ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Caelyx pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicin-Hydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung.

Caelyx pegylated liposomal enthält Doxorubicin-Hydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol (MPEG) gebunden ist. Durch den Prozess der Polyethylenglykolisierung werden die Liposomen vor der Erkennung durch das Monozyten-Makrophagen-System geschützt, was ihre Kreislaufzirkulation verlängert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Enthält vollhydriertes Phosphatidylcholin (aus Sojabohnen) – siehe Abschnitt 4.3.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Die Dispersion ist steril, durchscheinend und rot.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Caelyx pegylated liposomal wird angewendet
- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
- zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.
- in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
- zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) mit niedrigen CD4-Werten (< 200 CD4-Lymphozyten/mm³) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall.

Die Anwendung von Caelyx pegylated liposomal kann entweder als primäre systemische Chemotherapie erfolgen oder als sekundäre Chemotherapie bei AIDS-KS-Patienten, bei denen die Krankheit fortschreitet oder eine vorherige, systemische Kombinationschemotherapie mit mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe - ein Vinca-Alkaloid, Bleomycin und Standard-Doxorubicin (oder sonstige Anthrazykline) - nicht toleriert wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Caelyx pegylated liposomal sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, auf die Anwendung von Zytotoxika spezialisierten Onkologen angewendet werden.

Caelyx pegylated liposomal zeigt eigene, besondere pharmakokinetische Eigenschaften und darf deshalb nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid ausgetauscht werden.

Dosierung

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom

Caelyx pegylated liposomal wird in einer Dosis von 50 mg/m² einmal alle 4 Wochen intravenös verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert.

Multiples Myelom

Caelyx pegylated liposomal wird in einer Dosis von 30 mg/m^2 an Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas als einstündige Infusion unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion appliziert. Das Bortezomib-Behandlungsschema besteht aus der Gabe von 1,3 mg/m^2 alle drei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11. Die Dosis sollte beibehalten werden, solange die Patienten zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen. Die für Tag 4 vorgesehene Anwendung beider Arzneimittel kann je nach medizinischer Notwendigkeit um bis zu 48 Stunden hinausgeschoben werden. Zwischen den Anwendungen von Bortezomib sollten mindestens 72 Stunden liegen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Caelyx pegylated liposomal wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 20 mg/m^2 Doxorubicin-Hydrochlorid alle zwei bis drei Wochen verabreicht. Kürzere Intervalle als 10 Tage sind zu vermeiden, da eine Akkumulation des Arzneimittels und eine erhöhte Toxizität nicht ausgeschlossen werden können. Um einen therapeutischen Erfolg zu erreichen, wird eine Behandlung über zwei bis drei Monate empfohlen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie es zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolges erforderlich ist.

Für alle Patienten

Treten bei dem Patienten frühe Symptome oder Anzeichen an Reaktionen auf die Infusion auf (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8), so ist die Infusion sofort abzubrechen, entsprechende Prämedikationen zu verabreichen (Antihistaminika und/oder Kurzzeit-Corticoide) und mit einer verlangsamten Rate fortzufahren.

Richtlinien für die Dosismodifikation von Caelyx pegylated liposomal

Um Nebenwirkungen wie palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE), Stomatitis oder hämatologische Toxizität zu kontrollieren, kann die Dosis reduziert oder verzögert werden. Richtlinien zur Dosismodifikation von Caelyx pegylated liposomal als Folge dieser Nebenwirkungen sind in der Tabelle unten aufgeführt. Der Toxizitätsgrad in diesen Tabellen basiert auf den allgemeinen Toxizitätskriterien des National Cancer Institute (NCI-CTC).

Die Tabellen für PPE (Tabelle 1) und Stomatitis (Tabelle 2) enthalten die Anleitung, die zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung des Mammakarzinoms oder des Ovarialkarzinoms verwendet wurde (Modifikation des empfohlenen 4wöchigen Behandlungszyklus): Treten diese Toxizitäten bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom auf, so kann der empfohlene 2- bis 3wöchige Behandlungszyklus entsprechend modifiziert werden.

Die Tabelle zur hämatologischen Toxizität (Tabelle 3) zeigt die Anleitung, die nur zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom verwendet wurde. Die Dosismodifikation bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom wird im Anschluss an Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 1. Palmar-Plantare Erythrodysästhesie

	Woche nach vorhergehender Dosis von Caelyx pegylated liposomal		
Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	**Woche 4**	**Woche 5**	**Woche 6**
Grad 1 (leichtes Erythem, Schwellung oder Hautschuppung, die tägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigen)	**Unveränderte Dosis, außer** bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Haut-toxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	**Unveränderte Dosis, außer** bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Haut-toxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	**Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren**
Grad 2 (Erythem, Hautschuppung oder Schwellung, die normale körperliche Aktivitäten beeinträchtigen, jedoch nicht ausschließen; kleine Blasen oder Ulzerationen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm)	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren**
Grad 3 (Blasenbildung, Ulzeration oder Schwellung, die Gehen oder normale tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; Tragen von normaler Kleidung ist nicht möglich)	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Therapieabbruch**
Grad 4 (diffuse oder lokale Prozesse, die zu infektiösen Komplikationen, bettlägerigem Zustand oder Hospitalisierung führen)	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Therapieabbruch**

Tabelle 2. Stomatitis

	Woche nach vorhergehender Dosis von Caelyx pegylated liposomal		
Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	**Woche 4**	**Woche 5**	**Woche 6**
Grad 1 (schmerzloses Geschwür, Erythem oder leichtes Wundsein)	**Unveränderte Dosis, außer** bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	**Unveränderte Dosis, außer** bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	**Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren** oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 2 (schmerzhaftes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann essen)	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren** oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 3 (schmerzhaftes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann nicht essen)	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Therapieabbruch**
Grad 4 (parenterale oder enterale Unterstützung erforderlich)	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Eine zusätzliche Woche abwarten**	**Therapieabbruch**

Tabelle 3. Hämatologische Toxizität (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten) – Kontrolle von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom

GRAD	**NEUTROPHILE**	**THROMBOZY-TEN**	**MODIFIKATION**
Grad 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Behandlung ohne Dosisreduktion wieder aufnehmen.
Grad 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000; Dosis um 25% reduzieren oder mit voller Dosis mit Wachstumsfaktor-Unterstützung fortfahren.

Für mit Caelyx pegylated liposomal in Kombination mit Bortezomib behandelte Patienten mit multiplem Myelom, bei welchen eine PPE oder Stomatitis auftritt, sollte die Dosierung von Caelyx

pegylated liposomal wie in den Tabellen 1 bzw. 2 beschrieben modifiziert werden. Tabelle 4 zeigt das für andere Dosismodifikationen in der klinischen Studie befolgte Schema bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mit der Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden. Für genauere Informationen bezüglich Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib ist die Fachinformation von Bortezomib zu beachten.

Tabelle 4. Dosisanpassung für die Kombinationsbehandlung mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib – Patienten mit multiplem Myelom

Zustand des Patienten	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Fieber ≥ 38°C und Neutrophilenzahl < 1.000/mm^3	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden, bei Auftreten dieser Werte vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der nächsten Dosis um 25%.	Reduktion der nächsten Dosis um 25%.
An einem beliebigen Tag der Anwendung nach Tag 1 jedes Zyklus: Thrombozytenzahl < 25.000/mm^3 Hämoglobin < 8 g/dl Neutrophilenzahl < 500/mm^3	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden, bei Auftreten vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der Dosis um 25% in den folgenden Zyklen, falls Bortezomib wegen hämatologischer Toxizität reduziert wird.*	Nicht anwenden; falls 2 oder mehr Dosen in einem Zyklus nicht gegeben werden, Reduktion der Dosis um 25% in den folgenden Zyklen.
Nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4, die mit dem Arzneimittel in Verbindung steht	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25% für alle nachfolgenden Anwendungen.	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25% für alle nachfolgenden Anwendungen.
Neuropathische Schmerzen oder periphere Neuropathie	Keine Dosismodifikation.	Siehe Fachinformation für Bortezomib.

***** Für genauere Informationen zur Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib siehe auch Fachinformation von Bortezomib

Bei AIDS-KS-Patienten, die mit Caelyx pegylated liposomal behandelt werden, kann hämatologische Toxizität eine Dosisreduzierung, eine Unterbrechung oder einen Aufschub der Therapie erforderlich machen. Die Therapie mit Caelyx pegylated liposomal ist bei Patienten, bei denen Neutrophilen-Werte von < 1.000/mm³ und/oder Thrombozyten-Werte von < 50.000/mm³ vorliegen, vorübergehend zu unterbrechen. G-CSF (oder GM-CSF) kann als Begleittherapie zur Unterstützung der Blutbildung verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Werte in nachfolgenden Zyklen < 1.000/mm³ sind.

Leberfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Daten von Caelyx pegylated liposomal, die an einer kleinen Zahl von Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin erhoben worden sind, unterscheiden sich nicht von den Werten bei Patienten mit normalen Gesamtbilirubinwerten. Jedoch sollte, bis weitere Erfahrungen vorliegen, die Dosis von Caelyx pegylated liposomal bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, basierend auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien zum Mammakarzinom und Ovarialkarzinom wie folgt reduziert werden: Zu Beginn der Therapie wird die erste Dosis um 25% reduziert, wenn der Bilirubinwert zwischen 1,2 und 3,0 mg/dl liegt. Ist der Bilirubinwert > 3,0 mg/dl, wird die erste Dosis um 50% reduziert. Toleriert der Patient die erste Dosis ohne eine Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels oder der Leberenzyme, so kann die Dosis für den Zyklus 2 auf die nächste Dosisstufe erhöht werden, d.h. wurde die erste Dosis um 25% reduziert, Erhöhung auf die volle Dosis im Zyklus 2, wurde die erste Dosis um 50% reduziert, Erhöhung auf 75% der vollen Dosis im Zyklus 2. Die Dosis kann auf die volle Dosis in den nachfolgenden Zyklen erhöht werden, sofern dies toleriert wird. Caelyx pegylated liposomal kann bei Patienten mit Lebermetastasen mit gleichzeitiger Erhöhung von Bilirubin und der Leberenzyme bis zum 4fachen des oberen Grenzwertes der Normwerte angewendet werden. Die Leberfunktion ist vor der Verabreichung von Caelyx pegylated

liposomal mit üblichen klinischen Labortests, wie z.B. Bestimmung der ALT/AST (GPT/GOT), alkalischen Phosphatase und Bilirubin, zu ermitteln.

Nierenfunktionsstörungen
Da Doxorubicin in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden wird, sollte keine Dosierungsanpassung erforderlich sein. Populationspharmakokinetische Daten (bei denen die Kreatininclearance im Bereich von 30 – 156 ml/min lag) zeigen, dass die Clearance von Caelyx pegylated liposomal nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten an Patienten mit einer Kreatininclearance von kleiner als 30 ml/min vor.

AIDS-assoziierte KS-Patienten mit Splenektomie
Da keine Erfahrungen mit Caelyx pegylated liposomal bei Patienten, die eine Splenektomie hatten, vorliegen, wird eine Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Eine Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten
Eine Bevölkerungsanalyse zeigt, dass ein Alter außerhalb der getesteten Grenzen (21 – 75 Jahre) die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal nicht signifikant verändert.

Art der Anwendung
Caelyx pegylated liposomal wird als intravenöse Infusion angewendet. Für weitere Hinweise zur Zubereitung und besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung (siehe Abschnitt 6.6).

Caelyx pegylated liposomal darf niemals als Bolusinjektion oder als unverdünnte Dispersion verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Infusionsleitung von Caelyx pegylated liposomal über einen Seitenanschluss an eine intravenöse Infusionsleitung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung anzuschließen, um eine weitere Verdünnung zu erzielen und um das Risiko einer Thrombose und einer Extravasation auf ein Mindestmaß herabzusetzen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden. Caelyx pegylated liposomal darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für Dosen < 90 mg: Caelyx pegylated liposomal in 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur Infusion verdünnen.
Für Dosen ≥ 90 mg: Caelyx pegylated liposomal in 500 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur Infusion verdünnen.

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom/Multiples Myelom
Um das Risiko für Infusionsreaktionen zu minimieren, wird die Initialdosis mit einer Rate, die nicht größer ist als 1 mg/Minute, verabreicht. Tritt keine Infusionsreaktion auf, so können nachfolgende Infusionen von Caelyx pegylated liposomal in einem Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden.

Bei Patienten, die eine Infusionsreaktion zeigen, ist die Gabe der Infusion wie folgt zu modifizieren: Innerhalb der ersten 15 Minuten sind langsam 5% der Gesamtdosis zu infundieren. Tritt keine Infusionsreaktion auf, kann die Infusionsrate für die folgenden 15 Minuten verdoppelt werden. Tritt erneut keine Reaktion auf, kann die Infusion innerhalb der nächsten Stunde beendet werden, so dass die Gesamt-Infusionszeit 90 Minuten beträgt.

AIDS-assoziiertes KS
Die Dosis von Caelyx pegylated liposomal wird mit 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt und intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss oder Soja, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Caelyx pegylated liposomal darf nicht bei AIDS-KS-Patienten angewendet werden, die erfolgreich mit lokaler Therapie oder systemischer α-Interferon-Therapie behandelt werden können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Unterschiede im pharmakokinetischen Profil und in den Dosierungsschemata soll Caelyx pegylated liposomal nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid ausgetauscht werden.

Kardiale Toxizität
Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten, die Caelyx pegylated liposomal verabreicht bekommen, häufig routinemäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Transitorische EKG-Veränderungen, wie beispielsweise Abflachung der T-Kurve, S-T-Segment-Depression und benigne Arrhythmien sollten nicht zwingend Anlass zur Unterbrechung einer Therapie mit Caelyx pegylated liposomal sein. Eine Reduktion des QRS-Komplexes wird jedoch als Anzeichen einer Kardiotoxizität gewertet. Wenn diese Veränderung auftritt, muss die Durchführung des aussagekräftigsten Tests einer Anthrazyklin-induzierten Myokard-Schädigung, die Endomyokard-Biopsie, in Erwägung gezogen werden.

Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurffraktion durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzbinnenraumszintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Therapiebeginn mit Caelyx pegylated liposomal angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal zwingend vorgeschrieben, sobald ein Patient eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 450 mg/m² überschreitet.

Die oben genannten Tests und Methoden zur Kontrolle der Herzfunktion während einer Therapie mit einem Anthrazyklin, wie Doxorubicin-HCl, sollten in der folgenden Reihenfolge angewendet werden: EKG-Kontrolle, Messung der linksventrikulären Auswurffraktion, Endomyokard-Biopsie.
Falls ein Testergebnis eine - möglicherweise mit der Therapie von Caelyx pegylated liposomal zusammenhängende - Herzschädigung anzeigt, muss der Nutzen einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Myokard-Schädigung abgewogen werden.

Patienten mit behandlungsbedürftigen kardiovaskulären Erkrankungen dürfen Caelyx pegylated liposomal nur erhalten, wenn der Nutzen für den Patienten gegenüber dem Risiko überwiegt.

Vorsicht ist bei Patienten mit Herzfunktionsstörungen geboten, die Caelyx pegylated liposomal erhalten.

Bei Verdacht auf Kardiomyopathie, d.h., wenn die linksventrikuläre Auswurffraktion relativ im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung abgefallen ist und/oder die linksventrikuläre Auswurffraktion niedriger ist als ein prognostisch relevanter Wert (z.B. < 45%), sollte eine Endomyokard-Biopsie erwogen und der Vorteil einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig mit dem Risiko der Entwicklung einer irreversiblen Herzschädigung abgewogen werden.

Eine Herzinsuffizienz aufgrund einer Kardiomyopathie kann plötzlich, ohne vorherige EKG-Veränderungen, und auch einige Wochen nach Abschluss der Therapie auftreten.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Anthrazykline erhalten haben. Bei der Ermittlung der Gesamtdosis von Doxorubicin-HCl muss auch jegliche frühere (oder begleitende) Therapie mit kardiotoxischen Verbindungen, wie z.B. anderen Anthrazyklinen/Anthrachinonen oder 5-Fluorouracil

in Betracht gezogen werden. Eine kardiale Toxizität kann auch bei kumulativen Anthrazyklin-Dosen unter 450 mg/m² bei Patienten mit früherer mediastinaler Bestrahlung oder bei Patienten mit gleichzeitiger Cyclophosphamid-Therapie auftreten.

Das kardiale Verträglichkeitsprofil für das sowohl beim Mammakarzinom als auch beim Ovarialkarzinom empfohlene Dosierungsschema (50 mg/m^2) ähnelt dem Profil bei 20 mg/m^2 bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (siehe Abschnitt 4.8).

Myelosuppression
Bei vielen mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patienten besteht bereits eine Myelosuppression aufgrund ihrer HIV-Krankheit, umfangreicher Begleitmedikation, früherer Medikation oder aufgrund von Tumoren, die das Knochenmark betreffen. In der Pivotal-Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Dosen von 50 mg/m² erhielten, war die Myelosuppression im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt, reversibel und war nicht mit Episoden an neutropenischen Infektionen oder Sepsis assoziiert. Darüber hinaus war die Häufigkeit einer therapieinduzierten Sepsis, in einer kontrollierten, klinischen Studie mit Caelyx pegylated liposomal vs. Topotecan, bei den mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom wesentlich geringer, als bei der mit Topotecan behandelten Gruppe. Eine ähnlich niedrige Häufigkeit an Myelosuppression wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom beobachtet, die Caelyx pegylated liposomal in einer klinischen Studie zur First-line-Therapie erhielten. Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom scheint Myelosuppression bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom die dosislimitierende Nebenwirkung zu sein (siehe Abschnitt 4.8). Aufgrund der Möglichkeit einer Knochenmarkssuppression muss eine periodische Überwachung des Blutbildes während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal durchgeführt werden. Diese sollte jedoch mindestens vor jeder Dosisverabreichung von Caelyx pegylated liposomal durchgeführt werden.

Eine anhaltende schwere Myelosuppression kann zu einer Superinfektion oder Hämorrhagie führen.

In kontrollierten, klinischen Studien bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, in denen gegen ein Behandlungsschema mit Bleomycin/Vincristin verglichen wurde, traten unter Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal opportunistische Infektionen häufiger auf. Patienten und Ärzte müssen von dieser höheren Inzidenz wissen und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen.

Sekundäre hämatologische Malignome
Wie bei anderen DNS-schädigenden, antineoplastischen Substanzen auch, wurde nach Erhalt einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin, über das Auftreten einer sekundären, akuten myeloischen Leukämie und Myelodysplasien bei Patienten berichtet. Daher sollte jeder Patient, der mit Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen.

Sekundäre orale Neoplasien
Bei Patienten mit einer Langzeit-Exposition von Caelyx pegylated liposomal (länger als ein Jahr) oder die eine Caelyx pegylated liposomal-Gesamtdosis von mehr als 720 mg/m^2 erhielten wurden sehr seltene Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom berichtet. Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom wurden sowohl während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal als auch bis zu 6 Jahre nach Erhalt der letzten Dosis diagnostiziert. Patienten müssen in regelmäßigen Intervallen auf orale Ulzerationen oder andere orale Beschwerden, die auf ein sekundäres Mundhöhlenkarzinom hinweisen könnten, untersucht werden.

Mit der Infusion einhergehende Reaktionen
Schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche, mit der Infusion einhergehende Reaktionen können innerhalb einiger Minuten nach Beginn der Infusion von Caelyx pegylated liposomal auftreten. Diese sind charakterisiert durch allergieartige oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Symptomen wie Asthma, Hautrötung, urtikariaartiger Hautausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Pruritus, Schwitzen, Kurzatmigkeit, Gesichtsödeme, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb oder im Hals und/oder Hypotonie. Sehr selten wurden auch Krampfanfälle in Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen beobachtet.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt meist ohne eine zusätzliche Therapie diese Symptome. Jedoch sollten zur Behandlung dieser Symptome Arzneimittel (wie Antihistamine, Corticosteroide, Adrenalin und Antikonvulsiva) sowie eine Notfallausrüstung für einen sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen. Nachdem alle Symptome behoben sind, kann bei den meisten Patienten die Behandlung ohne ein erneutes Wiederauftreten fortgesetzt werden. Mit der Infusion einhergehende Reaktionen treten nach dem ersten Behandlungszyklus selten wieder auf. Um das Risiko für mit der Infusion einhergehende Reaktionen zu minimieren, sollte die Anfangsdosis mit einer Rate verabreicht werden, die nicht höher als 1 mg/Minute ist (siehe Abschnitt 4.2).

Palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE)
Die PPE ist durch schmerzhafte, gerötete makulare Hauteruptionen charakterisiert. Wird bei Patienten diese Nebenwirkung beobachtet, tritt sie in der Regel nach zwei oder drei Behandlungszyklen auf. Eine Besserung erfolgt in der Regel innerhalb von 1-2 Wochen; in einigen Fällen kann es bis zu 4 Wochen oder länger bis zur völligen Rückbildung dauern. Pyridoxin in einer Dosis von 50-150 mg pro Tag und Corticosteroide wurden zur Prophylaxe und Behandlung der PPE eingesetzt, jedoch wurden diese Therapien nicht in Phase-III-Studien evaluiert. Andere Möglichkeiten, eine PPE zu verhindern und zu behandeln, umfassen das Kühlhalten von Händen und Füßen durch Eintauchen in kaltes Wasser (Duschen, Bäder oder Schwimmen), die Vermeidung von intensiver Hitze und heißem Wasser und das Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Socken, Handschuhe oder enganliegende Schuhe). Die PPE scheint primär vom Dosierungsschema abzuhängen und kann durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls um 1-2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) vermindert werden. Jedoch kann die Hautreaktion für einige Patienten schwer und schwächend sein und zu einem Abbruch der Behandlung führen (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
Bei Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, gab es Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD), die akut beginnen kann, einige davon mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten eine Verschlechterung von Atemwegssymptomen wie Dyspnoe, trockener Husten und Fieber auftritt, sollte die Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal unterbrochen und der Patient umgehend untersucht werden. Wenn eine ILD bestätigt wird, sollte Caelyx pegylated liposomal abgesetzt und der Patient angemessen behandelt werden.

Extravasation
Obwohl über eine lokale Nekrose nach einer Extravasation nur sehr selten berichtet wurde, wird Caelyx pegylated liposomal als lokal reizend eingestuft. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Doxorubicin HCl als Liposomen-Formulierung das Potenzial einer Extravasationsschädigung verringert. Bei jeglichen Anzeichen oder Symptomen einer Extravasation (z. B. Brennen, Erythem) muss die Infusion sofort abgebrochen werden und über eine andere Vene erneut begonnen werden. Die lokale Therapie der Extravasationsstelle mit Eis über einen Zeitraum von ungefähr 30 Minuten kann nützlich sein, um die lokale Reaktion zu lindern. Caelyx pegylated liposomal darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Diabetiker
Es muss beachtet werden, dass jede Durchstechflasche Caelyx pegylated liposomal Saccharose enthält und dass Caelyx pegylated liposomal mit einer 5%igen (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verabreicht wird.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Für häufige Nebenwirkungen, die eine Modifikation der Dosis oder Unterbrechung der Behandlung notwendig machen siehe Abschnitt 4.8.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Caelyx pegylated liposomal durchgeführt, obwohl Phase-II-Kombinationsstudien mit konventionellen, chemotherapeutischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit gynäkologischen, bösartigen Erkrankungen durchgeführt wurden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie mit Standard-Doxorubicin-HCl Wechselwirkungen zeigen, ist Vorsicht geboten. Caelyx pegylated liposomal kann unter Umständen, wie andere Doxorubicin-HCl-Präparate, die Toxizität anderer zytostatischer Therapien vergrößern. Während klinischer Studien an Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Mamma- und Ovarialkarzinom), die begleitend Cyclophosphamid oder Taxane erhalten haben, wurden keine zusätzlichen Toxizitäten beobachtet. Bei Patienten mit AIDS wurde über Verschlimmerung der Cyclophosphamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis und Verstärkung der Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin bei Standard-Doxorubicin-HCl berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Zytostatika, insbesondere bei myelotoxischen Substanzen, ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Von Doxorubicin-Hydrochlorid wird angenommen, dass es, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, schwere konnatale Defekte verursachen kann. Daher darf Caelyx pegylated liposomal nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen
Aufgrund des genotoxischen Potentials von Doxorubicin-Hydrochlorid (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal und bis 8 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen.
Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal und bis 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und keine Kinder zu zeugen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Caelyx pegylated liposomal in die Muttermilch übergeht. Mütter müssen vor Beginn der Behandlung das Stillen einstellen, da viele Arzneimittel, einschließlich Anthrazykline, in die Muttermilch übergehen und auf Grund des Potentials schwerwiegender Nebenwirkungen durch Caelyx pegylated liposomal für gestillte Kinder. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

Fertilität
Der Einfluss von Doxorubicin-Hydrochlorid auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Caelyx pegylated liposomal hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde in bisherigen klinischen Studien selten (< 5%) Schwindelgefühl und Schläfrigkeit im Zusammenhang mit der Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal beobachtet. Patienten, die an diesen Nebenwirkungen leiden, dürfen nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (≥ 20%) waren Neutropenie, Übelkeit, Leukopenie, Anämie und Müdigkeit.

Schwere Nebenwirkungen (Nebenwirkungen der Grade 3/4, die bei ≥ 2% der Patienten auftraten) waren Neutropenie, PPE, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Stomatitis, Müdigkeit, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Pyrexie, Dyspnoe und Pneumonie. Weniger häufig aufgetretene schwere Nebenwirkungen waren Pneumocystis jirovecii-Pneumonien, Abdominalschmerzen, Infektionen durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis, Asthenie, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Venenthrombosen, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, toxisch epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson Syndrom.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammengefasst, welche bei 4.231 Patienten auftraten, die Caelyx pegylated liposomal zur Behandlung des Mammakarzinoms, des Ovarialkarzinoms, des multiplen Myeloms sowie des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms erhielten. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls berücksichtigt, wobei diese mit „b“ gekennzeichnet sind. Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig: (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind, wenn relevant, die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Caelyx pegylated liposomal behandelt wurden

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
		Pneumonie
		Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
		Infektion durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis
		Infektion durch Mycobacterium avium
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Harnwegsinfektion
		Infektion
		Infektion der oberen Atemwege
		orale Candidose
		Follikulitis
		Pharyngitis
		Nasopharyngitis
	Gelegentlich	Herpes simplex
		Pilzinfektion
	Selten	opportunistische Infektion (einschließlich *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Isospora*, *Legionellen*, *Microsporidium*, *Salmonellen*, *Staphylokken*, *Toxoplasma*, *Tuberkulose*)[a]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl.	Nicht bekannt	akute myeloische Leukämie[b]
		Myelodysplastisches Syndrom[b]
		orale Neoplasien[b]

Zysten und Polypen)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie
		Neutropenie
		Lymphopenie
		Anämie (einschließlich hypochrome Anämie)
	Häufig	Thrombozytopenie
		febrile Neutropenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
		Thrombozytose
	Selten	Knochenmarksinsuffizienz
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
		anaphylaktische Reaktion
	Selten	anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
	Häufig	Kachexie
		Dehydrierung
		Hypokaliämie
		Hyponatriämie
		Hypokalzämie
	Gelegentlich	Hyperkaliämie
		Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrtheit
		Angstgefühl
		Depression
		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	periphere Neuropathie
		periphere sensorische Neuropathie
		Neuralgie
		Parästhesie
		Hypoästhesie
		Dysgeusie
		Kopfschmerzen
		Lethargie
		Schwindel
	Gelegentlich	Polyneuropathie
		Krampfanfall
		Synkope
		Dysästhesie
		Somnolenz
Augen-erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis
	Gelegentlich	verschwommenes Sehen
		Tränenfluss
	Selten	Retinitis
Herzerkrankungen[a]	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Palpitationen
		Herzstillstand
		Herzinsuffizienz
		kongestive Herzinsuffizienz
		Kardiomyopathie
		Kardiotoxizität
	Selten	ventrikuläre Arrhythmien
		Rechtsschenkelblock

		Überleitungsstörung
		atrioventrikulärer Block
		Zyanose
Gefäß-erkrankungen	Häufig	Hypertonie
		Hypotonie
		Hitzewallungen
	Gelegentlich	Lungenembolie
		Nekrose an der Injektionsstelle (einschließlich Nekrose der Weichteile und Nekrose der Haut)
		Phlebitis
		orthostatische Hypotonie
	Selten	Thrombophlebitis
		Venenthrombosen
		Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
		Belastungsdyspnoe
		Epistaxis
		Husten
	Gelegentlich	Asthma
		Brustbeschwerden
	Selten	Engegefühl im Hals
	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Sehr häufig	Stomatitis
		Übelkeit
		Erbrechen
		Diarrhö
		Obstipation
	Häufig	Gastritis
		aphtöse Stomatitis
		Mundulzera
		Dyspepsie
		Dysphagie
		Oesophagitis
		Abdominalschmerzen
		obere Abdominalschmerzen
		orale Schmerzen
		Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Flatulenz
		Gingivitis
	Selten	Glossitis
		Lippengeschwür
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Sehr häufig	Palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE)[a]
		Hautausschlag (einschließlich erythematöser, makulopapulöser und papulöser Hautausschlag)
		Alopezie
	Häufig	Hautabschuppung
		Blasen
		Hauttrockenheit

		Erythem
		Pruritus
		Hyperhidrose
		Hyperpigmentierung der Haut
	Gelegentlich	Dermatitis
		exfoliative Dermatitis
		Akne
		Hautgeschwür
		allergische Dermatitis
		Urtikaria
		Hautverfärbungen
		Petechien
		Pigmentstörung
		Störung des Nagels
	Selten	toxische epidermale Nekrolyse
		Erythema multiforme
		bullöse Dermatitis
		lichenoide Keratose
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson Syndrom[b]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr häufig	Skelett-/Muskelschmerzen (einschließlich Skelett-/Muskelschmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten)
	Häufig	Muskelkrämpfe
		Myalgie
		Arthralgie
		Knochenschmerzen
	Gelegentlich	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Schmerzen in der Brust
	Selten	Vaginitis
		skrotales Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
		Müdigkeit
	Häufig	infusionsassoziierte Reaktionen
		Schmerzen
		Brustschmerzen
		grippeartige Erkrankung
		Schüttelfrost
		Schleimhautentzündung
		Asthenie
		Malaise
		Ödem
		periphere Ödeme
	Gelegentlich	Extravasation an der Injektionsstelle
		Reaktion an der Injektionsstelle
		Gesichtsödem

		Hyperthermie
	Selten	Störung der Schleimhaut
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsverlust
	Gelegentlich	verminderte Auswurffraktion
	Selten	anormale Leberfunktionswerte (einschließlich Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels, erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte und erhöhte Aspartat-Aminotransferasewerte)
		erhöhter Kreatininspiegel im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Radiation-Recall-Phänomen[a]

[a] siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“
[b] Nebenwirkung nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Palmar-plantare Erythrodysästhesie

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung, die in klinischen Studien zum Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom berichtet wurde, war die palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE). Die Gesamtinzidenz der PPE betrug 41,3% bzw. 51,1%. Die Ausprägung war meist mild, über schwere Fälle (Grad 3) wurde bei 16,3% bzw. 19,6% der Patientinnen berichtet. Die Inzidenz lebensbedrohlicher Ausprägungen (Grad 4) wurde mit < 1% berichtet. Gelegentlich führte die PPE zu einem dauerhaften Therapieabbruch (1,9% und 10,8%). Eine PPE wurde bei 16% der Patienten mit multiplem Myelom beobachtet, die mit einer Kombinationstherapie von Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden. Eine PPE 3. Grades trat bei 5% der Patienten auf. Es wurde keine PPE 4. Grades beobachtet. Die PPE-Rate war bei AIDS-KS-Patienten wesentlich niedriger (1,3% aller Grade; 0,4% PPE Grad 3; keine PPE Grad 4) (siehe Abschnitt 4.4).

Opportunistische Infektionen

Nebenwirkungen, die die Atmungsorgane betreffen, traten in klinischen Studien mit Caelyx pegylated liposomal häufig auf und können mit opportunistischen Infektionen (OI) bei AIDS-Patienten in Verbindung stehen. Opportunistische Infektionen wurden bei KS-Patienten nach der Anwendung von Caelyx pegylated liposomal beobachtet und traten häufig bei Patienten mit HIV-induzierter Immunschwäche auf. Die am häufigsten in klinischen Studien beobachteten opportunistischen Infektionen waren Candidiasis, Infektionen durch Zytomegalievirus, Herpes simplex, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie und Infektionen durch Mycobacterium avium.

Kardiale Toxizität

Ein häufigeres Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einer Doxorubicin-Therapie in einer kumulativen Lebenszeitdosis von > 450 mg/m² oder bei niedrigeren Dosen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren verbunden. Endomyokard-Biopsien zeigen bei neun von zehn AIDS-KS-Patienten, die kumulative Dosen von Caelyx pegylated liposomal von mehr als 460 mg/m² erhalten, keine Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Die empfohlene Dosis von Caelyx pegylated liposomal für AIDS-KS-Patienten beträgt 20 mg/m² alle zwei bis drei Wochen. Die kumulative Dosis, ab der die Kardiotoxizität für diese AIDS-KS-Patienten klinisch signifikant sein kann (> 400 mg/m²), würde erfordern, dass mehr als 20 Behandlungen mit Caelyx pegylated liposomal über einen Zeitraum von 40 bis 60 Wochen vorgenommen werden müssten.

Darüber hinaus wurden an 8 Patientinnen mit soliden Tumoren Endomyokard-Biopsien durchgeführt, die kumulative Anthrazyklin-Dosen von 509 mg/m² bis 1.680 mg/m² erhalten hatten. Der Bereich des Billingham-Kardiotoxizitäts-Index betrug Grad 0-1,5. Diese Werte entsprechen keiner oder einer leichten Kardiotoxizität.

In der Pivotal-Phase-III-Studie im Vergleich mit Doxorubicin entsprachen 58/509 (11,4%) der randomisierten Patientinnen (10 wurden mit einer Dosis von 50 mg/m^2 alle 4 Wochen mit Caelyx pegylated liposomal behandelt im Vergleich zu 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen bei einer Dosis von 60 mg/m^2 alle 3 Wochen) den durch das Protokoll definierten Kriterien bezüglich Kardiotoxizität während der Behandlung und/oder der Nachbeobachtungsphase. Die Kardiotoxizität war definiert zum einen als ein um 20 Punkte oder höherer Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten, sofern der verbleibende LVEF-Wert innerhalb der normalen Grenzen verblieb, zum anderen als ein um 10 Punkte oder höherer Abfall, sofern der LVEF-Wert anormale Werte annahm (weniger als die Untergrenze des Normalwertes). Keine der 10 Caelyx pegylated liposomal - Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, entwickelte Anzeichen und Symptome einer CHF. Im Gegensatz hierzu entwickelten 10 von 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, auch Anzeichen und Symptome einer CHF.

Bei Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich einer Untergruppe von Patientinnen mit Mamma- und Ovarialkarzinom, die mit einer Anthrazyklin-Dosis von 50 mg/m²/Zyklus mit kumulativen Lebenszeitdosen von bis zu 1.532 mg/m² behandelt wurden, war die Häufigkeit an klinisch signifikanter Herzfunktionsstörung gering. Von den 418 Patienten, die mit einer Caelyx pegylated liposomal-Dosis von 50 mg/m²/Zyklus behandelt wurden und bei denen vor der Behandlung die Ausgangswerte der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) und mindestens eine Follow-up-Messung durch MUGA-Scans durchgeführt wurde, hatten 88 Patienten kumulative Anthrazyklin-Dosen von > 400 mg/m², eine Gesamtdosis, die mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulärer Toxizität für konventionelle Doxorubicin-Zubereitungen verbunden ist. Nur 13 von diesen 88 Patienten (15%) hatten mindestens eine klinisch signifikante Änderung in ihrer LVEF, definiert als ein LVEF-Wert kleiner als 45% oder eine Abnahme von mindestens 20 Punkten vom Ausgangswert. Darüber hinaus brach nur 1 Patient (kumulative Anthrazyklin-Dosis von 944 mg/m²) die Studien-Behandlung aufgrund von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz ab.

Radiation-Recall-Phänomen
Gelegentlich traten Hautreaktionen, die durch vorhergehende Strahlentherapie bedingt waren, im Zusammenhang mit der Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal wieder auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit Doxorubicin-HCl verschlimmert die toxischen Wirkungen hinsichtlich Mukositis, Leukopenie und Thrombozytopenie. Die Behandlung einer akuten Überdosierung besteht darin, den hochgradig myelosupprimierten Patienten ins Krankenhaus einzuweisen, ihn mit Antibiotika, Thrombozyten- und Granulozyten-Transfusionen zu versorgen und die Mukositis symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatika (Anthrazykline und verwandte Substanzen), ATC-Code: L01DB01.

Wirkmechanismus
Der wirksame Bestandteil von Caelyx pegylated liposomal ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces peucetius* var. *caesius* gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Eine randomisierte Phase-III-Studie von Caelyx pegylated liposomal im Vergleich mit Doxorubicin an Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurde bei 509 Patientinnen durchgeführt. Das im Protokoll spezifizierte Studienziel, die Nicht-Unterlegenheit zwischen Caelyx pegylated liposomal und Doxorubicin zu zeigen, wurde erreicht. Das relative Risiko (HR) für das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 1,00 (95% CI für HR=0,82-1,22). Das an prognostizierte Variablen angepasste relative Risiko der Behandlung für das progressionsfreie Überleben war identisch mit dem PFS für die ITT-Gruppe.

Die primäre Analyse der Kardiotoxizität zeigte, dass das Risiko einer kardialen Nebenwirkung in Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis mit Caelyx pegylated liposomal signifikant niedriger war als mit Doxorubicin (HR=3,16, $p < 0,001$). Bei kumulativen Dosen über 450 mg/m^2 traten unter Caelyx pegylated liposomal keine kardialen Ereignisse auf.

Eine Phase-III-Vergleichsstudie von Caelyx pegylated liposomal gegen Topotecan bei Patientinnen mit epithelialem Ovarialkarzinom nach dem Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie wurde mit 474 Patientinnen durchgeführt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patientinnen gegenüber den mit Topotecan behandelten Patientinnen, gekennzeichnet durch ein relatives Risiko (HR) von 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), p=0,050. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 56,3%, 34,7% und 20,2% für Caelyx pegylated liposomal verglichen mit 54,0%, 23,6% und 13,2% bei Topotecan.

In der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-sensitiven Erkrankung war der Unterschied größer: HR von 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), p=0,017. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 74,1%, 51,2% und 28,4% für Caelyx pegylated liposomal verglichen mit 66,2%, 31,0% und 17,5% bei Topotecan.

Die Behandlungsergebnisse waren ähnlich in der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-refraktären Erkrankung: HR von 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), p=0,618. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 41,5%, 21,1% und 13,8% für Caelyx pegylated liposomal verglichen mit 43,2%, 17,2% und 9,5% bei Topotecan.

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie der Phase III mit 646 Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten hatten und die während einer Anthracyclin-basierten Therapie keine Progression zeigten, wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib mit einer Bortezomib-Monotherapie verglichen. Im Vergleich zu den mit Bortezomib-Monotherapie behandelten Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts „Progressionsfreie Zeit“ (Time to Progression, TTP) für Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden, wie die Risiko-Reduktion (RR) von 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$ auf der Basis von 407 TTP-Ereignissen zeigt. Die mediane TTP betrug 6,9 Monate bei Patienten mit Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 8,9 Monaten bei Patienten mit Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib. Eine im Prüfplan festgelegte Zwischenanalyse (basierend auf 249 TTP-Ereignissen) führte aufgrund der Wirksamkeit zur vorgezogenen Beendigung der Studie. Diese Zwischenanalyse zeigte eine Risikoreduktion im Bereich der TTP von 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Die mediane TTP betrug 6,5 Monate für Patienten unter Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 9,3 Monaten für Patienten unter der Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib. Diese

Ergebnisse, obwohl nicht endgültig, begründeten die im Prüfplan definierte finale Analyse. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS), die nach einem medianen Follow-up von 8,6 Jahren durchgeführt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 30,8 Monate (95% CI: 25,2-36,5 Monate) bei den Patienten mit Bortezomib als Monotherapie und 33 Monate (95% CI: 28,9-37,1 Monate) bei den Patienten, die Caelyx pegylated liposomal plus Bortezomib als Kombinationstherapie erhielten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Caelyx pegylated liposomal ist eine polyethylenglykolisierte Liposomen-Formulierung von Doxorubicin-HCl mit einer langen Zirkulationszeit. Die polyethylenglykolisierten Liposomen enthalten an der Oberfläche gebundene hydrophile Methoxypolyethylenglykol (MPEG)-Ketten. Diese linearen MPEG-Ketten ragen aus der Liposomenoberfläche heraus und schaffen so eine Schutzschicht, die die Wechselwirkungen zwischen der Lipid-Doppelmembran und Plasmabestandteilen vermindert. Hierdurch können die Caelyx pegylated liposomal-Liposomen länger im Blutkreislauf zirkulieren. Die polyethylenglykolisierten Liposomen sind so klein (durchschnittlicher Durchmesser von ungefähr 100 nm), dass sie intakt durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren hindurchtreten (extravasieren) können. Der Nachweis, dass polyethylenglykolisierte Liposomen aus Blutgefäßen in Tumoren eindringen und sich dort ansammeln, konnte bei Mäusen mit C-26 Colon-Karzinomen und bei transgenen Mäusen mit KS-ähnlichen Läsionen geführt werden. Die polyethylenglykolisierten Liposomen besitzen darüber hinaus eine Lipidmatrix mit geringer Permeabilität und ein wässriges Puffersystem im Inneren, die gemeinsam dafür sorgen, dass Doxorubicin-HCl während der Zirkulationszeit in den Liposomen eingeschlossen bleibt.

Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal beim Menschen unterscheidet sich signifikant von der in der Fachliteratur angegebenen Pharmakokinetik üblicher Doxorubicin-HCl-Präparate. Bei niedrigeren Dosierungen (10 mg/m² bis 20 mg/m²) zeigt Caelyx pegylated liposomal eine lineare Pharmakokinetik. Über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² zeigt Caelyx pegylated liposomal eine nicht-lineare Pharmakokinetik. Standard-Doxorubicin-HCl zeigt eine ausgeprägte Gewebeverteilung (Verteilungsvolumen: 700 bis 1100 l/m²) und eine schnelle Eliminations-Clearance (24 bis 73 l/h/m²). Im Gegensatz hierzu weist das pharmakokinetische Profil von Caelyx pegylated liposomal darauf hin, dass Caelyx pegylated liposomal überwiegend auf das Flüssigkeitsvolumen der Gefäße beschränkt bleibt und die Clearance von Doxorubicin aus dem Blut vom Liposomen-Träger abhängt. Doxorubicin wird verfügbar, nachdem die Liposomen aus den Gefäßen ausgetreten und in das Gewebekompartiment eingetreten sind.

Bei vergleichbaren Dosen sind die Plasmakonzentration und die AUC-Werte von Caelyx pegylated liposomal, welches größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicin-HCl enthält (90% bis 95% der Gesamtmenge des Doxorubicins), bedeutend höher als jene Werte, die mit Standard-Doxorubicin-HCl-Präparaten erzielt werden.

Caelyx pegylated liposomal ist nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anzuwenden.

<u>Populations-Pharmakokinetik</u>
Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal wurde an 120 Patienten von 10 verschiedenen klinischen Studien mit Hilfe der Methode zur Bestimmung der Pharmakokinetik in größeren Patienten-Kollektiven erhoben. Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² wurde am besten durch ein nicht-lineares Zwei-Kompartiment-Modell nullter Ordnung und Michaelis-Menten-Elimination beschrieben. Die mittlere intrinsische Clearance von Caelyx pegylated liposomal betrug 0,030 l/h/m²
(Bereich 0,008 bis 0,152 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,93 l/m² (Bereich 0,96 bis 3,85 l/m²), wobei dies annähernd dem Plasmavolumen entsprach. Die Halbwertzeit lag zwischen 24 und 231 Stunden bei einem Mittelwert von 73,9 Stunden.

Patientinnen mit Mammakarzinom
Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal, die an 18 Patientinnen mit Mammakarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,016 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,027 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,46 l/m² (Bereich 1,10 bis 1,64 l/m²). Die mittlere Halbwertzeit betrug 71,5 Stunden (Bereich 45,2 bis 98,5 Stunden).

Patientinnen mit Ovarialkarzinom
Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal, die an 11 Patientinnen mit Ovarialkarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,021 l/h/m² (Bereich 0,009 bis 0,041 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,95 l/m² (Bereich 1,67 bis 2,40 l/m²). Die mittlere Halbwertzeit betrug 75,0 Stunden (Bereich 36,1 bis 125 Stunden).

AIDS-assoziierte KS-Patienten
Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal im Plasma wurde bei 23 Patienten mit KS ausgewertet, denen Einzeldosen von 20 mg/m² Doxorubicin-Hydrochlorid in einer 30minütigen Infusion verabreicht wurden. Die pharmakokinetischen Parameter von Caelyx pegylated liposomal (größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicin-HCl und geringe Anteile an nicht eingeschlossenem Doxorubicin-HCl), die nach Dosen von 20 mg/m² festgestellt wurden, sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6. Pharmakokinetische Parameter bei mit Caelyx pegylated liposomal behandelten AIDS-KS-Patienten

	Mittelwert ± Standardabweichung
Parameter	20 mg/m² (n=23)
Max. Plasmakonzentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasma-Clearance (l/h/m²)	0,041 ± 0,004
Verteilungsvolumen (l/m²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590 ± 58,7
$t_{1/2}(\lambda_1)$ (h)	5,2 ± 1,4
$t_{1/2}(\lambda_2)$ (h)	55,0 ± 4,8

*Gemessen am Ende einer 30minütigen Infusion

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Verabreichung bei Tieren zeigte sich, dass das Toxizitätsprofil von Caelyx pegylated liposomal bei Tieren dem Toxizitätsprofil einer Dauerinfusion mit Standard-Doxorubicin-Hydrochlorid beim Menschen sehr ähnlich ist. Bei Caelyx pegylated liposomal, in dem Doxorubicin-Hydrochlorid in polyethylenglykolisierten Liposomen eingeschlossen vorliegt, treten die Effekte jedoch wie im Folgenden beschrieben unterschiedlich stark auf:

Kardiotoxizität
Studien mit Kaninchen haben gezeigt, dass die Kardiotoxizität von Caelyx pegylated liposomal im Vergleich zu der bei konventionellen Doxorubicin-HCl-Formulierungen herabgesetzt ist.

Dermatologische Toxizität
In Studien mit wiederholter Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal in klinisch relevanten Dosen bei Ratten und Hunden wurden schwerwiegende Hautentzündungen und Ulzerationen beobachtet. In der Studie mit Hunden wurden Auftreten und Schweregrad dieser Läsionen durch Reduzierung der Dosis oder Verlängerung der Dosisintervalle verringert. Ähnliche Hautläsionen, die als palmar-plantare Erythrodysästhesie bezeichnet werden, wurden auch bei Patienten nach intravenöser Dauerinfusion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anaphylaktoide Reaktion
In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung bei Hunden wurde nach Verabreichung von polyethylenglykolisierten Liposomen als Placebo eine akute Reaktion beobachtet, die sich durch Blutdruckabfall, blasse Schleimhäute, Speichelfluss, Erbrechen und Phasen der Überaktivität - gefolgt von herabgesetzter Aktivität - und Lethargie äußerte. Eine ähnliche aber weniger heftige Reaktion wurde bei Hunden, die mit Caelyx pegylated liposomal und Standard-Doxorubicin behandelt wurden, beobachtet.

Das Ausmaß der blutdrucksenkenden Reaktion wurde durch eine Vorbehandlung mit Antihistaminen herabgesetzt. Diese Reaktion war jedoch nicht lebensbedrohlich und die Hunde erholten sich schnell nach Absetzen der Behandlung.

Lokale Toxizität
Subkutane Verträglichkeits-Studien weisen darauf hin, dass Caelyx pegylated liposomal nach einer möglichen Extravasation im Vergleich zu Standard-Doxorubicin-Hydrochlorid geringere Reizungen oder Schädigungen des Gewebes verursacht.

Mutagenität und Karzinogenität
Obwohl keine Studien mit Caelyx pegylated liposomal durchgeführt wurden, ist Doxorubicin-HCl, der pharmakologisch wirksame Bestandteil von Caelyx pegylated liposomal, als mutagen und karzinogen bekannt. Polyethylenglykolisierte, wirkstofffreie Liposomen sind weder mutagen noch genotoxisch.

Reproduktionstoxizität
Caelyx pegylated liposomal verursachte eine geringfügige bis mäßige Ovar- und Hoden-Atrophie bei Mäusen nach einer Einmaldosis von 36 mg/kg. Vermindertes Hodengewicht und Hypospermie wurden bei Ratten nach wiederholten Dosen von ≥ 0,25 mg/kg/Tag festgestellt. Bei Hunden beobachtete man eine diffuse Degeneration der Samenkanälchen und eine markante Abnahme der Spermatogenese nach wiederholten Dosen von 1 mg/kg/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

Nierentoxizität
Eine Studie hat gezeigt, dass Caelyx pegylated liposomal bei einer einmaligen intravenösen Dosis von mehr als der doppelten klinischen Dosis renale Toxizität bei Affen hervorruft. Bei Ratten und Kaninchen wurde renale Toxizität sogar bei niedrigeren einmaligen Dosen von Doxorubicin HCl beobachtet. Da eine Auswertung der post-marketing Sicherheitsdatenbank für Caelyx pegylated liposomal bei Patienten keinen signifikanten Hinweis auf eine durch Caelyx pegylated liposomal verursachte Nierentoxizität ergeben hat, mögen diese Ergebnisse bei Affen keine Relevanz auf die Risikobewertung für Patienten haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α-(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)-ω-methoxypoly(oxyethylen)-40 Natriumsalz (MPEG-DSPE)
vollhydriertes Phosphatidylcholin aus Sojabohnen (HSPC)
Cholesterol
Ammoniumsulfat
Saccharose
Histidin
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Verdünnung:
- Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C gezeigt.
- Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.
- Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muss vernichtet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas vom Typ I mit einem grauen silikonisierten Brombutylstopfen und einem Aluminiumverschluss, mit einem entnehmbaren Volumen von 10 ml (20 mg) oder 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal wird als Einzelpackung oder Zehnerpackung angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie keine Lösungen, die Niederschläge oder andere Partikel aufweisen.

Die Handhabung von Caelyx pegylated liposomal-Dispersion muss mit Vorsicht erfolgen. Dabei müssen Handschuhe getragen werden. Wenn Caelyx pegylated liposomal mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die Flächen sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Caelyx pegylated liposomal muss auf die Weise gehandhabt und vernichtet werden, die auch für andere Arzneimittel gegen Krebs üblich ist, entsprechend den lokalen Anforderungen.

Bestimmen Sie die zu verabreichende Dosis von Caelyx pegylated liposomal (gemäß der empfohlenen Dosis und der Körperoberfläche des Patienten). Entnehmen Sie der Durchstechflasche das entsprechende Volumen von Caelyx pegylated liposomal mit einer sterilen Spritze. Aseptische Bedingungen müssen unbedingt eingehalten werden, da Caelyx pegylated liposomal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Hilfsstoffe enthält. Die entsprechende Dosis muss vor der Verabreichung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Für Dosen < 90 mg wird Caelyx pegylated liposomal in 250 ml und für Dosen ≥ 90 mg in 500 ml verdünnt. Dies kann dann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden wie unter Abschnitt 4.2 genauer beschrieben.

Die Benutzung eines anderen Verdünnungsmittels als 5%ige (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung oder die Zugabe eines bakteriostatischen Hilfsstoffs, wie Benzylalkohol, kann einen Niederschlag mit Caelyx pegylated liposomal herbeiführen.

Es wird empfohlen, die Caelyx pegylated liposomal-Infusionsleitung über einen Seitenanschluss an eine Infusion mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur intravenösen Infusion anzuschließen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juni 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

Simtra Deutschland GmbH, Kantstraße 2, 33790 Halle/Westfalen, Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 20 mg/10 ml – 1 Durchstechflasche
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 20 mg/10 ml – 10 Durchstechflaschen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Doxorubicin-Hydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Caelyx pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicin-Hydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hilfsstoffe: α-(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy] ethyl-carbamoyl)-ω-methoxypoly(oxyethylen)-40 Natriumsalz, vollhydriertes Phosphatidylcholin aus Sojabohnen, Cholesterol, Ammoniumsulfat, Saccharose, Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
20 mg/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht im Austausch mit anderen Doxorubicin-Hydrochlorid-Formulierungen anwenden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Zytotoxisch

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/011/001 (1 Durchstechflasche)
EU/1/96/011/002 (10 Durchstechflaschen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 50 mg/25 ml – 1 Durchstechflasche
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 50 mg/25 ml – 10 Durchstechflaschen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Doxorubicin-Hydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Caelyx pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicin-Hydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hilfsstoffe: α-(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy] ethyl-carbamoyl)-ω-methoxypoly(oxyethylen)-40 Natriumsalz, vollhydriertes Phosphatidylcholin aus Sojabohnen, Cholesterol, Ammoniumsulfat, Saccharose, Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
50 mg/25 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht im Austausch mit anderen Doxorubicin-Hydrochlorid-Formulierungen anwenden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Zytotoxisch

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/011/003 (1 Durchstechflasche)
EU/1/96/011/004 (10 Durchstechflaschen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETT 20 mg/10 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steriles Konzentrat
Doxorubicin-Hydrochlorid

IV nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETT 50 mg/25 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steriles Konzentrat
Doxorubicin-Hydrochlorid

IV nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/25 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Doxorubicin-Hydrochlorid (doxorubicin hydrochloride)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Caelyx pegylated liposomal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Caelyx pegylated liposomal beachten?
3. Wie ist Caelyx pegylated liposomal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Caelyx pegylated liposomal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Caelyx pegylated liposomal und wofür wird es angewendet?

Caelyx pegylated liposomal ist ein Mittel gegen Krebs.

Caelyx pegylated liposomal wird eingesetzt zur Behandlung von Krebserkrankungen der weiblichen Brust bei Patientinnen mit einem Risiko für Herzerkrankungen. Caelyx pegylated liposomal wird auch zur Behandlung von Krebserkrankungen der Eierstöcke angewendet. Es wird verwendet, um Krebszellen abzutöten, die Größe des Tumors zu verkleinern, das Wachstum des Tumors zu verzögern und Ihr Überleben zu verlängern.

Caelyx pegylated liposomal dient in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, Bortezomib, auch der Behandlung des multiplen Myeloms (einer Krebserkrankung des Blutes) bei Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhielten.

Caelyx pegylated liposomal dient auch der Behandlung des Kaposi-Sarkoms und kann zur Abflachung, Aufhellung und zum Rückgang der Tumoren führen. Andere Symptome des Kaposi-Sarkoms wie eine Schwellung im Bereich des Tumors können ebenfalls verbessert oder zum Verschwinden gebracht werden.

Caelyx pegylated liposomal enthält einen Arzneistoff, der so auf Körperzellen einwirkt, dass er Krebszellen auf gezielte Weise abtötet. Doxorubicin-Hydrochlorid ist in Caelyx pegylated liposomal in winzige Kügelchen eingeschlossen, die polyethylenglykolisierte Liposomen heißen. Diese Liposomen helfen, den Wirkstoff aus der Blutbahn mehr in das Krebsgewebe als in das gesunde, normale Gewebe zu transportieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Caelyx pegylated liposomal beachten?

Caelyx pegylated liposomal darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Doxorubicin-Hydrochlorid, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Caelyx pegylated liposomal anwenden,
- wenn Sie irgendein Medikament zur Behandlung einer Herz- oder Lebererkrankung erhalten;
- wenn Sie an Diabetes leiden, da Caelyx pegylated liposomal Zucker enthält. Dies kann eine Anpassung der Behandlung Ihres Diabetes erforderlich machen;
- wenn Sie ein Kaposi-Sarkom haben und Ihnen die Milz entfernt wurde;
- wenn Sie wunde Stellen, Verfärbungen oder irgendwelche Beschwerden in Ihrem Mund bemerken.

Bei Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, traten Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen auf, einige davon mit tödlichem Ausgang. Die Symptome einer interstitiellen Lungenerkrankung sind Husten und Kurzatmigkeit, mitunter mit Fieber, die nicht durch körperliche Aktivität verursacht werden. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn bei Ihnen Symptome auftreten, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen könnten.

Kinder und Jugendliche
Caelyx pegylated liposomal soll bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf Kinder und Jugendliche nicht bekannt sind.

Anwendung von Caelyx pegylated liposomal zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker,
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden;
- über alle anderen derzeitigen und vorangegangenen Tumortherapien, da Behandlungen, die die Anzahl der weißen Blutkörperchen herabsetzen, mit besonderer Sorgfalt durchgeführt werden müssen, weil dies zu einer weiteren Reduktion der weißen Blutkörperchen beitragen kann. Wissen Sie nicht genau, welche Behandlungen Sie erhalten oder unter welchen Krankheiten Sie gelitten haben, besprechen Sie das bitte mit Ihrem Arzt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Da der Wirkstoff von Caelyx pegylated liposomal, Doxorubicin-Hydrochlorid, Missbildungen verursachen kann, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie glauben, schwanger zu sein. Frauen müssen während der Einnahme von Caelyx pegylated liposomal und in den acht Monaten nach Beendigung der Caelyx pegylated liposomal-Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden und Verhütungsmaßnahmen ergreifen.
Männer müssen während der Einnahme von Caelyx pegylated liposomal und in den sechs Monaten nach Beendigung der Caelyx pegylated liposomal-Behandlung Verhütungsmaßnahmen ergreifen, damit ihre Partnerin nicht schwanger wird.
Da Doxorubicin-Hydrochlorid schädlich für Kinder sein kann, die gestillt werden, müssen Frauen das Stillen vor Beginn der Caelyx pegylated liposomal-Behandlung einstellen. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich müde oder schläfrig durch die Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal fühlen.

Caelyx pegylated liposomal enthält Sojaöl und Natrium
Caelyx pegylated liposomal enthält Sojaöl. Es darf nicht angewendet werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnuss oder Soja sind.
Caelyx pegylated liposomal enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Caelyx pegylated liposomal anzuwenden?

Caelyx pegylated liposomal ist eine eigene, besondere Formulierung. Deshalb darf es nicht gegen andere Zubereitungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid ausgetauscht werden.

In welcher Dosierung wird Caelyx pegylated liposomal angewendet?
Wenn Sie wegen Brustkrebs oder Eierstockkrebs behandelt werden, wird Ihnen Caelyx pegylated liposomal in einer Dosis von 50 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht) verabreicht werden. Die Dosis wird alle 4 Wochen wiederholt und zwar solange, wie die Erkrankung nicht fortschreitet und Sie die Behandlung vertragen.

Wenn Sie wegen eines multiplen Myeloms behandelt werden und bereits mindestens eine vorangegangene Therapie erhielten, wird Caelyx pegylated liposomal mit einer Dosis von 30 mg pro Quadratmeter Ihrer Körperoberfläche (errechnet aus Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht) als einstündige Infusion am Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion angewandt. Die Anwendung wird wiederholt so lange Sie zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen.

Wenn Sie wegen eines Kaposi-Sarkoms behandelt werden, wird Ihnen Caelyx pegylated liposomal in einer Dosis von 20 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht) verabreicht werden. Sie erhalten diese Dosis alle 2 bis 3 Wochen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten. Danach erfolgt die Behandlung so oft, wie es für den Erhalt des Therapieerfolges nötig ist.

Wie Caelyx pegylated liposomal angewendet wird
Caelyx pegylated liposomal wird Ihnen von Ihrem Arzt über einen Tropf als Infusion in eine Vene verabreicht. Abhängig von der Dosis und dem Anwendungsgebiet kann dies 30 Minuten oder länger als eine Stunde (z.B. 90 Minuten) dauern.

Wenn Sie eine größere Menge von Caelyx pegylated liposomal angewendet haben, als Sie sollten
Eine akute Überdosierung verschlimmert die Nebenwirkungen, wie Geschwüre im Mund oder die Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Thrombozyten im Blut. Die Behandlung schließt eine Antibiotika-Verabreichung, Transfusionen von Thrombozyten, die Anwendung von Faktoren, die die Produktion von weißen Blutkörperchen stimulieren sowie eine symptomatische Behandlung der Mundentzündungen mit ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der Caelyx pegylated liposomal-Infusion können folgende Reaktionen auftreten:
- schwere allergische Reaktion, die ein geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen, einen geschwollenen Mund, eine geschwollene Zunge oder einen geschwollenen Rachen einschließen kann; Schluck- oder Atembeschwerden; juckender Hautausschlag (Nesselsucht);
- entzündete und verengte Atemwege in der Lunge, die Husten, Keuchen und Kurzatmigkeit (Asthma) verursachen;
- Hitzewallungen, Schwitzen, Schüttelfrost oder Fieber;
- Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb;
- Rückenschmerzen;
- hoher oder niedriger Blutdruck;

- schneller Herzschlag;
- Krämpfe (Krampfanfälle).

Es kann zum Austritt der Injektionsflüssigkeit aus den Venen in das Gewebe unter der Haut kommen. Spüren Sie während der Infusion von Caelyx pegylated liposomal am Tropfeinlauf ein Brennen oder Schmerzen, teilen Sie das bitte sofort Ihrem Arzt mit.

Ihr Arzt sollte sofort benachrichtigt werden, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt wird:

- wenn Sie Fieber bekommen, sich müde fühlen, oder wenn Sie Anzeichen von Blutergüssen oder Blutungen haben (sehr häufig);
- Rötung, Schwellung, Schälen oder Empfindlichkeit, hauptsächlich an den Händen oder Füßen („Hand-Fuß-Syndrom“). Diese Nebenwirkung wurde sehr häufig beobachtet und ist manchmal schwer. In schweren Fällen kann diese Nebenwirkung bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und 4 Wochen oder länger anhalten, bevor sie vollständig abklingt. Unter Umständen kann der Arzt den Beginn der nächsten Behandlung verzögern und/oder die Dosis reduzieren (siehe folgenden Abschnitt „Strategien zur Vorbeugung und Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms“);
- wunde Stellen im Mund, starker Durchfall oder Erbrechen oder Übelkeit (sehr häufig);
- Infektionen (häufig), einschließlich Lungeninfektionen (Lungenentzündung) oder Infektionen, die Ihre Sehkraft beeinträchtigen können;
- Kurzatmigkeit (häufig);
- starke Bauchschmerzen (häufig);
- starke Schwäche (häufig);
- schwere allergische Reaktion, die ein geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen, einen geschwollenen Mund, eine geschwollene Zunge oder einen geschwollenen Rachen einschließen kann; Schluck- oder Atembeschwerden; juckender Hautausschlag (Nesselsucht) (gelegentlich);
- Herzstillstand (Herz hört auf zu schlagen); Herzinsuffizienz, bei der das Herz nicht genügend Blut in den Rest des Körpers pumpt, wodurch es zu Kurzatmigkeit und einem Anschwellen der Beine kommen kann (gelegentlich);
- Blutgerinnsel, das in die Lunge wandert, Schmerzen im Brustkorb verursacht und zu Kurzatmigkeit führt (gelegentlich);
- Schwellungen, Wärmegefühl oder Spannung in den Weichteilen der Beine, die manchmal von Schmerzen begleitet werden, welche sich beim Stehen oder Laufen verschlimmern (selten);
- schwerer oder lebensbedrohlicher Hautausschlag mit Blasen und sich abschälender Haut, insbesondere um Mund, Nase, Augen und Genitalien (Stevens-Johnson-Syndrom) oder über den größten Teil des Körpers (toxische epidermale Nekrolyse) (selten).

Andere Nebenwirkungen
Zwischen den Infusionen kann Folgendes auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)
- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen, wodurch ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen kann. In seltenen Fällen kann eine niedrige Zahl von weißen Blutkörperchen zu schweren Infektionen führen. Anämie (Abnahme der roten Blutkörperchen) kann Müdigkeit verursachen; ein Abfall der Zahl der Blutplättchen kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ihr Blut wird aufgrund der möglichen Veränderungen der Anzahl der Blutkörperchen regelmäßig kontrolliert werden;
- verminderter Appetit;
- Verstopfung;
- Hautausschläge, einschließlich Hautrötung, allergischer Hautausschlag, roter oder erhabener Hautausschlag;
- Haarausfall;
- Schmerzen einschließlich Schmerzen in Muskeln und Brustmuskel, Gelenk, Arm oder Bein;
- starkes Müdigkeitsgefühl.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)
- Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen des gesamten Körpers (Sepsis), Lungeninfektionen, Infektionen mit dem Herpes-Zoster-Virus (Gürtelrose), eine Art bakterielle Infektion (Mycobacterium-Avium-Komplex-Infektion), Infektionen der Harnwege, Pilzinfektionen (einschließlich Soor und Mundfäule im Mund), Infektionen der Haarwurzeln, infizierter oder gereizter Rachen, infizierte Nase, Nebenhöhlen oder Rachen (Erkältung);
- niedrige Zahl einer Art von weißen Blutkörperchen (Neutrophile), mit Fieber;
- starker Gewichtsverlust und Muskelschwund, zu wenig Flüssigkeit im Körper (Dehydrierung), niedriger Kalium-, Natrium- oder Kalziumgehalt im Blut;
- Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Depression, Schlafstörungen;
- Nervenschäden, die zu Kribbeln, Taubheitsgefühlen, Schmerzen oder Verlust der Schmerzempfindung, Nervenschmerzen, ungewöhnlichem Gefühl in der Haut (wie Kribbeln oder Ameisenlaufen), vermindertem Gefühl oder verminderter Empfindlichkeit, insbesondere in der Haut, führen können;
- Veränderung des Geschmacksempfindens, Kopfschmerzen, sehr schläfriges Gefühl mit geringer Energie, Schwindelgefühl;
- entzündete Augen (Bindehautentzündung);
- schneller Herzschlag;
- hoher oder niedriger Blutdruck, Hitzewallungen;
- Kurzatmigkeit, die durch körperliche Aktivität hervorgerufen werden kann, Nasenbluten, Husten;
- entzündete Magenschleimhaut oder Speiseröhre, Geschwüre (wunde Stellen) im Mund, Verdauungsstörungen, Schluckbeschwerden, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit;
- Hautprobleme, einschließlich schuppiger oder trockener Haut, Hautrötungen, Blasen oder Geschwüre (wunde Stellen) auf der Haut, Juckreiz, dunklen Hautflecken;
- übermäßiges Schwitzen;
- Muskelkrämpfe oder Muskelschmerzen;
- Schmerzen unter anderem in den Muskeln, Knochen oder im Rücken;
- Schmerzen beim Wasserlassen;
- allergische Reaktion auf die Infusion des Arzneimittels, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, entzündete Schleimhäute der Hohlräume und Gänge im Körper, wie z. B. Nase, Mund oder Luftröhre, Schwächegefühl, allgemeines Unwohlsein, Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung im Körper, geschwollene Hände, Knöchel oder Füße;
- Gewichtsverlust.

Wenn Caelyx pegylated liposomal allein angewendet wird, treten einige dieser Nebenwirkungen mit geringerer Wahrscheinlichkeit und einige gar nicht auf.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen)
- Herpes-simplex-Virus-Infektionen (Fieberbläschen oder Genitalherpes), Pilzinfektion;
- geringe Anzahl aller Blutzellarten, erhöhte Anzahl von „Blutplättchen“ (Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen);
- allergische Reaktion;
- hoher Kaliumgehalt im Blut, niedriger Magnesiumgehalt im Blut;
- Nervenschäden, die mehr als einen Körperbereich betreffen;
- Krämpfe (Krampfanfälle), Ohnmacht;
- unangenehmes oder schmerzhaftes Gefühl, insbesondere bei Berührung, Schläfrigkeitsgefühl;
- verschwommenes Sehen, tränende Augen;
- der Herzschlag fühlt sich schnell oder ungleichmäßig an (Herzklopfen), Herzmuskelerkrankung, Herzschaden;
- Gewebeschäden (Nekrose) an der Injektionsstelle, entzündete Venen, die Schwellungen und Schmerzen verursachen, Schwindelgefühl beim Aufsetzen oder Aufstehen;
- Beschwerden im Brustkorb;
- Blähungen, entzündetes Zahnfleisch (Gingivitis);
- Hautprobleme oder Hautausschläge, einschließlich schuppiger oder sich schälender Haut, allergischer Hautausschlag, Geschwüre (wunde Stellen) oder Nesselsucht auf der Haut,

verfärbte Haut, Veränderung der natürlichen Farbe (Pigment) der Haut, kleine rote oder violette Flecken, die durch Blutungen unter der Haut verursacht werden, Nagelprobleme, Akne;
- Muskelschwäche;
- Brustschmerzen;
- Reizung oder Schmerz an der Injektionsstelle;
- geschwollenes Gesicht, hohe Körpertemperatur;
- Symptome (wie Entzündung, Rötung oder Schmerzen), die an einer Körperstelle zurückkehren, die zuvor eine Strahlentherapie erhalten hat oder zuvor durch eine Chemotherapie-Injektion in eine Vene geschädigt wurde.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen)
- Infektion, die bei Personen mit einem schwachen Immunsystem auftritt;
- geringe Anzahl von Blutkörperchen, die im Knochenmark gebildet werden;
- entzündete Netzhaut, die eine Veränderungen der Sehkraft oder Blindheit hervorrufen kann;
- abnormaler Herzrhythmus, abnormale Herzmessung im EKG (Elektrokardiogramm) und möglicherweise langsamer Herzschlag, Problem mit dem Herz, das den Herzschlag und den Rhythmus beeinträchtigt, blaue Färbung der Haut und Schleimhaut, verursacht durch niedrigen Sauerstoffgehalt im Blut;
- Erweiterung der Blutgefäße;
- Engegefühl in der Kehle;
- wunde und geschwollene Zunge, Geschwür (wunde Stelle) an der Lippe;
- Hautausschlag mit flüssigkeitsgefüllten Blasen;
- Infektion der Scheide, Rötung des Hodensacks;
- Probleme mit der Schleimhaut der Hohlräume und Gänge im Körper, wie Nase, Mund oder Luftröhre;
- abnorme Leberwerte im Blut, erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blutkrebs, der sich schnell entwickelt und die Blutkörperchen betrifft (akute myeloische Leukämie), Knochmarkerkrankungen, die sich auf die Blutkörperchen auswirken (myelodysplastisches Syndrom), Krebs des Mundes oder der Lippen.
- Husten und Kurzatmigkeit, eventuell begleitet von Fieber, die nicht durch körperliche Aktivität verursacht werden (interstitielle Lungenerkrankung)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Methoden, um dem Hand-Fuß-Syndrom vorzubeugen und es zu behandeln, schließen ein:
- Eintauchen der Hände und/oder Füße in ein Becken mit kaltem Wasser, wenn sich die Möglichkeit ergibt (z.B. während Sie fernsehen, lesen oder Radio hören);
- Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Handschuhe, Socken, etc.);
- Aufhalten an kühlen Orten;
- Anwendung von kühlen Bädern während heißer Tage;
- Vermeidung von starken Bewegungen, bei denen Ihre Füße verletzt werden könnten (z.B. Jogging);
- Vermeidung von sehr heißem Wasser auf der Haut (z.B. Jacuzzi, Sauna);
- Vermeidung von eng anliegendem Schuhwerk oder Schuhen mit hohen Absätzen.

Pyridoxin (Vitamin B6):
- Vitamin B6 ist rezeptfrei erhältlich;
- nehmen Sie täglich 50–150 mg mit Beginn der ersten Symptome an Rötung oder Kribbeln.

5. Wie ist Caelyx pegylated liposomal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Nach Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C sein. Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muss vernichtet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Anzeichen von Ausfällungen oder Fremdpartikeln bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Caelyx pegylated liposomal enthält
- Der Wirkstoff ist: Doxorubicin-Hydrochlorid. 1 ml Caelyx pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicin-Hydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten liposomalen Zubereitung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: α-(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethyl-carbamoyl)-ω-methoxypoly(oxyethylen)-40 Natriumsalz (MPEG-DSPE), vollhydriertes Phosphatidylcholin aus Sojabohnen (HSPC), Cholesterol, Ammoniumsulfat, Saccharose, Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes) und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes). Siehe Abschnitt 2.

Caelyx pegylated liposomal Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Durchstechflaschen mit einem entnehmbaren Volumen von 10 ml (20 mg) oder 25 ml (50 mg).

Wie Caelyx pegylated liposomal aussieht und Inhalt der Packung
Caelyx pegylated liposomal ist steril, durchscheinend und rot. Caelyx pegylated liposomal wird als Einzelpackung oder Zehnerpackung angeboten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Niederlande

Hersteller
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Simtra Deutschland GmbH

Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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

Danmark
Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

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

Eesti
OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Ελλάδα
Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

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

France
Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

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

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

Lietuva
UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

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

Magyarország
Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

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

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

Norge
Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

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

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

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

România
BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2025

.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt (siehe Abschnitt 3):

Die Handhabung von Caelyx pegylated liposomal-Dispersion muss mit Vorsicht erfolgen. Es müssen Handschuhe getragen werden. Wenn Caelyx pegylated liposomal mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die Flächen sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Caelyx pegylated liposomal muss auf eine Art und Weise gehandhabt und vernichtet werden wie sie für andere Arzneimittel gegen Krebs üblich ist.

Die zu verabreichende Dosis von Caelyx pegylated liposomal wird aufgrund der empfohlenen Dosis und der Körperoberfläche des Patienten bestimmt. Das entsprechende Volumen von Caelyx pegylated liposomal wird der Durchstechflasche mit einer sterilen Spritze entnommen. Aseptische Bedingungen müssen unbedingt eingehalten werden, da Caelyx pegylated liposomal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatische Hilfsstoffe enthält. Die entsprechende Dosis von Caelyx pegylated liposomal muss vor der Verabreichung in 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Für Dosen < 90 mg Caelyx pegylated liposomal in 250 ml, für Dosen ≥ 90 mg Caelyx pegylated liposomal in 500 ml verdünnen.

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, wird die Anfangsdosis mit einer Geschwindigkeit, die nicht größer als 1 mg/Minute ist, verabreicht. Werden keine Infusionsreaktionen beobachtet, können die nachfolgenden Caelyx pegylated liposomal-Infusionen über eine Dauer von 60 Minuten verabreicht werden.

In den klinischen Prüfungen zur Behandlung des Mammakarzinoms war bei Patientinnen, die eine Infusionsreaktion zeigten, folgende Modifikation erlaubt:
Innerhalb der ersten 15 Minuten wurden langsam 5% der Gesamtdosis infundiert. Trat keine Reaktion auf die Infusion auf, wurde die Infusionsgeschwindigkeit für die folgenden 15 Minuten verdoppelt. Trat erneut keine Reaktion auf, wurde die Infusion während der nächsten Stunde beendet, so dass die Gesamt-Infusionszeit 90 Minuten betrug.

Bemerkt der Patient frühe Anzeichen von Infusionsreaktionen, so ist die Infusion sofort zu unterbrechen, entsprechende Prämedikationen zu verabreichen (Antihistaminika und/oder Kurzzeit-Corticoide) und die Infusion mit einer niedrigeren Geschwindigkeit fortzusetzen.

Die Benutzung eines anderen Verdünnungsmittels, außer 5%ige (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung, oder das Vorhandensein eines bakteriostatischen Hilfsstoffs wie Benzylalkohol, kann einen Niederschlag bei Caelyx pegylated liposomal herbeiführen.

Es wird empfohlen, die Caelyx pegylated liposomal-Infusionsleitung über einen Seitenanschluss an eine laufende Infusion mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur intravenösen Infusion, anzuschließen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden.