

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caelyx 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml Caelyx innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal beredning.

Caelyx, en liposomberedning, är doxorubicinhydroklorid inkapslat i liposomer med ytbundet metoxipolyetylenglykol (MPEG). Denna process kallas för pegylering och skyddar liposomer från att bli igenkända av det mononukleära fagocyteringsystemet (MPS), vilket ökar cirkulationstiden i blodet.

Hjälpämnen med känd effekt

Innehåller fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin (från sojaböner) – se avsnitt 4.3.

Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Suspensionen är steril, halvgenomskinlig och röd.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Caelyx är indicerad:

- Som monoterapi till patienter med metastaserande bröstcancer hos vilka en ökad kardiologisk risk föreligger.
- För behandling av framskriden ovarialcancer hos kvinnor som har sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi.
- I kombination med bortezomib för behandling av progredierande multipelt myelom hos patienter som erhållit åtminstone en tidigare behandlingsregim och som redan genomgått eller inte är lämpliga för benmärgstransplantation.
- För behandling av AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) hos patienter med låg CD4-nivå (< 200 CD4 lymfocyter/mm³) och omfattande mukokutan eller visceral sjukdom. Caelyx kan användas som första linjens systemisk kemoterapi eller som andra linjens kemoterapi hos AIDS-KS-patienter med sjukdom som progredierat med, eller hos patienter med intolerans mot, tidigare systemisk kombinationskemoterapi omfattande minst två av följande medel: en vinca-alkaloid, bleomycin och standardpreparat med doxorubicin (eller annat antracyklin).

4.2 Dosering och administreringsätt

Caelyx ska bara administreras under överinseende av en onkolog specialiserad på administrering av cytotoxiska medel.

Caelyx uppvisar unika farmakokinetiska egenskaper och får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

Dosering

Bröstcancer/Ovarialcancer

Caelyx administreras intravenöst i en dos på 50 mg/m² en gång var 4:e vecka så länge sjukdomen inte progredierar och patienten fortsätter att tolerera behandlingen.

Multipelt myelom

Caelyx i en dos på 30 mg/m² administreras som en timmes infusion dag 4 av bortezomibs 3-veckors regim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. Bortezomibregimen ges som 1,3 mg/m² dag 1, 4, 8 och 11 var tredje vecka. Dosen ska upprepas så länge som patienterna svarar tillfredställande och tolererar behandlingen. Dag 4 doseringen för båda läkemedlen kan skjutas fram i upp till 48 timmar om det anses medicinskt nödvändigt. Bortezomibdosererna ska ges med minst 72 timmars mellanrum.

AIDS-relaterad KS

Caelyx administreras intravenöst i en dos på 20 mg/m² varannan till var tredje vecka. Undvik intervall kortare än 10 dagar eftersom ackumulering av läkemedlet och ökad toxicitet inte kan uteslutas. Det rekommenderas att patienten behandlas i två till tre månader för att kunna uppnå terapeutiskt svar. Fortsätt behandlingen efter behov för att bibehålla det terapeutiska svaret.

För alla patienter

Om patienten upplever tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8) ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig premedicinering ges (antihistaminer och/eller korttidsverkande kortikosteroider) och infusionen återupptas med en lägre hastighet.

Riktlinjer för Caelyx dosjustering

För att hantera biverkningar som palmoplantar erytrodysestesi (PPE), stomatit eller hematologisk toxicitet kan dosen reduceras eller fördröjas. Riktlinjer för dosjustering av Caelyx på grund av dessa biverkningar ges i tabellerna nedan. Graderingen av toxiciteten i dessa tabeller baseras på "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" (NCI-CTC).

Tabellerna för PPE (tabell 1) och stomatit (tabell 2) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av bröst- eller ovarialcancer (justering av den rekommenderade behandlingscykeln på 4 veckor). Om dessa biverkningar uppträder hos patienter med AIDS-relaterad KS kan den rekommenderade behandlingscykeln på 2 till 3 veckor justeras på ett liknande sätt.

Tabellen för hematologisk toxicitet (tabell 3) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av patienter med enbart bröst- eller ovarialcancer. Dosjusteringar för patienter med AIDS-KS beskrivs i avsnitt 4.8.

Tabell 1. Palmoplantar erytrodysestesi

| Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering | Vecka efter föregående dos av Caelyx | | |
|---|--|--|--|
| | Vecka 4 | Vecka 5 | Vecka 6 |
| Grad 1 (lätt erytem, svullnad eller deskvamation som inte påverkar dagliga aktiviteter) | Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka | Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka | Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall |

| | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|---|
| Grad 2 (erytem, deskvamation eller svullnad som påverkar men inte hindrar normal fysisk aktivitet; små blåsor eller sår med en diameter mindre än 2 cm) | Vänta ytterligare en vecka | Vänta ytterligare en vecka | Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall |
| Grad 3 (blåsor, sår eller svullnad som påverkar gång eller normala dagliga aktiviteter; kan inte ha normala kläder) | Vänta ytterligare en vecka | Vänta ytterligare en vecka | Utsätt behandlingen |
| Grad 4 (diffus eller lokal process som orsakar infektiösa komplikationer eller som gör patienten sängbunden eller hospitaliserad) | Vänta ytterligare en vecka | Vänta ytterligare en vecka | Utsätt behandlingen |

Tabell 2. Stomatit

| Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering | Veckor efter föregående dos av Caelyx | | |
|---|--|--|--|
| | Vecka 4 | Vecka 5 | Vecka 6 |
| Grad 1 (smärtfria sår, erytem eller lätt ömhet) | Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka | Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka | Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall eller utsätt behandlingen enligt läkares bedömning |
| Grad 2 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan äta) | Vänta ytterligare en vecka | Vänta ytterligare en vecka | Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall eller utsätt behandlingen enligt läkares bedömning |
| Grad 3 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan inte äta) | Vänta ytterligare en vecka | Vänta ytterligare en vecka | Utsätt behandlingen |
| Grad 4 (kräver parenteralt eller enteralt tillägg) | Vänta ytterligare en vecka | Vänta ytterligare en vecka | Utsätt behandlingen |

Tabell 3. Hematologisk toxicitet (ANC eller trombocyter) – Handhavande av patienter med bröst- eller ovarialcancer

| GRAD | ANC | TROMBOCYTER | JUSTERING |
|---------------|---------------|-----------------|--|
| Grad 1 | 1500 – 1900 | 75000 – 150000 | Återuppta behandling utan dosjustering. |
| Grad 2 | 1000 – < 1500 | 50000 – < 75000 | Vänta till ANC är \geq 1500 och trombocyterna är \geq 75000 och upprepa dosering utan dosjustering. |
| Grad 3 | 500 – < 1000 | 25000 – < 50000 | Vänta till ANC är \geq 1500 och trombocyterna är \geq 75000 och upprepa dosering utan dosjustering. |
| Grad 4 | < 500 | < 25000 | Vänta till ANC är \geq 1500 och trombocyterna är \geq 75000 och minska dosen med 25 % eller fortsätt med full dos med tillägg av tillväxtfaktorer. |

För patienter med multipelt myelom behandlade med Caelyx i kombination med bortezomib som upplever PPE eller stomatit, ska Caelyxdosen anpassas enligt beskrivning i tabell 1 respektive 2 ovan. I tabell 4 nedan tillhandahålls schemat som följs för andra dosjusteringar i den kliniska studien på patienter med multipelt myelom som erhåller kombinationsbehandling med Caelyx och bortezomib. För mer detaljerad information om dosering och dosjustering av bortezomib, se SPC för bortezomib.

Tabell 4. Dosjustering vid kombinationsbehandling med Caelyx + bortezomib – Patienter med multipelt myelom

| Patientstatus | Caelyx | Bortezomib |
|--|--|--|
| Feber \geq 38°C och ANC < 1000/mm ³ | Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 %. | Sänk nästa dos med 25 %. |
| Oavsett dag för administrering av läkemedel efter dag 1 i varje cykel: Antal trombocyter < 25000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³ | Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 % och under följande cykler om bortezomibdosen sänks p.g.a. hematologisk toxicitet.* | Ge inte läkemedel; om 2 eller fler doser inte ges under en cykel, minska dosen med 25 % följande cykler. |
| Grad 3 eller 4 läkemedelsrelaterad icke-hematologisk toxicitet | Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % alla följande cykler. | Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % alla följande cykler. |
| Neuropatisk smärta eller perifer neuropati | Ingen dosjustering. | Se SPC för bortezomib. |

*för mer information om dosering och dosjustering för bortezomib se SPC för bortezomib

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Caelyx fastställt hos ett litet antal patienter med förhöjda nivåer av totalbilirubin skiljer sig inte från patienter med normalt totalbilirubin. Till dess ytterligare erfarenhet föreligger ska emellertid doseringen av Caelyx reduceras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på erfarenheter från de kliniska prövningsprogrammen för bröst- och ovarialcancer bör dosreduceringen ske enligt följande: om bilirubinet är mellan 1,2 – 3,0 mg/dl när behandlingen påbörjas ska den första dosen reduceras med 25 %. Om bilirubinet är > 3,0 mg/dl ska den första dosen reduceras med 50 %. Om patienten tolererar den första dosen utan någon ökning av bilirubin eller leverenzymen i serum kan dosen för cykel 2 ökas till nästa dosnivå, dvs. om den första dosen reduceras med 25 % kan dosen ökas till full dos vid cykel 2 eller om den första dosen reduceras med 50 % kan dosen ökas till 75 % av full dos vid cykel 2. Doseringen kan ökas till full dos vid nästa cykel om den tolereras. Caelyx kan ges till patienter med levermetastaser med samtidig förhöjning av

bilirubin och leverenzymerna upp till 4 x av den övre normalgränsen. Innan Caelyx ges ska leverfunktionen fastställas med hjälp av sedvanliga kliniska laboratorietester såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase och bilirubin.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom doxorubicin metaboliseras i levern och utsöndras i gallan, bör det inte krävas någon dosjustering. Populationsfarmakokinetikdata (med testat kreatininclearance inom intervallet 30-156 ml/min) visar att clearance av Caelyx inte påverkas av njurfunktionen. Inga farmakokinetikdata finns tillgängliga för patienter med ett kreatininclearance på mindre än 30 ml/min.

Splenektomerade AIDS-relaterade KS-patienter

Eftersom erfarenhet saknas avseende Caelyx hos splenektomerade patienter rekommenderas ej behandling med Caelyx.

Pediatrisk population

Erfarenhet från barn är begränsad. Caelyx rekommenderas inte till patienter under 18 år.

Äldre

Populationsbaserad analys visar att ålder i det område som testats (21-75 år) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för Caelyx.

Administreringssätt

Caelyx ges som en intravenös infusion. För ytterligare instruktioner avseende beredning och särskilda försiktighetsmått vid hantering, se avsnitt 6.6.

Caelyx ska inte ges som en bolusinjektion eller som utspädd lösning. Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos, 5 % (50 mg/ml) för att uppnå ytterligare utspädning och minimera risken för trombos och extravasering. Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter. Caelyx får inte ges intramuskulärt eller subkutant (se avsnitt 6.6).

För doser < 90 mg spädes Caelyx i 250 ml glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml).

För doser ≥ 90 mg spädes Caelyx i 500 ml glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml).

Bröstcancer/Ovarialcancer/Multipelt Myelom

För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen ges i en hastighet av högst 1 mg/minut. Om inga infusionsreaktioner observeras kan följande infusioner av Caelyx ges under en 60-minuters period.

Hos de patienter som får en infusionsreaktion ska infusionssättet modifieras enligt följande: 5 % av den totala dosen infunderas långsamt under de första 15 minuterna. Om detta tolereras utan reaktion ökas infusionshastigheten till det dubbla under de följande 15 minuterna. Om detta tolereras slutförs infusionen under en timme med en total infusionstid på 90 minuter.

AIDS-relaterad KS

Dosen Caelyx spädes i 250 ml glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml) och administreras via en intravenös infusion under 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter eller soja, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Caelyx ska ej användas för behandling av AIDS-KS som kan behandlas effektivt med lokalbehandling eller systemiskt alfainterferon.

4.4 Varningar och försiktighet

Med tanke på skillnader i farmakokinetiska egenskaper och dosering får Caelyx inte bytas ut mot andra formuleringar med doxorubicinhydroklorid.

Kardiologisk toxicitet

Det rekommenderas att alla patienter som erhåller behandling med Caelyx rutinmässigt genomgår frekventa EKG-undersökningar. Övergående EKG-förändringar som T-vågsavflackning, S-T-sänkning och benigna arytmier anses inte utgöra tvingande skäl för att avbryta behandlingen med Caelyx. En reducerad QRS-våg betraktas däremot mer som ett tecken på kardiotoxicitet. Om en sådan förändring uppträder, ska användning av det mest specifika testet på antracyclinframkallad myokardskada övervägas, dvs. endomyokardbiopsi.

Mer specifika metoder för utvärdering och monitorering av hjärtfunktionen, jämfört med EKG, är en mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion genom ekokardiografi eller hellre med isotopscintografi (MUGA). Dessa metoder ska användas rutinmässigt innan behandling med Caelyx initieras och bör upprepas periodiskt under behandlingen. Utvärderingen av vänstra kammarens funktion anses nödvändig före varje ytterligare administrering av Caelyx som överstiger en kumulativ livstidsdos av antracyclin på 450 mg/m².

De utvärderingstester och metoder som nämnts ovan avseende monitorering av hjärtfunktionen under antracyclinbehandling ska användas i följande ordning: EKG-monitorering, mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion, endomyokardbiopsi. Om testresultaten tyder på eventuell hjärtskada på grund av Caelyx-behandling, ska nyttan av fortsatt behandling noga vägas mot risken för myokardskada.

Hos patienter med behandlingskrävande kardiologisk sjukdom, ska Caelyx administreras endast om nyttan överväger riskerna för patienten.

Iaktta försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion som erhåller Caelyx.

Närhelst kardiomyopati misstänks, dvs. vänstra kammarens ejektionsfraktion har minskat väsentligt relativt sett jämfört med värdet före behandling och/eller vänstra kammarens ejektionsfraktion är lägre än ett prognostiskt relevant värde (t.ex. < 45 %), kan endomyokardbiopsi övervägas och nyttan av fortsatt behandling måste noga vägas mot risken att utveckla en irreversibel hjärtskada.

Hjärtsvikt på grund av kardiomyopati kan uppträda plötsligt, utan föregående EKG-förändring men kan också uppträda flera veckor efter avslutad behandling.

Försiktighet ska iaktas hos patienter som har erhållit andra antracykliner. Den totala dosen av doxorubicinhydroklorid ska också ta i beräkning eventuell tidigare (eller pågående) behandling med kardiotoxiska medel som andra antracykliner/antrakinoner eller t.ex. 5-fluorouracil. Hjärttoxicitet kan också uppträda vid kumulativa doser av antracyclin lägre än 450 mg/m² hos patienter som tidigare erhållit mediastenal strålning eller hos de som får samtidig behandling med cyklofosamid.

Den kardiella säkerhetsprofilen för den rekommenderade doseringen för både bröst- och ovarialcancer (50 mg/m²) liknar den för 20 mg/m² hos patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8).

Myelosuppression

Många patienter som behandlas med Caelyx har myelosuppression i utgångsläget till följd av faktorer som deras befintliga HIV-sjukdom eller samtidig eller tidigare medicinering med många andra läkemedel eller tumörer som involverar benmärgen. I den pivotala studien på patienter med ovarialcancer behandlade med en dos på 50 mg/m² var myelosuppressionen generellt lätt till måttlig, reversibel och förknippades inte med episoder av neutropen infektion eller sepsis. I en kontrollerad klinisk studie där Caelyx jämfördes med topotecan var incidensen av behandlingsrelaterad sepsis väsentligt lägre för patienter med ovarialcancer som behandlats med Caelyx jämfört med patienter

behandlade med topotecan. En liknande låg incidens av myelosuppression sågs hos patienter med metastaserande bröstcancer som fick Caelyx som förstahandspreparat i en klinisk studie. I motsats till erfarenheten hos patienter med bröst- eller ovarialcancer tycks myelosuppressionen vara den dosbegränsande biverkningen för patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8). På grund av risken för benmärgssuppression, ska blodstatus följas frekvent under behandlingen med Caelyx och åtminstone före varje dos av Caelyx.

Långvarig svår myelosuppression, kan leda till superinfektion eller blödning.

I kontrollerade kliniska studier på patienter med AIDS-KS mot en bleomycin/vinkristin kombination var opportunistiska infektioner mycket vanligare vid behandling med Caelyx. Patienter och läkare ska vara medvetna om denna högre incidens och vidta nödvändiga åtgärder.

Sekundära hematologiska maligniteter

Såsom med andra DNA-skadande antineoplastiska medel har sekundära akuta myeloiska leukemier och myelodysplasier rapporterats hos patienter som fått kombinationsbehandling med doxorubicin. Alla patienter som behandlas med doxorubicin bör därför stå under hematologisk övervakning.

Sekundära orala neoplasier

Mycket sällsynta fall av sekundär oral cancer har rapporterats hos patienter med långvarig (mer än ett år) exponering för Caelyx, eller hos de som fått en kumulativ Caelyx dos större än 720 mg/m². Fall av sekundär oral cancer diagnostiserades både vid behandling med Caelyx och upp till 6 år efter den sista dosen. Patienter bör regelbundet undersökas för förekomst av sårbildning i munnen eller något obehag i munnen som kan tyda på sekundär oral cancer.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga och ibland livshotande infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av allergisk eller anafylaktisk reaktion, med symtom inkluderande astma, vallningar, urtikariella utslag, bröstsmärta, feber, hypertension, takykardi, pruritus, svettningar, andfåddhet, ansiktsödem, frossa, ryggvärk, trång känsla i bröstet eller i halsen och/eller hypotension kan uppkomma några minuter efter påbörjad infusion med Caelyx. I mycket sällsynta fall har också kramper observerats i samband med infusionsreaktioner (se avsnitt 4.8). Att temporärt avbryta infusionen upphäver vanligtvis dessa symtom utan ytterligare behandling. Emellertid ska läkemedel för behandling av dessa symtom (t.ex. antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin och antiepileptika) såväl som akututrustning finnas tillgängliga för omedelbar användning. Hos de flesta patienter kan behandlingen fortsätta efter att alla symtom har upphört, utan recidiv. Infusionsreaktioner återkommer sällan efter första behandlingscykeln. För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen inte administreras i en hastighet högre än 1 mg/minut (se avsnitt 4.2).

Diabetespatienter

Notera att varje Caelyx-flaska innehåller sackaros och administreras i glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml).

För vanliga biverkningar som krävde dosanpassning eller utsättning, se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga regelrätta läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med Caelyx, även om fas II kombinationsstudier med konventionella kemoterapipreparat har utförts på patienter med gynekologiska maligniteter. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att interagera med standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Caelyx kan, i likhet med andra doxorubicinpreparat, förstärka toxiciteten av andra cancerbehandlingar. I kliniska studier med patienter med solida tumörer (inklusive bröst- och ovarialcancer) som samtidigt behandlats med cyklofosamid eller taxaner, sågs inga nya additiva toxiciteter. Hos patienter med AIDS har försämring av cyklofosamidorsakad blödning vid cystit och ökning i hepatotoxiciteten hos 6-

merkaptopurin rapporterats med standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Försiktighet ska iakttas när andra cytotoxiska medel, särskilt myelotoxiska medel, administreras samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Doxorubicinhydroklorid misstänks orsaka allvarliga fosterskador om det ges under graviditet. Caelyx ska därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska rekommenderas att undvika graviditet under tiden de eller deras manliga partner behandlas med Caelyx och sex månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om Caelyx utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel, inklusive antracykliner, utsöndras i modersmjölk och med tanke på risken för allvarliga ogynnsamma reaktioner hos spädbarn måste mödrar därför upphöra med amningen innan behandlingen med Caelyx börjar. Experter rekommenderar att HIV-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av HIV.

Fertilitet

Effekten av doxorubicinhydroklorid på fertiliteten hos människa har inte utvärderats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Caelyx har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Emellertid har i vissa fall, yrsel och sömnhet (< 5 %) relaterats till Caelyx användning i kliniska studier. Patienter som besväras av dessa biverkningar, bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen som rapporterats i kliniska studier på bröst-/ovarialcancer (50 mg/m² var 4:e vecka) var palmoplantar erytrodysestesi (PPE). Den totala rapporterade incidensen av PPE var 44,0 % - 46,1 %. Dessa biverkningar var till största delen milda, med svåra (grad 3) fall rapporterade mellan 17 % - 19,5 %. Den rapporterade incidensen av livshotande (grad 4) fall var < 1 %. PPE resulterade sällan i permanent avbrytande av behandlingen (3,7 % - 7,0 %). PPE karakteriseras av smärtsamma, rödfläckiga hudutslag. Hos patienter som får denna reaktion ses den i allmänhet efter två eller tre behandlingscykler. Förbättring sker vanligtvis efter en till två veckor och i vissa fall kan det ta upp till 4 veckor eller längre för fullständig läkning. Pyridoxin givet i en dos på 50 – 150 mg per dag och kortikosteroider har använts som profylax och behandling av PPE, emellertid har dessa behandlingar inte utvärderats i fas III studier. Andra metoder för att förhindra och behandla PPE inkluderar att hålla händer och fötter kalla genom att ha dem i kallt vatten (blötläggning, bad eller simning), undvika att utsätta dem för överdriven hetta/varmt vatten och hålla dem bara (inga sockor, handskar eller skor som sitter tätt). PPE verkar primärt vara relaterat till doseringsschemat och kan reduceras genom att dosintervallet förlängs med 1 - 2 veckor (se avsnitt 4.2). Denna reaktion kan vara svår och försvagande hos vissa patienter och kan kräva att behandlingen avbryts. Stomatit/mukositis och illamående rapporterades också ofta hos patienter med bröst-/ovarialcancer däremot i AIDS-KS programmet (20 mg/m² varannan vecka) var myelosuppression (mestadels leukopeni) den vanligaste biverkningen (se AIDS-KS). PPE rapporterades hos 16 % av patienterna med multipelt myelom som behandlades med Caelyx plus bortezomib som kombinationsbehandling. Grad 3 PPE rapporterades hos 5 % av patienterna. Ingen grad 4 PPE rapporterades. De mest frekvent rapporterade (läkemedelsrelaterade, till följd av behandling) biverkningarna vid kombinationsbehandling (Caelyx + bortezomib) var illamående (40 %), diarré (35 %), neutropeni (33 %), trombocytopeni (29 %), kräkningar (28 %), trötthet (27 %) och förstoppning (22 %).

Bröstcancerprogrammet

509 patienter med avancerad bröstcancer som inte tidigare hade fått kemoterapi för metastaserande sjukdom behandlades med en Caelyxdos (n=254) på 50 mg/m² var 4:e vecka eller en doxorubicindos (n=255) på 60 mg/m² var 3:e vecka i en klinisk fas III studie (I97-328). Följande vanliga biverkningar rapporterades oftare för doxorubicin än för Caelyx: illamående (53 % vs 37 %, grad 3/4 5 % vs 3 %), kräkningar (31 % vs 19 %, grad 3/4 4 % vs mindre än 1 %), all form av alopeci (66 % vs 20 %), uttalad alopeci (54 % vs 7 %) och neutropeni (10 % vs 4 %, grad 3/4 8 % vs 2 %).

Mukositet (23 % vs 13 %, grad 3/4 4 % vs 2 %) och stomatit (22 % vs 15 %, grad 3/4 5 % vs 2 %) rapporterades oftare för Caelyx än med doxorubicin. Medeldurationen av de vanligaste svåra (grad 3/4) biverkningarna för båda grupperna var 30 dagar eller mindre. Se tabell 5 för en komplett lista på biverkningar rapporterade hos Caelyx-behandlade patienter.

Incidensen av livshotande (grad 4) hematologiska effekter var < 1,0 % och sepsis rapporterades hos 1 % av patienterna. Tillägg av tillväxtfaktor eller tillägg av transfusion var nödvändig hos 5,1 % respektive 5,5 % av patienterna (se avsnitt 4.2).

Graden av kliniskt signifikanta laboratorieavvikelser (grad 3 och 4) i denna grupp var låg med förhöjt totalbilirubin, ASAT och ALAT rapporterat hos 2,4 %, 1,6 % respektive < 1 % av patienterna. Ingen kliniskt signifikant höjning av serumkreatinin rapporterades.

Tabell 5. Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade i kliniska studier på bröstcancer (50 mg/m² var 4:e vecka) (Caelyx-behandlade patienter) fördelade efter svårighetsgrad, MedDRA organsystem och benämning enligt ”preferred term”
Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

| Biverkning per organsystem | Bröstcancer Alla svårighetsgrader n=254 (≥ 5 %) | Bröstcancer Grad 3/4 n=254 (≥ 5 %) | Bröstcancer n=404 (1-5 %) inte tidigare rapporterad i kliniska studier |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Infektioner och infestationer | | | |
| Vanliga | Faryngit | | Follikulit, svampinfektion, munsår (icke herpetiskt), övre luftvägsinfektion |
| Mindre vanliga | | Faryngit | |
| Blodet och lymfsystemet | | | |
| Vanliga | Leukopeni, anemi, neutropeni, trombocytopeni | Leukopeni, anemi | Trombocytopeni |
| Mindre vanliga | | Neutropeni | |
| Metabolism och nutrition | | | |
| Mycket vanliga | Anorexi | | |
| Vanliga | | Anorexi | |

| Centrala och perifera nervsystemet | | | |
|---|---|--|--|
| Vanliga | Parestesier | Parestesier | Perifer neuropati |
| Mindre vanliga | Somnolens | | |
| Ögon | | | |
| Vanliga | | | Laktrimation, dimsyn |
| Hjärtat | | | |
| Vanliga | | | Ventrikulär arytm |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | |
| Vanliga | | | Epistaxis |
| Magtarmkanalen | | | |
| Mycket vanliga | Illamående, stomatit, kräkningar | | |
| Vanliga | Buksmäta, förstoppning, diarré, dyspepsi, munsår | Buksmäta, diarré, illamående, stomatit | Oral smärta |
| Mindre vanliga | | Munsår, förstoppning, kräkningar | |
| Hud och subkutan vävnad | | | |
| Mycket vanliga | PPE*, alopeci, utslag | PPE* | |
| Vanliga | Torr hud, hudmissfärgning, onormal pigmentering, erytem | Utslag | Bullös eruption, dermatit, erytematösa utslag, nagelproblem, fjällande hud |
| Mindre vanliga | | Onormal pigmentering, erytem | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | |
| Vanliga | | | Benkramper, skelettsmäta, muskuloskeletal smärta |
| Reproduktionsorgan och bröstörtel | | | |
| Vanliga | | | Bröstsmärta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället | | | |
| Mycket vanliga | | | |
| Vanliga | Asteni, trötthet, mukositis UNS | | |
| Mindre vanliga | Svaghet, feber, smärta | Asteni, mukositis UNS | Ödem, benödem |
| | | Trötthet, svaghet, smärta | |

* palmoplantar erytrodysestesi (Hand- fot syndrom).

Ovarialcancerprogrammet

512 patienter med ovarialcancer (en subpopulation av 876 patienter med solida tumörer) behandlades med en Caelyxdos på 50 mg/m² i kliniska studier. Se tabell 6 för biverkningar rapporterade hos Caelyx-behandlade patienter.

Tabell 6. Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade i kliniska studier på ovarialcancer (50 mg/m² var 4:e vecka) (Caelyx-behandlade patienter) fördelade efter svårighetsgrad, MedDRA organsystem och benämning enligt ”preferred term”
 Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

| Biverkning per organsystem | Ovarialcancer Alla svårighetsgrader n=512 (≥ 5 %) | Ovarialcancer Grad 3/4 n=512 (≥ 5 %) | Ovarialcancer n=512 (1-5%) |
|--|--|---|--|
| Infektioner och infestationer | | | |
| Vanliga | Faryngit | | Infektion, oral moniliasis, herpes zoster, urinvägsinfektion |
| Mindre vanliga | | Faryngit | |
| Blodet och lymfsystemet | | | |
| Mycket vanliga | Leukopeni, anemi, neutropeni, trombocytopeni | Neutropeni | |
| Vanliga | | Leukopeni, anemi, trombocytopeni | Hypokrom anemi |
| Immunsystemet | | | |
| Vanliga | | | Allergisk reaktion |
| Metabolism och nutrition | | | |
| Mycket vanliga | Anorexi | | |
| Vanliga | | | Dehydrering, kakexi |
| Mindre vanliga | | Anorexi | |
| Psykiska störningar | | | |
| Vanliga | | | Ångest, depression, sömnlöshet |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | |
| Vanliga | Parestesier, somnolens | | Huvudvärk, yrsel, neuropati, hypertoni |
| Mindre vanliga | | Parestesier, somnolens | |
| Ögon | | | |
| Vanliga | | | Konjunktivit |
| Hjärtat | | | |
| Vanliga | | | Kardiovaskulära problem |
| Blodkärl | | | |
| Vanliga | | | Vasodilatation |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | |
| Vanliga | | | Dyspné, ökad hosta |

| Magtarmkanalen | | | |
|---|--|---|---|
| Mycket vanliga | Förstoppning, diarré, illamående, stomatit, kräkningar | | |
| Vanliga | Buksmärta, dyspepsi, munsår | Illamående, stomatit, kräkningar, buksmärta, diarré | Munsår, esofagit, illamående och kräkningar, gastrit, dysfagi, muntorrhet, flatulens, gingivit, smakförändring |
| Mindre vanliga | | Förstoppning, dyspepsi, munsår | |
| Hud och subkutan vävnad | | | |
| Mycket vanliga | PPE*, alopeci, utslag | PPE* | |
| Vanliga | Torr hud, hudmissfärgning | Alopeci, utslag | Vesikobullösa utslag, klåda, exfoliativ dermatit, hudproblem, makulopapulösa utslag, svettning, akne, hudulceration |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | |
| Vanliga | | | Ryggsmärta, myalgi |
| Njurar och urinvägar | | | |
| Vanliga | | | Dysuri |
| Reproduktions-organ och bröstkörtel | | | |
| Vanliga | | | Vaginit |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället | | | |
| Mycket vanliga | Asteni, slemhinneförändring | | |
| Vanliga | Feber, smärta | Asteni, slemhinneförändring, smärta | Frossa, bröstsmärta, sjukdomskänsla, perifert ödem |
| Mindre vanliga | | Feber | |
| Undersökningar | | | |
| Vanliga | | | Viktninskning |

* palmoplantar erytrodysestesi (Hand- fot syndrom).

Myelosuppression var mestadels mild eller måttlig och hanterbar. Sepsis relaterad till leukopeni observerades mindre ofta (< 1 %). Tillägg av tillväxtfaktor krävdes mindre ofta (< 5 %) och tillägg av transfusion krävdes hos ungefär 15 % av patienterna (se avsnitt 4.2).

I en subpopulation med 410 patienter med ovarialcancer inkluderade de kliniskt betydelsefulla laboratorieavvikelser som förekom i kliniska studier med Caelyx en ökning av totalbilirubin (vanligtvis hos patienter med levermetastaser) (5 %) och serumkreatininnivåer (5 %). Ökningar av ASAT rapporterades mindre ofta (< 1 %).

Patienter med solida tumörer: I en större kohort med 929 patienter med solida tumörer (inklusive bröstcancer och ovarialcancer) till största delen behandlade med en dos på 50 mg/ m² var 4:e vecka, är säkerhetsprofilen och incidensen av biverkningar jämförbara med de hos patienter behandlade i de pivotala bröstcancer- och ovarialcancerstudierna.

Multipelt myelom program

I en klinisk fas III-studie med 646 patienter med multipelt myelom, som fått åtminstone en tidigare behandlingsregim, behandlades 318 patienter med kombinationsbehandling med Caelyx 30 mg/m² givet som en timmes intravenös infusion dag 4, omedelbart efter bortezomib, (bortezomib gavs som 1,3 mg/m² dag 1, 4, 8 och 11 var tredje vecka) eller med bortezomib som monoterapi. Se tabell 7 för biverkningar rapporterade hos ≥ 5 % av de patienter som behandlats med Caelyx plus bortezomib som kombinationsbehandling.

Neutropeni, trombocytopeni och anemi var de mest frekvent rapporterade hematologiska biverkningarna, rapporterade för både kombinationsbehandling med Caelyx plus bortezomib och för bortezomib som monoterapi. Incidensen för grad 3 och 4 neutropeni var högre i gruppen som fick kombinationsbehandling än i monoterapigruppen (28 % vs 14 %). Incidensen för grad 3 och 4 trombocytopeni var högre i gruppen som fick kombinationsbehandling än i monoterapigruppen (22 % vs 14 %). Incidensen för anemi var likartad i båda behandlingsgrupperna (7 % vs 5 %).

Stomatit rapporterades mer frekvent i gruppen som fick kombinationsbehandling (16 %) än i monoterapigruppen (3 %) och de flesta fallen var av svårighetsgrad 2 eller lägre. Grad 3 stomatit rapporterades hos 2 % av patienterna i gruppen som fick kombinationsbehandling. Ingen grad 4 stomatit rapporterades.

Illamående och kräkningar rapporterades mer frekvent i gruppen som fick kombinationsbehandling (40 % och 28 %) än i monoterapigruppen (32 % och 15 %) och var mestadels av svårighetsgrad 1 och 2.

Behandlingsutsättning av ett eller båda medlen på grund av biverkningar sågs hos 38 % av patienterna. Vanliga biverkningar som ledde till behandlingsutsättning av bortezomib och Caelyx omfattade PPE, neuralgi, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, trombocytopeni, sänkt ejektionsfraktion och trötthet.

Tabell 7. Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade i kliniska studier av multipelt myelom (Caelyx 30 mg/m² i kombination med bortezomib var tredje vecka) fördelade efter svårighetsgrad, MedDRA organsystem och benämning enligt ”preferred term”

Mycket vanliga (≥ 1/10); Vanliga (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

| Biverkning per organsystem | Alla svårighetsgrader n=318 (≥ 5 %) | Grad 3/4** n=318 (≥ 5 %) | Alla svårighetsgrader n=318 (1-5 %) |
|--------------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Infektioner och infestationer | | | |
| Vanliga | Herpes simplex, herpes zoster | Herpes zoster | Pneumoni, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, oral candidainfektion |
| Blodet och lymfsystemet | | | |
| Mycket vanliga | Anemi, neutropeni, trombocytopeni | Neutropeni, trombocytopeni | |
| Vanliga | Leukopeni | Anemi, leukopeni | Febril neutropeni, lymfopeni |

| Metabolism och nutrition | | | |
|--|---|--|--|
| Mycket vanliga | Anorexi | | |
| Vanliga | Minskad aptit | Anorexi | Dehydrering, hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi, hyponatremi, hypokalcemi |
| Mindre vanliga | | Minskad aptit | |
| Psykiska störningar | | | |
| Vanliga | Sömlöshet | | Ångest |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | |
| Mycket vanliga | Perifer sensorisk neuropati, neuralgi, huvudvärk | | |
| Vanliga | Perifer neuropati, neuropati, parestesier, polyneuropati, yrsel, smakstörning | Neuralgi, perifer neuropati, neuropati | Letargi, hypoestesi, synkope, dysestesi |
| Mindre vanliga | | Huvudvärk, perifer sensorisk neuropati, parestesier, yrsel | |
| Ögon | | | |
| Vanliga | | | Konjunktivit |
| Blodkärl | | | |
| Vanliga | | | Hypotension, ortostatisk hypotension, vallningar, hypertension, flebit |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | |
| Vanliga | Dyspné | | Hosta, epistaxis, ansträngningsutlöst dyspné |
| Mindre vanliga | | Dyspné | |
| Magtarmkanalen | | | |
| Mycket vanliga | Illamående, diarré, kräkningar, förstoppning, stomatit | | |
| Vanliga | Buksmärta, dyspepsi | Illamående, diarré, kräkningar, stomatit | Övre buksmärta, munsår, muntorrhet, dysfagi, aftös stomatit |
| Mindre vanliga | | Förstoppning, buksmärta, dyspepsi | |

| Hud och subkutan vävnad | | | |
|---|--------------------------|------------------|--|
| Mycket vanliga | PPE*, utslag | | Pruritus, papulösa utslag, allergisk dermatit, erytem, hyperpigmentering av huden, petekier, alopeci, läkemedelsutslag |
| Vanliga | Torr hud | PPE* | |
| Mindre vanliga | | Utslag | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | |
| Vanliga | Smärta i extremiteterna | | Ledvärk, myalgi, muskelkramp, muskelsvaghet, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta |
| Reproduktions-organ och bröstkörtel | | | |
| Vanliga | | | Skrotalt erytem |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället | | | |
| Mycket vanliga | Asteni, trötthet, pyrexi | | |
| Vanliga | | Asteni, trötthet | Perifert ödem, frossa, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla, hypertermi |
| Mindre vanliga | | Pyrexi | |
| Undersökningar | | | |
| Vanliga | Viktnedgång | | ASAT-stegring, ejektionsfraktionsminskning, blodkreatininökning, ALAT-stegring |

* palmoplantar erytrodysestesi (Hand- fot syndrom).

** Grad 3/4 biverkningar baseras på biverkningsterminologi för alla svårighetsgrader med en total incidens på $\geq 5\%$ (se biverkningar listade i första kolumnen).

AIDS-relaterade KS-programmet

Kliniska studier på AIDS-KS-patienter behandlade med Caelyx 20 mg/m² visar att den vanligaste biverkan (som anses vara relaterad till Caelyx-behandlingen) var myelosuppression som var mycket vanligt förekommande (hos cirka hälften av patienterna).

Leukopeni är den mest frekventa biverkan av Caelyx i denna population. Neutropeni, anemi och trombocytopeni har observerats. Dessa biverkningar kan inträffa tidigt i behandlingen. Hematologisk toxicitet kan kräva dosreduktion eller avbruten eller fördröjd behandling. Behandlingen med Caelyx ska tillfälligt avbrytas hos patienter där granulocyt-värdet $< 1000/\text{mm}^3$ och/eller trombocytvärdet är $< 50000/\text{mm}^3$. G-CSF (eller GM-CSF) kan ges som samtidig stödbehandling när granulocytvärdet är $< 1000/\text{mm}^3$ i följande cykler. Hematologisk toxicitet hos patienter med ovarialcancer är inte lika allvarlig som hos patienter med AIDS-KS (se avsnitt ovan om ovarialcancer).

Respiratoriska biverkningar var vanligt förekommande i kliniska studier med Caelyx och kan tänkas vara relaterade till opportunistiska infektioner (OI) i patientgruppen med AIDS. Opportunistiska infektioner kan iaktas hos KS-patienter efter administrering av Caelyx och ses frekvent hos patienter med HIV-inducerad immunbrist. De vanligaste iaktagna OI i kliniska studier var candidiasis,

cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis carinii* pneumoni och mycobacterium avium-komplex.

Tabell 8. Biverkningar observerade hos patienter med AIDS-relaterad KS enligt CIOMS III frekvenskategorier

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

| | |
|--|---|
| Infektioner och infestationer | |
| Vanliga | Oral moniliasis |
| Blodet och lymfsystemet | |
| Mycket vanliga | Neutropeni, anemi, leukopeni |
| Vanliga | Trombocytopeni |
| Metabolism och nutrition | |
| Vanliga | Anorexi |
| Psykiska störningar | |
| Mindre vanliga | Förvirring |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Vanliga | Yrsel |
| Mindre vanliga | Parestesier |
| Ögon | |
| Vanliga | Retinit |
| Blodkärl | |
| Vanliga | Vasodilatation |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Vanliga | Dyspné |
| Magtarmkanalen | |
| Mycket vanliga | Illamående |
| Vanliga | Diarré, stomatit, kräkningar, sårbildning i munnen, buksmärta, glossit, förstoppning, illamående och kräkningar |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Vanliga | Alopeci, utslag |
| Mindre vanliga | Palmplantar erytrodysestesi (PPE) |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Vanliga | Asteni, feber, infusionsrelaterade akuta reaktioner |
| Undersökningar | |
| Vanliga | Viktminskning |

Andra mindre vanliga (< 5 %) rapporterade biverkningar var överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner. Efter marknadsintroduktionen har bullösa utslag rapporterats i sällsynta fall i denna population.

Kliniskt signifikanta laboratorieavvikelse inträffade frekvent (≥ 5 %) inklusive ökning i alkaliskt fosfat, ASAT och bilirubin vilka ansågs vara relaterade till den underliggande sjukdomen och inte till Caelyx. Minskning av hemoglobinvärde och trombocytantal rapporterades mindre frekvent (< 5 %). Sepsis relaterad till leukopeni observerades i sällsynta fall (< 1 %). En del av dessa avvikelser kan tänkas ha berott på den underliggande HIV-infektionen och inte på Caelyx.

Alla patienter

100 av 929 patienter (10,8 %) med solida tumörer beskrevs ha en infusionsrelaterad reaktion under behandling med Caelyx definierad med följande Costart-termer: allergisk reaktion, anafylaktisk reaktion, astma, ansiktsödem, hypotoni, vasodilatation, urticaria, ryggvärk, bröstsmärta, frossa, feber,

hypertoni, takykardi, dyspepsi, illamående, yrsel, dyspné, faryngit, hudutslag, klåda, svettningar, reaktion vid injektionsstället och läkemedelsinteraktion. Permanent avbrytande av behandlingen rapporterades mindre ofta, 2 %. En liknande incidens av infusionsreaktioner (12,4 %) och avbrytande av behandlingen (1,5 %) observerades i bröstcancerprogrammet. Hos patienter med multipelt myelom som erhöll Caelyx plus bortezomib, har infusionsrelaterade reaktioner rapporterats med en frekvens på 3 %. Hos patienter med AIDS-KS karakteriserades infusionsrelaterade reaktioner av flush, andfåddhet, ansiktsödem, huvudvärk, frossa, ryggvärk, tryck över bröst och strupe och/eller hypotoni som kan förväntas i en frekvens av 5 % till 10 %. I mycket sällsynta fall har kramper observerats i samband med infusionsreaktioner. Hos alla patienter inträffade infusionsrelaterade reaktioner i första hand under den första behandlingscykeln. Tillfälligt uppehåll av infusionen gör att dessa symtom går över utan ytterligare symtomatisk behandling. Hos nästan alla patienter kan behandlingen med Caelyx återupptas efter att alla symtom har gått över, utan att de återkommer. Infusionsreaktioner återkommer sällan efter den första behandlingscykeln med Caelyx (se avsnitt 4.2).

Myelosuppression associerad med anemi, trombocytopeni, leukopeni och i sällsynta fall febril neutropeni, har rapporterats hos patienter behandlade med Caelyx.

Stomatit har rapporterats hos patienter som givits kontinuerliga infusioner av konventionellt doxorubicinhydroklorid och rapporterades frekvent hos patienter som erhöll Caelyx. Det hindrade inte patienten från att fullfölja behandlingen och ingen dosjustering erfordras i allmänhet, såvida inte stomatiten inverkar på patientens förmåga att äta. I så fall kan dosintervallet förlängas med 1-2 veckor eller dosen minskas (se avsnitt 4.2).

En ökad incidens av kronisk hjärtsvikt förekommer vid behandling med doxorubicin vid kumulativa livstidsdoser på $> 450 \text{ mg/m}^2$ eller vid lägre doser för patienter med kardiella riskfaktorer. Endomyokardbiopsier på nio av tio patienter med AIDS-KS, vilka erhölet kumulativa doser Caelyx överstigande 460 mg/m^2 , gav inga tecken på antracyclininducerad kardiomyopati. Rekommenderad dos av Caelyx för AIDS-KS-patienter är 20 mg/m^2 varannan till var tredje vecka. Den kumulativa dos vid vilken kardiotoxicitet kan bli ett bekymmer för dessa AIDS-KS-patienter ($> 400 \text{ mg/m}^2$) skulle kräva över 20 behandlingscykler med Caelyx över en tidsrymd av 40 till 60 veckor.

Dessutom utfördes endomyokardiella biopsier på 8 patienter med solida tumörer med kumulativa antracyklindoser på $509 \text{ mg/m}^2 - 1680 \text{ mg/m}^2$. Spridningen i "Billingham cardiotoxicity score" var från grad 0-1,5. Denna spridning överensstämmer med ingen eller mild hjärttoxicitet.

I den pivotala fas III-studien mot doxorubicin, uppfyllde 58/509 (11,4 %) randomiserade patienter (10 behandlade med Caelyx med en dos på 50 mg/m^2 var 4:e vecka mot 48 behandlade med doxorubicin med en dos på 60 mg/m^2 var 3:e vecka) de protokolldefinierade kriterierna för hjärttoxicitet under behandlingen och/eller uppföljningen. Hjärttoxicitet definierades som en minskning av 20 punkter eller mer från utgångsvärdet om LVEF i viloläge förblev inom normalområdet eller en minskning av 10 punkter eller mer vid onormal LVEF (mindre än nedre normalgränsen). Ingen av de 10 Caelyxpatienterna som hade en hjärttoxicitet enligt LVEF kriterierna utvecklade tecken och symtom på hjärtsvikt. Däremot utvecklade 10 av 48 doxorubicinpatienter som hade hjärttoxicitet enligt LVEF kriterierna också tecken och symtom på hjärtsvikt.

Hos patienter med solida tumörer, inklusive en subpopulation av patienter med bröst- och ovarialcancer, behandlade med en dos på 50 mg/m^2 /cykel med kumulativa livstidsdoser av antracyclin på upp till 1532 mg/m^2 , var incidensen av kliniskt betydelsefulla hjärtdysfunktioner låg. Av de 418 patienterna behandlade med Caelyx 50 mg/m^2 /cykel vilka hade ett utgångsvärde på vänstra kammarens ejektionsfraktion (LVEF) och minst ett uppföljningsvärde utvärderade genom "MUGA-scan" hade 88 patienter en kumulativ antracyklindos på $> 400 \text{ mg/m}^2$, en exponeringsnivå som förknippas med en ökad risk för kardiovaskulär toxicitet med konventionellt doxorubicin. Bara 13 av dessa 88 patienter (15 %) hade minst en klinisk betydelsefull förändring av sitt LVEF, definierat som ett LVEF-värde mindre än 45 % eller en minskning med minst 20 punkter från utgångsvärdet. Dessutom avbröt endast en patient (kumulativ antracyklindos på 944 mg/m^2) behandlingen på grund av kliniska symtom på kronisk hjärtsvikt.

Såsom med andra DNA-skadande antineoplastiska medel har sekundära akuta myeloiska leukemier och myelodysplasier rapporterats hos patienter som fått kombinationsbehandling med doxorubicin. Alla patienter som behandlas med doxorubicin bör därför stå under hematologisk övervakning.

Även om lokala nekroser i samband med extravasering endast har rapporterats i sällsynta fall, betraktas Caelyx som ett irriterande medel. Djurstudier tyder på att administrering av doxorubicinhydroklorid som en liposomal beredning minskar risken för extravaseringskador. Om något tecken på extravasering uppkommer (t.ex. sveda, erytem), ska infusionen omedelbart avbrytas för att åter inledas i en annan ven. Att lägga is över extravaseringsstället under cirka 30 minuter kan bidra till att lindra den lokala reaktionen. Caelyx får ej ges intramuskulärt eller subkutant.

Uppblossande av tidigare strålinducerad hudreaktion har rapporterats i sällsynta fall med Caelyx.

Erfarenheter efter marknadsintroduktion

Biverkningar identifierade efter marknadsintroduktionen av Caelyx beskrivs i tabell 9. Frekvenserna redovisas enligt följande kategorier:

| | |
|------------------|---|
| Mycket vanliga | ≥ 1/10 |
| Vanliga | ≥ 1/100, < 1/10 |
| Mindre vanliga | ≥ 1/1 000, < 1/100 |
| Sällsynta | ≥ 1/10 000, < 1/1 000 |
| Mycket sällsynta | ≥ 1/10 000, < 1/1 000, inklusive isolerade fall |

Tabell 9. Biverkningar identifierade efter marknadsintroduktion av Caelyx

| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper) | |
|---|---|
| Mycket sällsynta | Sekundära orala neoplasier ¹ |
| Blodkärl | |
| Mindre vanliga | Venös tromboemboli, inklusive tromboflebit, ventrombos och lungemboli |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Mycket sällsynta | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys |

¹ Fall av sekundär oral cancer har rapporterats hos patienter med långvarig (mer än 1 år) exponering för Caelyx, eller hos de som har fått en kumulativ Caelyx dos större än 720 mg/m² (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdosering med doxorubicinhydroklorid förvärrar den toxiska effekten av mukositis, leukopeni och trombocytopeni. Behandling av akut överdosering hos patienter med svår myelosuppression består av sjukhusvistelse, antibiotika, trombocyt- och granulocyttransfusioner och symptomatisk behandling av mukositis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel (antracykliner och närbesläktade substanser), ATC-kod: L01DB01.

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Caelyx är doxorubicinhydroklorid, ett cytotoxiskt antracyklinantibiotikum, som erhålls ur *Streptomyces peuceticus* var. *caesius*. Den exakta mekanismen av effekten mot cancer hos doxorubicin är inte känd. Det anses allmänt att inhibition av DNA, RNA och proteinsyntes ansvarar för större delen av den cytotoxiska effekten. Denna är troligen resultatet av interkalering av antracyklinet mellan angränsande baspar i DNA:s dubbelspiral, vilket förhindrar deras frigörelse för replikation.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad jämförande fas III-studie med Caelyx mot doxorubicin hos patienter med metastaserande bröstcancer fullföljdes av 509 patienter. Den protokollspecifierade målsättningen att visa att Caelyx inte var sämre än doxorubicin uppnåddes, hazard ratio (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) var 1,00 (95 % CI för HR=0,82 – 1,22). Behandlingens HR för PFS, när denna justerats avseende prognostiska variabler, överensstämde med PFS för ITT-populationen.

Den primära analysen av hjärttoxicitet visade att risken för att utveckla hjärtbiverkningar som beror på en kumulativ antracyklindos var signifikant lägre för Caelyx än med doxorubicin (HR=3,16, $p < 0,001$). Vid kumulativa doser större än 450 mg/m² rapporterades inga hjärtbiverkningar med Caelyx.

En jämförande fas III-studie med Caelyx mot topotekan hos patienter med ovarialcancer av epitelialursprung som sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi fullföljdes hos 474 patienter. Det var en fördel i total överlevnad för Caelyx-behandlade patienter mot topotekan-behandlade patienter som framgår av ett hazard ratio (HR) på 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 56,3 %, 34,7 % och 20,2 % för Caelyx jämfört med 54,0 %, 23,6 % och 13,2 % för topotekan.

För subgruppen av patienter med platinumkänslig sjukdom var skillnaden större: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 74,1 %, 51,2 % och 28,4 % för Caelyx jämfört med 66,2 %, 31,0 % och 17,5 % för topotekan.

Behandlingarna var jämförbara i subgruppen av patienter med platinumresistent sjukdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 41,5 %, 21,1 % och 13,8 % för Caelyx, jämfört med 43,2 %, 17,2 % and 9,5 % för topotekan.

En fas III, randomiserad, parallellgrupp, öppen, multicenterstudie där man jämförde säkerhet och effekt av Caelyx plus bortezomib som kombinationsbehandling med bortezomib som monoterapi, hos patienter med multipelt myelom som fått åtminstone en tidigare behandlingsregim och som inte progredierat under tiden de fått antracyklinbaserad behandling, genomfördes på 646 patienter. Man erhöll en signifikant förbättring av primär endpoint, tid till progress (TTP), hos patienter som behandlats med Caelyx plus bortezomib som kombinationsbehandling jämfört med patienter behandlade med bortezomib som monoterapi, vilket visades i en riskreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baserat på 407 TTP-händelser. Median TTP var 6,9 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 8,9 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med Caelyx plus bortezomib. En protokolldefinierad interimanalys (baserat på 249 TTP-händelser) utlöste att studien stängdes tidigt på grund av effekt. Denna interimanalys visade en riskreduktion för TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p,0001$. Median TTP var 6,5 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med Caelyx plus bortezomib. Dessa resultat utgjorde den finala analysen, definierad i protokollet, trots att de inte var fullständiga. Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en median uppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader (95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick Caelyx plus bortezomib som kombinationsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Caelyx är en långtidscirkulerande pegylerad liposomberedning av doxorubicinhydroklorid. Pegylerade liposomer innehåller yttransplanterade segment av den hydrofila polymeren metoxipolyetylenglykol (MPEG). Dessa linjära MPEG-grupper sträcker sig ut från liposomytan och bildar en skyddande beläggning som minskar interaktionen mellan lipidens tvåskiktsmembran och plasmakomponenterna. Detta gör det möjligt för Caelyx-liposomerna att cirkulera under en längre tid i blodet. Pegylerade liposomer är tillräckligt små (cirka 100 nm i genomsnittlig diameter) för att intakta passera (extravasera) genom defekta blodkärl som försörjer tumörer. Bevis på förmågan till penetration hos pegylerade liposomer från blodkärl och deras penetration och ackumulering i tumörer har setts hos möss med C-26 kolonkarciomtumörer och hos transgena möss med KS-liknande lesioner. Pegylerade liposomer har även en lipidmatrix med låg genomträngning och ett internt vattenbuffertsystem som samverkar till att hålla doxorubicinhydroklorid inkapslat under den tid liposomerna cirkulerar.

Plasmafarmakokinetiken hos Caelyx hos människa skiljer sig signifikant från den som beskrivits i litteraturen rörande standardberedningar av doxorubicinhydroklorid. Vid lägre doser (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2) uppvisade Caelyx linjär farmakokinetik. I dosintervallet 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 uppvisade Caelyx icke-linjär farmakokinetik. Standardpreparat med doxorubicinhydroklorid uppvisar omfattande vävnadsfördelning (distributionsvolym 700 till 1100 l/m^2) och en snabb elimineringsclearance (24 till 73 l/h/m^2). Som kontrast antyder den farmakokinetiska profilen för Caelyx att Caelyx begränsas huvudsakligen till den vaskulära vätskevolymen och att doxorubicinets eliminering från blodet är beroende av liposombäraren. Doxorubicinet blir tillgängligt efter det att liposomerna har extravaserats och kommit in i vävnadsrummet.

Vid ekvivalenta doser är plasmakoncentrationen och AUC-värdena för Caelyx, som representerar huvudsakligen liposominkapslat doxorubicinhydroklorid (innehållande 90 % till 95 % av det uppmätta doxorubicinet), signifikant högre än dem som uppnås med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Caelyx får inte bytas ut mot andra formuleringar av doxorubicinhydroklorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetiken hos Caelyx utvärderades hos 120 patienter från 10 olika kliniska studier genom att använda en populationsfarmakokinetisk tillämpning. Farmakokinetiken hos Caelyx i dosintervallet 10 mg/m^2 till 60 mg/m^2 kunde bäst beskrivas genom en icke-linjär 2-kompartiment modell med nollte ordnings input och Michaelis-Menten eliminering. Den genomsnittliga intrinsic clearance av Caelyx var $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (variationsvidd $0,008$ till $0,152 \text{ l/h/m}^2$) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var $1,93 \text{ l/m}^2$ (variationsvidd $0,96$ – $3,85 \text{ l/m}^2$) vilket närmar sig plasmavolymen. Skenbara halveringstiden var 24 till 231 timmar, med ett medelvärde på $73,9$ timmar.

Patienter med bröstcancer

Farmakokinetiken för Caelyx, fastställd hos 18 patienter med bröstcancer, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Den genomsnittliga clearance var $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (varierar mellan $0,008$ - $0,027 \text{ l/h/m}^2$), den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var $1,46 \text{ l/m}^2$ (varierar mellan $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var $71,5$ timmar (varierar mellan $45,2$ - $98,5$ timmar).

Patienter med ovarialcancer

Farmakokinetiken för Caelyx, fastställd hos 11 patienter med ovarialcarcinom, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Den genomsnittliga intrinsic clearance var $0,021 \text{ l/h/m}^2$ (varierar mellan $0,009$ till $0,041 \text{ l/h/m}^2$) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var $1,95 \text{ l/m}^2$ (varierar mellan $1,67$ – $2,40 \text{ l/m}^2$). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var $75,0$ timmar (varierar mellan $36,1$ – 125 timmar).

Patienter med AIDS-relaterad KS

Farmakokinetiken i plasma hos Caelyx utvärderades hos 23 patienter med KS, som erhöll engångsdoser på 20 mg/m² administrerade som en 30 minuters infusion. De farmakokinetiska parametrarna för Caelyx (huvudsakligen utgörande pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid och låga nivåer av ej inkapslat doxorubicinhydroklorid) som observerats efter dosen 20 mg/m² framgår av tabell 10.

Tabell 10. Farmakokinetiska parametrar hos patienter med AIDS-KS behandlade med Caelyx

| | Medelvärde ± medelfel |
|--|-----------------------------|
| Parameter | 20 mg/m ² (n=23) |
| Maximal plasmakoncentration* (µg/ml) | 8,34 ± 0,49 |
| Plasmaclearance (l/h/m ²) | 0,041 ± 0,004 |
| Distributionsvolym (l/m ²) | 2,72 ± 0,120 |
| AUC (µg/ml · h) | 590,00 ± 58,7 |
| λ ₁ halveringstid (timmar) | 5,2 ± 1,4 |
| λ ₂ halveringstid (timmar) | 55,0 ± 4,8 |

*Mätt vid slutet av en 30 minuters infusion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier med upprepad dosering är toxicitetsprofilen för Caelyx mycket lik den som ses hos människa som erhåller långtidsinfusion av standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Med Caelyx resulterar inkapslingen av doxorubicinhydroklorid i pegylerade liposomer i att följande förändringar skiljer i styrka:

Kardiotoxicitet

Studier på kanin har visat att kardiotoxiciteten för Caelyx är reducerad jämfört med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Dermal toxicitet

I studier med upprepad dosering till råttor och hund, observerades svåra dermala inflammatoriska lesioner och ulcerationer vid kliniskt relevanta doser. I studien på hund kunde frekvensen och svårighetsgraden av dessa lesioner reduceras genom dossänkning eller förlängning av dosintervallet. Liknande dermala lesioner, som beskrivs som palmoplantar erytrodyse har också rapporterats hos patienter efter intravenös infusion under längre tid. (se avsnitt 4.8).

Anafylaktiska reaktioner

I toxikologistudier på hund med upprepad dosering, observerades en akut reaktion bestående av hypotension, bleka slemhinnevävnader, salivutsöndring, kräkningar, och perioder av hyperaktivitet följt av hypoaktivitet och letargi efter administrering av liposomer (placebo). En liknande, men mindre svår reaktion sågs också på hundar behandlade med Caelyx och standardpreparat med doxorubicin.

Hypotensionen kunde minskas genom förbehandling med antihistaminer. Reaktionen var emellertid inte livshotande och hundarna återhämtade sig snabbt när preparatet utsattes.

Lokal toxicitet

Subkutana toleransstudier tyder på att Caelyx till skillnad från standardpreparat med doxorubicinhydroklorid, orsakar mindre lokal irritation eller vävnadsskada efter en eventuell extravasering.

Mutagenitet och carcinogenitet

Även om inga studier utförts med Caelyx har doxorubicinhydroklorid, den farmakologiskt aktiva substansen i Caelyx, mutagena och carcinogena effekter. Pegylerade placeboliposomer är varken mutagena eller genotoxiska.

Reproduktionstoxikologi

Caelyx resulterade i mild till måttlig atrofi av ovarier och testiklar hos möss efter en engångsdos på 36 mg/kg. Minskade testikelvikter och hypospermi sågs hos råttor efter upprepade doser $\geq 0,25$ mg/kg/dag och diffus degeneration av sädeskanalerna och en uttalad minskning i spermatogenesis sågs hos hundar efter upprepade doser av 1 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Nefrotoxicitet

En studie har visat att Caelyx givet som intravenös engångsdos i mer än den dubbla kliniska dosen ger renal toxicitet hos apor. Renal toxicitet har observerats vid ännu lägre engångsdoser med doxorubicinhydroklorid hos råttor och kaniner. Eftersom en utvärdering av säkerhetsdatabasen för Caelyx efter marknadsföringen inte har visat någon benägenhet för nefrotoxicitet av Caelyx har dessa fynd hos apor har troligen ingen relevans för patient riskbedömning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE)

fullt hydrerat sojafosfatidylkolin (HSPC)

kolesterol

ammoniumsulfat

sackaros

histidin

vatten för injektionsvätskor

saltsyra (för pH-justering)

natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

20 månader.

Efter spädning:

- Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 2 °C – 8 °C.
- Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C.
- Delvis förbrukade injektionsflaskor ska destrueras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska typ I glas med silikoniserad grå brombutylpropp och aluminiumförsegling och med en uttagbar volym på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Caelyx tillhandahålls som engångsförpackning eller förpackningar om tio injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte flaskor med utfällning eller andra partiklar.

Försiktighet ska iakttas vid hantering av Caelyx-lösning. Handskar måste bäras. Om Caelyx kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta genast noggrant med tvål och vatten. Caelyx ska hanteras och destrueras på samma sätt som andra läkemedel mot cancer i enlighet med lokala krav.

Beräkna den dos Caelyx som ska administreras (baserat på rekommenderad dos och patientens kroppsytta). Dra upp lämplig volym Caelyx i en steril spruta. Aseptisk teknik måste iakttas strikt, eftersom Caelyx inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Lämplig dos av Caelyx ska spädas med glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml) innan administrering. För doser på < 90 mg ska Caelyx spädas med 250 ml och för doser på ≥ 90 mg spädas Caelyx med 500 ml. Denna kan infunderas under 60 eller 90 minuter som beskrivs i avsnitt 4.2.

Användning av andra lösningsmedel än glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml) eller tillsats av något bakteriostatiskt medel, såsom bensylalkohol, kan orsaka utfällning av Caelyx.

Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos, 5 % (50 mg/ml). Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 1996
Datum för den senaste förnyelsen: 19 maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CAELYX KARTONG 20 mg/10 ml – 1 injektionsflaska
CAELYX KARTONG 20 mg/10 ml – 10 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Caelyx 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml av Caelyx innehåller 2 mg pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxijetylkarbamoyl]- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt, fullt hydrerat sojafosfatidylkolin, kolesterol, ammoniumsulfat, sackaros, histidin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor
20 mg/10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning, efter spädning i glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml).
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

FÅR INTE BYTAS UT MOT ANDRA BEREDNINGAR AV DOXORUBICINHYDROKLORID.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Delvis förbrukade injektionsflaskor skall destrueras.

Cytostatikum

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/011/001 (1 injektionsflaska)
EU/1/96/011/002 (10 injektionsflaskor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Caelyx 20 mg/10 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CAELYX KARTONG 50 mg/25 ml – 1 injektionsflaska
CAELYX KARTONG 50 mg/25 ml – 10 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caelyx 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml av Caelyx innehåller 2 mg pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt, fullt hydrerat sojafosfatidylkolin, kolesterol, ammoniumsulfat, sackaros, histidin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor
50 mg/25 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning, efter spädning i glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml).
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

FÅR INTE BYTAS UT MOT ANDRA BEREDNINGAR AV DOXORUBICINHYDROKLORID.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Delvis förbrukade injektionsflaskor skall destrueras.

Cytostatikum

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/011/003 (1 injektionsflaska)
EU/1/96/011/004 (10 injektionsflaskor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Caelyx 50 mg/25 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

CAELYX ETIKETT – 20 mg/10 ml

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Caelyx 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

CAELYX ETIKETT – 50 mg/25 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Caelyx 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/25 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Caelyx 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad Caelyx är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Caelyx
3. Hur du använder Caelyx
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Caelyx ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Caelyx är och vad det används för

Caelyx är ett medel mot tumörer.

Caelyx används för att behandla bröstcancer hos patienter med risk för hjärtproblem. Caelyx används också för att behandla äggstockscancer. Det används för att döda cancerceller, minska storleken på tumören, fördröja tillväxt av tumören och förlänga överlevnaden.

Caelyx används också i kombination med ett annat läkemedel, bortezomib, för att behandla multipelt myelom, en typ av cancer i blodet, hos patienter som erhållit minst en tidigare behandlingsregim.

Caelyx används också för att åstadkomma en förbättring av ditt Kaposi sarkom så att cancern plattas ut, ljusnar och till och med krymper. Andra symtom vid Kaposi sarkom, såsom svullnad kring tumören, kan också förbättras eller försvinna.

Caelyx innehåller ett läkemedel som har förmåga att samverka med celler på så sätt att det selektivt dödar cancerceller. Doxorubicinhydrokloriden i Caelyx är inkapslad i små sfärer som kallas pegylerade liposomer, vilka hjälper till att leverera läkemedlet från blodbanan till cancervävnaden i högre grad än till normal frisk vävnad.

2. Vad du behöver veta innan du använder Caelyx

Använd inte Caelyx

- om du är allergisk mot doxorubicinhydroklorid, jordnötter eller soja eller något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare:

- om du får behandling för hjärtsjukdom eller leversjukdom;
- om du har diabetes eftersom Caelyx innehåller socker, vilket kan kräva en justering av behandlingen av din diabetes;

- om du har Kaposis sarkom och har opererat bort din mjälte;
- om du får sår, missfärgning eller något obehag i din mun.

Barn och ungdomar

Caelyx ska inte användas av barn och ungdomar eftersom det inte är känt hur läkemedlet kommer att påverka dem.

Andra läkemedel och Caelyx

Tala om för läkare eller apotekspersonal

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel;
- om du får eller har fått andra cancerbehandlingar, eftersom speciell hänsyn behöver tas till behandlingar som minskar antalet vita blodkroppar, då de kan orsaka ytterligare minskning av antalet vita blodkroppar. Om du är osäker på vilka behandlingar du har fått eller vilka sjukdomar du har haft, ska du diskutera dessa med din läkare.

Graviditet och amning

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Eftersom den aktiva beståndsdelan doxorubicinhydroklorid i Caelyx kan orsaka fosterskador, är det viktigt att du berättar för din läkare om du tror att du är gravid. Du ska undvika att bli gravid under den tid som du eller din partner behandlas med Caelyx och under sex månader efter avslutad behandling med Caelyx.

Eftersom doxorubicinhydroklorid kan vara skadligt för ammande spädbarn, måste kvinnor avbryta amningen innan man startar behandlingen med Caelyx. Experter rekommenderar att HIV-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av HIV.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig trött eller sömning av behandlingen med Caelyx.

Caelyx innehåller sojaolja och natrium

Caelyx innehåller sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

Caelyx innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Caelyx

Caelyx är en unik läkemedelsform. Den får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

Hur mycket Caelyx som ges

Om du behandlas för bröst- eller äggstockscancer kommer Caelyx att ges i en dos på 50 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserat på din längd och vikt). Infusionen upprepas var 4:e vecka så länge som sjukdomen inte förvärras och du tolererar behandlingen.

Om du behandlas för multipelt myelom och redan har fått minst en tidigare behandlingsregim, kommer Caelyx att ges i en dos på 30 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserad på din längd och vikt). Caelyx kommer att ges som en timmes intravenös infusion på dag 4 av bortezomibs 3-veckors regim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. Dosen upprepas så länge som du svarar tillfredställande och tolererar behandling.

Om du behandlas för Kaposis sarkom kommer Caelyx ges i en dos på 20 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserad på din längd och vikt). Infusionen upprepas varannan till var tredje vecka under två till tre månader, därefter så ofta som behövs för att bibehålla en förbättring av ditt tillstånd.

Hur Caelyx ges

Caelyx kommer att ges av din läkare som dropp (infusion) i en ven. Beroende på dosen och vad det används för kan det ta från 30 minuter till mer än en timme (dvs. 90 minuter).

Om du har använt för stor mängd av Caelyx

Akut överdosering förvärrar biverkningar som sår i munnen eller minskat antal av vita blodceller eller trombocyter i blodet. Behandling kommer att inkludera administrering av antibiotika, transfusion av trombocyter, användning av faktorer som stimulerar produktionen av vita blodceller och symptomatisk behandling av sår i munnen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under infusionen av Caelyx, kan följande reaktioner inträffa: blodvallning i ansiktet, andfåddhet, huvudvärk, frossa, ryggsmärtor, tyngd över bröstet och/eller strupen, halsont, sänkt eller höjt blodtryck, snabba hjärtslag, påsighet i ansiktet, feber, yrsel, illamående, dålig matsmältning, klåda, hudutslag och svettningar. I mycket sällsynta fall har krampanfall förekommit. Sveda eller svullnad av huden runt injektionen kan också inträffa. Om droppet svider eller smärta när du får dosen med Caelyx, ska du genast berätta detta för din läkare.

Kontakta omedelbart din läkare om:

- huden på dina händer och fötter rodnar och smärta;
- du får smärtsamma hudrodnader och/eller blåsor på kroppen eller i munnen;
- du får hjärtproblem;
- du får munsår;
- du utvecklar feber eller andra tecken på infektion;
- du får plötslig andnöd eller markant bröstsmärta som kan förvärras vid djupandning eller hosta;
- du blir svullen, varm eller öm i benens mjukdelar, ibland med smärta som blir värre när du står eller går.

Andra biverkningar

Mellan infusionerna kan följande inträffa:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- rodnad, svullnad och sår på handflator och fotsulor. Dessa biverkningar har setts ofta och är ibland svåra. I svåra fall kan dessa biverkningar inverka på vissa dagliga aktiviteter och kan kvarstå i 4 veckor eller längre innan fullständig läkning. Läkaren kan vilja skjuta upp och/eller minska dosen för nästa behandling (se nedan, Hur man kan förebygga och behandla handfotsyndrom);
- smärta eller sår i munnen eller svalget, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, aptitlöshet, viktninskning;
- minskning av antalet vita blodkroppar, vilket kan öka risken för infektioner. Anemi (minskning av röda blodkropparna) kan orsaka trötthet, och minskat antal blodplättar kan öka blödningsrisken. I sällsynta fall kan det låga antalet vita blodkroppar leda till svåra infektioner. Eftersom blodet kan påverkas måste du ta blodprover regelbundet. Resultaten från en klinisk studie med patienter med AIDS-KS som jämförde Caelyx med en annan behandling (bleomycin/vincristin), visade att det kan finnas en högre risk för vissa infektioner med Caelyx. I motsats till erfarenheten hos patienter med AIDS-KS var emellertid risken för infektioner, när Caelyx jämfördes med standardbehandling vid framskriden äggstockscancer (topotecan), väsentligt lägre hos patienter behandlade med Caelyx. Risken för låga blodvärden och

infektioner var lika låg i bröstcancerstudier. Vissa av dessa effekter beror på din sjukdom och inte på Caelyx; allmän trötthetskänsla, svaghetskänsla, en stickande eller krypande känsla eller smärta i händer och fötter;

- håravfall.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- buksmärta;
- muntorsk (svampinfektion i munhålan), sår i näsan, näsblödningar, munsår och inflammation i tungan;
- laboratorievärden som relateras till leverns funktion kan antingen öka eller minska under Caelyx behandling;
- sömnhet, yrsel, svimning, skelettsmärta, bröstsmärta, onormal muskelspänning, muskelvärk, benkramper eller svullna ben, allmän svullnad, inflammation i näthinna (den ljuskänsliga hinnan i ögat), ökad tårproduktion, dimsyn, en stickande eller krypande känsla eller smärta i händer och fötter;
- inflammation i hårsäckar, fjällig hud, inflammation eller hudutslag, onormal pigmentering (färgning) av huden och nagelproblem;
- hjärtproblem, t.ex. oregelbunden hjärtrytm, förstörade blodkärl;
- feber, temperaturökning eller andra tecken på infektion som kan vara relaterade till din sjukdom;
- problem från luftvägarna, dvs. andningssvårigheter eller hosta som kan bero på infektioner som du fått som ett resultat av din sjukdom;
- uttorkning (dehydrering), allvarlig viktnedgång och muskelförtvinning, låga kalcium-, magnesium-, kalium- eller natriumnivåer i blodet, höga kaliumnivåer i blodet;
- inflammation i matstrupen, inflammation i magslemhinnan, svårigheter att svälja, muntorrhet, uppblåsthet, tandköttinflammation (gingivit), förändrat smaksinne;
- inflammation i slidan;
- smärta vid urinering;
- om du tidigare fått hudreaktioner, dvs. smärta, rodnad och torr hud vid strålbehandling, kan detta också inträffa med Caelyx;
- ledvärk, sänkt eller onormal uppfattning av stimulering, hornhinneinflammation, röda ögon, rodnad av pungen kan uppträda vid kombination av Caelyx och bortezomib. När enbart Caelyx används är det mindre sannolikt att en del av dessa biverkningar förekommer och några har inte förekommit alls.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- förvirring;
- inflammation i venerna och bildning av blodproppar i venerna vilket kan leda till att blodflödet till dina lungor blockeras och orsakar andningsproblem, bröstsmärta och hjärtklappning.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- allvarliga hudbiverkningar såsom utbredd, flagande hud, blåsor och påverkan på slemhinnorna (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys);
- cancer i munnen kan uppstå när Caelyx tas under en längre tid (mer än ett år).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Strategier för att förebygga och behandla handfotsyndrom innefattar:

- att när det är möjligt hålla händerna och/eller fötterna i en balja med kallt vatten (t.ex. när du tittar på TV, läser eller lyssnar på radio);
- att hålla händer och fötter bara (inga handskar, sockor etc.);
- att vistas på svala ställen;

- att ta svala bad vid varm väderlek;
- att undvika kraftiga ansträngningar som kan orsaka fotbesvär (t.ex. jogging);
- att undvika att utsätta huden för mycket hett vatten (t.ex. jacuzzi, bastubad);
- att undvika täta och/eller högklackade skor.

Pyridoxin (vitamin B6):

- vitamin B6 finns tillgängligt utan recept.
- ta dagligen 50-150 mg vid de första symtomen på rodnad eller stickande känsla.

5. Hur Caelyx ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 2 °C – 8 °C. Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C. Delvis förbrukade injektionsflaskor ska destrueras.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen.

Använd inte detta läkemedel om du ser några tecken på utfällning eller annan partikelbildning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är doxorubicinhydroklorid. En ml av Caelyx innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal beredning.
- Övriga innehållsämnen är α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE), fullt hydrerat sojafosfatidylkolin (HSPC), kolesterol, ammoniumsulfat, sackaros, histidin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering). Se avsnitt 2.

Caelyx koncentrat till infusionsvätska, lösning: injektionsflaskor med 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Infusionsvätskan är steril, halvgenomskinlig och röd. Caelyx tillhandahålls i injektionsflaskor i glas som en singelförpackning eller förpackningar om tio injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 4594 8282

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
2740-262 PORTO SALVO
PORTUGAL
Tel: +351 214 368 600

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 3):

Försiktighet ska iakttas vid hantering av Caelyx-lösning. Handskar måste bäras. Om Caelyx kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta genast noggrant med tvål och vatten. Caelyx ska hanteras och destrueras på samma sätt som andra läkemedel mot cancer.

Beräkna den dos Caelyx som ska administreras (baserat på rekommenderad dos och patientens kroppsytta). Dra upp lämplig volym Caelyx i en steril spruta. Aseptisk teknik måste iakttas strikt, eftersom Caelyx inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Lämplig dos av Caelyx ska spädas med glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml) innan administrering. För doser på < 90 mg ska Caelyx spädas med 250 ml och för doser på ≥ 90 mg spädas Caelyx med 500 ml.

För att minimera risken för infusionsreaktioner, ges den initiala dosen i en hastighet av högst 1 mg/minut. Om inga infusionsreaktioner observeras kan följande infusioner med Caelyx ges under 60 minuter.

I det kliniska prövningsprogrammet på bröstcancer tilläts modifiering av infusionen enligt följande för de patienter som fick en infusionsreaktion: 5 % av den totala dosen infunderades långsamt de första 15 minuterna. Om detta tolererades utan reaktion ökades infusionshastigheten till det dubbla under de följande 15 minuterna. Om detta tolererades slutfördes infusionen under en timme med en total infusionstid på 90 minuter.

Om patienten får tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktioner ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling ska ges (antihistaminer och/eller korttidverkande kortikosteroider) och infusionen ska återupptas med en lägre hastighet.

Användning av andra lösningsmedel än glukos infusionsvätska, lösning, 5 % (50 mg/ml) eller tillsats av något bakteriostatiskt medel, såsom bensylalkohol, kan orsaka utfällning av Caelyx.

Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos, 5 % (50 mg/ml). Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter.