

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml του Caelyx pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρική δοξορουβικίνη σε πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή μορφή.

Το Caelyx pegylated liposomal είναι υδροχλωρική δοξορουβικίνη ενκαψυλιωμένη σε λιποσώματα με επιφανειακή σύνδεση μεθοξυπολυαιθυλενογλυκόλης (MPEG). Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως πολυαιθυλενογλυκολοποίηση και προστατεύει τα λιποσώματα κατά την ανίχνευση από το φαγοκυτταρικό σύστημα των μονοκυττάρων (MPS), αυξάνοντας το χρόνο κυκλοφορίας στο αίμα.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Περιέχει πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (από σόγια) – βλέπε παράγραφο 4.3.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Η διασπορά είναι στείρα, ημιδιαφανής και κόκκινη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Caelyx pegylated liposomal ενδείκνυται:

- Ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, όπου υπάρχει αυξημένος καρδιακός κίνδυνος.
- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες απέτυχε ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- Σε συνδυασμό με βορτεζομίμη για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε ή είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Για τη θεραπεία ασθενών με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (< 200 CD4 λεμφοκύτταρα /mm³) και παρατεταμένη βλεννογονοδερματική ή σπλαγχνική νόσο.

Το Caelyx pegylated liposomal μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτης γραμμής συστηματικό χημειοθεραπευτικό, ή ως δεύτερης γραμμής χημειοθεραπευτικό σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει πρόοδο της νόσου ή σε ασθενείς που δεν μπόρεσαν να ανεχθούν προηγούμενη συνδυασμένη συστηματική χημειοθεραπεία αποτελούμενη από τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω παράγοντες: αλκαλοειδή της νίντα, μπλεομυκίνη και κλασική δοξορουβικίνη (ή άλλες ανθρακυκλίνες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Caelyx pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου εξειδικευμένου στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Το Caelyx pegylated liposomal εμφανίζει μοναδικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δοσολογία

Καρκίνος μαστού/Καρκίνος ωοθηκών

Το Caelyx pegylated liposomal χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 50 mg/m² μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για όσο η νόσος δεν εξελίσσεται και ο ασθενής εξακολουθεί να ανέχεται την αγωγή.

Πολλαπλούν μύελωμα

Το Caelyx pegylated liposomal χορηγείται σε 30 mg/m² την ημέρα 4 του 3 εβδομάδων σχήματος της βορτεζομίμπης ως μία έγχυση 1 ώρας χορηγούμενη αμέσως μετά την έγχυση βορτεζομίμπης. Το σχήμα βορτεζομίμπης συνίσταται σε 1,3 mg/m² τις ημέρες 1, 4, 8, και 11 κάθε 3 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να επαναλαμβάνεται εφ' όσον οι ασθενείς ανταποκρίνονται ικανοποιητικά και ανέχονται τη θεραπεία. Η δοσολογία της Ημέρας 4 και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 48 ώρες όπως είναι ιατρικά απαραίτητο. Οι δόσεις της βορτεζομίμπης πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 72 ώρες.

Σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)

Το Caelyx pegylated liposomal χορηγείται ενδοφλεβίως σε 20 mg/m² κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες. Αποφύγετε διαστήματα μικρότερα των 10 ημερών, καθώς η συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος και η αυξημένη τοξικότητα δεν μπορούν να αποκλειστούν. Συνιστάται η θεραπεία των ασθενών να συνεχιστεί για δύο έως τρεις μήνες για να επιτευχθεί θεραπευτική απάντηση. Συνεχίστε τη θεραπεία όπως απαιτείται για να διατηρηθεί η θεραπευτική απάντηση.

Για όλους τους ασθενείς

Εάν ο ασθενής εμφανίζει πρώιμα συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης στην έγχυση (βλ. τμήματα 4.4 και 4.8), σταματήστε αμέσως την έγχυση, χορηγήστε κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικά ή/και βραχείας δράσης κορτικοστεροειδή) και ξαναρχίστε μ' ένα βραδύτερο ρυθμό.

Οδηγίες για τροποποίηση δοσολογίας του Caelyx pegylated liposomal

Για να αντιμετωπισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (ΠΠΕ), η στοματίτιδα ή η αιματολογική τοξικότητα, η δόση μπορεί να ελαττωθεί ή να καθυστερήσει. Οδηγίες για την τροποποίηση της δοσολογίας του Caelyx pegylated liposomal λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στους παρακάτω πίνακες. Η ταξινόμηση της τοξικότητας σε αυτούς τους πίνακες βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI-CTC).

Οι πίνακες για την ΠΠΕ (Πίνακας 1) και την στοματίτιδα (Πίνακας 2) υποδεικνύουν το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών (τροποποίηση του συνιστώμενου κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων): εάν αυτές οι τοξικότητες εμφανιστούν σε ασθενείς με σάρκωμα του Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, ο συνιστώμενος κύκλος 2 έως 3 εβδομάδων θεραπείας μπορεί να τροποποιηθεί με παρόμοιο τρόπο.

Ο πίνακας για την αιματολογική τοξικότητα (Πίνακας 3) υποδεικνύει το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών μόνο. Η τροποποίηση δόσης σε ασθενείς με σάρκωμα του Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας παρέχεται μετά τον Πίνακα 4.

Πίνακας 1. Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία

Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση Caelix pegylated liposomal			
Βαθμός τοξικότητας στην τρέχουσα αξιολόγηση	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Βαθμός 1 (ήπιο ερύθημα, οίδημα, απολέπιση που δεν επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες)	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 2 (ερύθημα, απολέπιση ή οίδημα που επηρεάζει αλλά δεν εμποδίζει τις φυσιολογικές δραστηριότητες, μικρές φυσαλίδες ή εξελκώσεις διαμέτρου μικρότερης των 2 cm)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 3 (σχηματισμός φυσαλίδων, εξέλκωση ή οίδημα που επηρεάζει τη βάδιση ή τις φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες, δεν μπορεί να φορέσει κανονικό ρουχισμό)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (διάχυτη ή τοπική διεργασία που προκαλεί λοιμώδεις επιπλοκές, ή κλινικής κατάστασης ή εισαγωγή στο νοσοκομείο)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 2. Στοματίτιδα

	Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση Caelyx pegylated liposomal		
Βαθμός τοξικότητας στην τρέχουσα αξιολόγηση	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Βαθμός 1 (ανώδυνα έλκη, ερύθημα ή ήπιος πόνος)	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του γιατρού
Βαθμός 2 (επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά μπορεί να φάει)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του γιατρού
Βαθμός 3 (επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά δεν μπορεί να φάει)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (απαιτεί παρεντερική ή εντερική υποστήριξη)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 3. Αιματολογική τοξικότητα (απολυτός αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) ή αιμοπετάλια) – Διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών

ΒΑΘΜΟΣ	ANC	ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ
Βαθμός 1	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Ξαναρχίστε τη θεραπεία χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 2	1.000 - < 1.500	50.000 - < 75.000	Περιμένετε μέχρι ANC $\geq$ 1.500 και αιμοπετάλια $\geq$ 75.000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 3	500 - < 1.000	25.000 - < 50.000	Περιμένετε μέχρι ANC $\geq$ 1.500 και αιμοπετάλια $\geq$ 75.000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.

Βαθμός 4	< 500	< 25.000	Περιμένετε μέχρι ANC ≥ 1.500 και αιμοπετάλια ≥ 75.000 , μειώστε τη δόση κατά 25 % ή συνεχίστε με πλήρη δόση με υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα.
-----------------	-------	----------	--

Για ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal σε συνδυασμό με βορτεζομίμη οι οποίοι παρουσίασαν ΠΠΕ ή στοματίτιδα, η δόση του Caelyx pegylated liposomal πρέπει να τροποποιείται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και 2 παραπάνω αντιστοίχως. Ο Πίνακας 4 παρακάτω παρέχει το πρόγραμμα που ακολουθήθηκε για άλλες προσαρμογές της δόσης στην κλινική δοκιμή στη θεραπεία των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx pegylated liposomal και βορτεζομίμης. Για πιο λεπτομερείς πληροφορίες για τη δοσολογία βορτεζομίμης και τις προσαρμογές της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη.

Πίνακας 4. Προσαρμογές δόσης για τη θεραπεία συνδυασμού Caelyx pegylated liposomal + βορτεζομίμης - ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα

Κατάσταση ασθενούς	Caelyx pegylated liposomal	Βορτεζομίμη
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ και ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την ημέρα 4. Εάν είναι μετά την ημέρα 4, μειώστε την επόμενη δόση κατά 25 %.	Μειώστε την επόμενη δόση κατά 25 %.
Σε οποιαδήποτε ημέρα χορήγησης φαρμάκου μετά την ημέρα 1 κάθε κύκλου: Αριθμός αιμοπεταλίων $< 25.000/\text{mm}^3$ Αιμοσφαιρίνη $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την ημέρα 4. Εάν είναι μετά την ημέρα 4 μειώστε την επόμενη δόση κατά 25 % στους επόμενους κύκλους εάν η βορτεζομίμη μειωθεί λόγω αιματολογικής τοξικότητας.*	Να μη χορηγήσετε. Εάν 2 ή περισσότερες δόσεις δεν δοθούν σε έναν κύκλο, μειώστε τη δόση κατά 25 % στους επόμενους κύκλους.
Βαθμού 3 ή 4 μη αιματολογική τοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψεως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25 % για όλες τις επόμενες δόσεις.	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψεως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25 % για όλες τις επόμενες δόσεις.
Νευροπαθητικό άλγος ή περιφερική νευροπάθεια	Όχι προσαρμογές δόσης.	Βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη.

*για περισσότερες πληροφορίες για τη δοσολογία βορτεζομίμης και την προσαρμογή της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη

Για ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας οι οποίοι λαμβάνουν Caelyx pegylated liposomal, η αιματολογική τοξικότητα μπορεί να απαιτήσει μείωση της δοσολογίας ή διακοπή ή καθυστέρηση της θεραπείας. Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το Caelyx pegylated liposomal σε ασθενείς όταν ο αριθμός των ANC είναι $< 1000/\text{mm}^3$ και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων $< 50.000/\text{mm}^3$. G-CSF (ή GM-CSF) μπορεί να δοθεί ως ταυτόχρονη θεραπεία προς υποστήριξη των αιματολογικών παραμέτρων όταν ο αριθμός ANC είναι $< 1000/\text{mm}^3$ σε επόμενους κύκλους.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική του Caelyx pegylated liposomal που εκτιμήθηκε σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με αυξημένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης δεν διαφέρει από ασθενείς με φυσιολογική ολική χολερυθρίνη. Παρ' όλα αυτά, μέχρι απόκτησης επιπλέον εμπειρίας, η δόση του Caelyx pegylated liposomal σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να μειωθεί, βάσει της εμπειρίας

από τα προγράμματα κλινικών δοκιμών του μαστού και των ωοθηκών, ως ακολούθως: κατά την έναρξη της θεραπείας, εάν η χολερυθρίνη είναι μεταξύ 1,2 - 3,0 mg/dl, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 25%. Εάν η χολερυθρίνη είναι > 3,0 mg/dl, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 50%. Εάν ο ασθενής ανέχεται την πρώτη δόση χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης του ορού ή των ηπατικών ενζύμων, η δόση για τον κύκλο 2 μπορεί να αυξηθεί στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο, π.χ. εάν έχει μειωθεί κατά 25% για την πρώτη δόση, αυξήστε στην πλήρη δόση για τον κύκλο 2. Εάν έχει μειωθεί κατά 50% στην πρώτη δόση, αυξήστε στο 75% της πλήρους δόσης στον κύκλο 2. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε πλήρη δόση για τους επόμενους κύκλους εάν είναι ανεκτή. Το Caelyx pegylated liposomal μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις με συνυπάρχουσα αυξημένη χολερυθρίνη και επίπεδα ηπατικών ενζύμων έως 4 πλάσια του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Πριν από τη χορήγηση του Caelyx pegylated liposomal, εκτιμήσετε την ηπατική λειτουργία χρησιμοποιώντας συμβατικές κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες όπως ALT/AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη.

Νεφρική Ανεπάρκεια

Δεν πρέπει να απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας, καθώς η δοξορουβικίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή. Στοιχεία φαρμακοκινητικής πληθυσμού (με εύρος της κάθαρσης κρεατινίνης που μελετήθηκε 30 – 156 ml/λεπτό) δείχνουν ότι η κάθαρση του Caelyx pegylated liposomal δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/λεπτό.

Ασθενείς με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) με σπληνεκτομή

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Caelyx pegylated liposomal σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή καθώς δεν υπάρχει σχετική εμπειρία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Το Caelyx pegylated liposomal δεν συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Πληθυσμιακή ανάλυση καταδεικνύει ότι η ηλικία στο εύρος ηλικιών που εξετάστηκαν (21 – 75 ετών) δεν διαφοροποιεί σημαντικά την φαρμακοκινητική του Caelyx pegylated liposomal.

Τρόπος χορήγησης

Το Caelyx pegylated liposomal χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Για περαιτέρω οδηγίες για την προετοιμασία και τις ειδικές προφυλάξεις για το χειρισμό (βλέπε παράγραφο 6.6).

Μην χορηγείτε το Caelyx pegylated liposomal ως bolus ένεση ή ως αδιάλυτη διασπορά. Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Caelyx pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης ώστε να επιτυγχάνεται περαιτέρω αραιώση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος θρόμβωσης και εξαγγείωσης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μιας περιφερικής φλέβας. Μην το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά. Το Caelyx pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδορίως (βλ. παράγραφο 6.6).

Για δόσεις < 90 mg: αραιώστε το Caelyx pegylated liposomal σε 250 ml διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση.

Για δόσεις ≥ 90 mg: αραιώστε το Caelyx pegylated liposomal σε 500 ml διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση.

Καρκίνος του μαστού/Καρκίνος των ωοθηκών/Πολλαπλούν μυέλωμα

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση χορηγείται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/min. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση κατά την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις Caelyx pegylated liposomal μπορεί να χορηγούνται εντός μίας περιόδου 60 λεπτών.

Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση, η μέθοδος της έγχυσης πρέπει να τροποποιείται ως ακολούθως:

5% της συνολικής δόσης πρέπει να εγχύεται αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να διπλασιαστεί για τα επόμενα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή, η έγχυση μπορεί να ολοκληρωθεί εντός της επόμενης ώρας με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

Σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)

Η δόση του Caelyx pegylated liposomal αραιώνεται σε 250 ml διαλύματος 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση και χορηγείται υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης εντός χρονικού διαστήματος 30 λεπτών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, το φιστίκι ή τη σόγια, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Caelyx pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία του σαρκώματος του Kaposi σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, το οποίο μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά με τοπική θεραπεία ή συστηματική θεραπεία με άλφα-ιντερφερόνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένης της διαφοράς στα φαρμακοκινητικά προφίλ και τα δοσολογικά σχήματα, το Caelyx pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Καρδιακή τοξικότητα

Συνιστάται όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Caelyx pegylated liposomal να υποβάλλονται συστηματικά σε έλεγχο μέσω ΗΚΓ. Παροδικές μεταβολές στο ΗΚΓ, όπως επιπέδωση του κύματος T, κατάσπαση του S-T διαστήματος και καλοήθεις αρρυθμίες, δεν θεωρούνται υποχρεωτικές ενδείξεις για την διακοπή της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal. Παρ'όλα αυτά μείωση του συμπλέγματος QRS θεωρείται πιο ενδεικτική της καρδιακής τοξικότητας. Εάν παρατηρηθούν αυτές οι αλλαγές πρέπει να συνιστάται ως πιο αξιόπιστη δοκιμασία για μυοκαρδιακή βλάβη από ανθρακυκλίνες, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

Πιο ειδικές μέθοδοι για την εκτίμηση και τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας συγκρινόμενες με το ΗΚΓ είναι οι μετρήσεις του κλάσματος εξώθησεως της αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογραφία ή κατά προτίμηση με Αγγειογραφία Πολλαπλής Διόδου (MUGA). Οι μέθοδοι αυτές πρέπει να αποτελούν δοκιμασίες ρουτίνας πριν την έναρξη της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal και πρέπει να επαναλαμβάνονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας θεωρείται υποχρεωτική πριν από κάθε επιπλέον χορήγηση του Caelyx pegylated liposomal που υπερβαίνει την αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης για όλη τη ζωή των 450 mg/m².

Οι δοκιμασίες αξιολόγησης και οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν πιο πάνω για την παρακολούθηση της καρδιακής απόδοσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανθρακυκλίνες, πρέπει να γίνονται με την ακόλουθη σειρά: έλεγχος ΗΚΓ, μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Αν το αποτέλεσμα κάποιας εξέτασης υποδεικνύει πιθανή καρδιακή βλάβη σχετιζόμενη με την θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal, το όφελος από την συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε σχέση με τον κίνδυνο της μυοκαρδιακής βλάβης.

Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο όπου απαιτείται θεραπεία, χορηγείστε Caelyx pegylated liposomal μόνο όταν το όφελος είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για τον ασθενή.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι λαμβάνουν Caelyx pegylated liposomal.

Οποτεδήποτε υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας, δηλαδή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχει μειωθεί σημαντικά συγκρινόμενο τις με τιμές πριν τη θεραπεία και/ή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι μικρότερο από την προγνωστικά σχετική τιμή (π.χ., < 45 %), μπορεί να

συστηθεί ενδομυοκαρδιακή βιοψία και πρέπει προσεκτικά να εκτιμάται το όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας έναντι του κινδύνου ανάπτυξης μη αναστρέψιμης καρδιακής βλάβης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να εμφανισθεί ξαφνικά χωρίς προηγούμενες αλλαγές του ΗΚΓ και μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και μερικές εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπείας.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλες ανθρακυκλίνες. Στην εκτίμηση της συνολικής δόσης της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη τυχόν προηγούμενη (ή ταυτόχρονη) θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες όπως άλλες ανθρακυκλίνες/ανθρακινόνες ή π.χ. 5-fluorouracil. Καρδιακή τοξικότητα επίσης μπορεί να εμφανιστεί σε αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλινών χαμηλότερες των 450 mg/m² σε ασθενείς με προηγούμενα ακτινοβολία μεσοθωράκιου ή σε εκείνους που ταυτόχρονα λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη.

Το προφίλ καρδιακής ασφάλειας για το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται τόσο για καρκίνο του μαστού όσο και για καρκίνο των ωοθηκών (50 mg/m²) είναι παρόμοιο με το προφίλ των 20 mg/m² σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8).

Μυελοκαταστολή

Πολλοί ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Caelyx pegylated liposomal έχουν μυελοκαταστολή κατά την έναρξη της θεραπείας οφειλόμενη σε παράγοντες όπως προϋπάρχουσα HIV νόσος ή πολυάριθμα ταυτόχρονα χορηγούμενα ή προηγούμενα φάρμακα, ή όγκοι που εμπλέκουν τον μυελό των οστών. Στην βασική δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν θεραπεία με δόση 50 mg/m², η μυελοκαταστολή ήταν γενικά ήπια προς μέτριας βαρύτητας, αναστρέψιμη, και δεν συσχετίστηκε με επεισόδια ουδετεροπενικής λοίμωξης ή σηψαιμία. Επιπρόσθετα, σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή του Caelyx pegylated liposomal έναντι του topotecan, η συχνότητα εμφάνισης της σχετιζόμενης με την θεραπεία σηψαιμίας ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν Caelyx pegylated liposomal σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβε topotecan. Παρόμοια χαμηλή συχνότητα εμφάνισης μυελοκαταστολής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν Caelyx pegylated liposomal σε μία κλινική δοκιμή πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με την εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, η μυελοκαταστολή εμφανίζεται να είναι η περιοριστική της δόσης ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Εξαιτίας του ενδεχόμενου καταστολής του μυελού των οστών, περιοδικές εξετάσεις αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal και κατ' ελάχιστον πριν από κάθε χορήγηση Caelyx pegylated liposomal.

Επίμονη σοβαρή μυελοκαταστολή, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερλοίμωξη ή αιμορραγία.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με σχήμα bleomycin/vincristine, εμφανίστηκαν συχνότερα ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal. Ασθενείς και γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την υψηλότερη αυτή συχνότητα εμφάνισης και να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα.

Δευτεροπαθείς αιματολογικές κακοήθειες

Όπως και με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, αναφέρθηκαν δευτεροπαθείς οξείες μυελογενείς λευχαιμίες και μυελοδυσπλασίες σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με δοξορουβικίνη. Επομένως, κάθε ασθενής που λαμβάνει αγωγή με δοξορουβικίνη πρέπει να είναι υπό αιματολογική παρακολούθηση.

Δευτεροπαθή νεοπλάσματα του στόματος

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια (μεγαλύτερη του ενός έτους) έκθεση στο Caelyx pegylated liposomal ή σε εκείνους που λαμβάνουν συνολική δόση Caelyx pegylated liposomal μεγαλύτερη από 720 mg/m². Περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος διαγνώστηκαν τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με

Caelyx pegylated liposomal, καθώς και έως και 6 χρόνια μετά από την τελευταία δόση. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται σε τακτά διαστήματα για την παρουσία στοματικών εξελκώσεων ή οποιωνδήποτε στοματικών ενοχλήσεων που μπορεί να είναι ενδεικτικές δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αντιδράσεις που μοιάζουν με αλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν άσθμα, εξάνθημα, κνιδωτικό εξάνθημα, θωρακικό άλγος, πυρετό, υπέρταση, ταχυκαρδία, κνησμό, εφίδρωση, δύσπνοια, οίδημα του προσώπου, ρίγη, οσφυαλγία, σφίξιμο στο στήθος και στο λαιμό ή/και υπόταση μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε λεπτά από την έναρξη της έγχυσης του Caelyx pegylated liposomal. Πολύ σπάνια, έχουν επίσης παρατηρηθεί σπασμοί σχετιζόμενοι με αντιδράσεις κατά την έγχυση. Η προσωρινή διακοπή της έγχυσης οδηγεί συνήθως σε υποχώρηση αυτών των συμπτωμάτων χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Παρόλα αυτά, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φάρμακα (π.χ. αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη, και αντισπασμωδικά), καθώς επίσης και εξοπλισμός εκτάκτου ανάγκης για τη θεραπεία αυτών των συμπτωμάτων. Στους περισσότερους ασθενείς η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά μετά την αποκατάσταση όλων των συμπτωμάτων, χωρίς υποτροπή. Σπάνια επανεμφανίζονται αντιδράσεις κατά την έγχυση μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Για να ελαχιστοποιήσετε το κίνδυνο αντιδράσεων κατά την έγχυση, η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται με ένα ρυθμό όχι μεγαλύτερο του 1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο παλαμο-πेलματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (ΠΠΕ)

Η ΠΠΕ χαρακτηρίζεται από επώδυνα, κηλιδώδη ερυθρά δερματικά εξανθήματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυτό το σύνδρομο, γενικά παρατηρείται μετά από δύο ή τρεις κύκλους θεραπείας. Η βελτίωση συνήθως εμφανίζεται σε 1-2 εβδομάδες και, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστούν μέχρι 4 εβδομάδες ή περισσότερο για την πλήρη αποκατάσταση. Για την προφύλαξη και την θεραπεία της ΠΠΕ έχουν χρησιμοποιηθεί πυριδοξίνη σε δόση 50-150 mg την ημέρα και κορτικοστεροειδή, εντούτοις αυτές οι θεραπείες δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες φάσης III. Άλλες στρατηγικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ΠΠΕ περιλαμβάνουν διατήρηση των χεριών και των ποδιών ψυχρών, εκθέτοντάς τα σε κρύο νερό (μούλιασμα, λουτρά ή κολύμβηση), αποφυγή της υπερβολικής ζέστης / του ζεστού νερού και να αφήνονται ελεύθερα (χωρίς κάλτσες, γάντια ή υποδήματα με στενή εφαρμογή). Η ΠΠΕ φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με το πρόγραμμα των δόσεων και μπορεί να ελαττωθεί παρατείνοντας το δοσολογικό μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2). Εντούτοις αυτή η αντίδραση μπορεί να είναι σοβαρή και να προκαλέσει ανικανότητα σε κάποιους ασθενείς και ενδέχεται να απαιτήσει τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία μπορεί να έχει οξεία έναρξη, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως δύσπνοια, ξηρό βήχα και πυρετό, το Caelyx pegylated liposomal θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής θα πρέπει να διερευνηθεί αμέσως. Εάν η ILD επιβεβαιωθεί, το Caelyx pegylated liposomal θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να λάβει την κατάλληλη θεραπεία.

Εξαγγείωση

Αν και έχει αναφερθεί πολύ σπάνια τοπική νέκρωση μετά από εξαγγείωση, το Caelyx pegylated liposomal θεωρείται ότι προκαλεί ερεθισμό. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η χορήγηση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης με τη μορφή των λιποσφαιρίων μειώνει το ενδεχόμενο βλάβης από εξαγγείωση. Αν παρατηρηθούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης (π.χ. τσούξιμο, ερύθημα) διακόψτε την έγχυση αμέσως και ξεκινήστε εκ νέου σε άλλη φλέβα. Η τοποθέτηση άγου πάνω από την περιοχή της εξαγγείωσης για περίπου 30 λεπτά μπορεί να καταπραΰνει την τοπική αντίδραση. Το Caelyx pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια.

Διαβητικοί ασθενείς

Παρακαλούμε σημειώστε ότι κάθε φιαλίδιο Caelyx pegylated liposomal περιέχει σουκρόζη και η δόση χορηγείται σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση.

Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Για συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες απαιτούν τροποποίηση της δόσης ή διακοπή βλ. παράγραφο 4.8.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων του Caelyx pegylated liposomal με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και έχουν διεξαχθεί φάσης II δοκιμές συνδυασμού με συμβατικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε ασθενείς με γυναικολογικές κακοήθειες. Απαιτείται προσοχή στη ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Το Caelyx pegylated liposomal, όπως και άλλα σκευάσματα με υδροχλωρική δοξορουβικίνη, είναι δυνατόν να ενισχύει την τοξικότητα άλλων αντικαρκινικών θεραπειών. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών) που έχουν λάβει ταυτόχρονα κυκλοφωσφamide ή ταξάνες, δεν παρουσιάστηκαν νέες επιπρόσθετες τοξικότητες. Σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, με τη χρήση της κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης έχει αναφερθεί επιδείνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας, της προκαλούμενης από την κυκλοφωσφamide και αύξηση της ηπατοτοξικότητας από 6-μερκαπτοπουρίνη. Απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται συγχρόνως άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, ιδιαιτέρως όταν αυτά είναι μυελοτοξικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν υποψίες ότι όταν η υδροχλωρική δοξορουβικίνη χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Γι' αυτό, το Caelyx pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω της δυνητικής γενοτοξικότητας της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal και για 8 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Οι άνδρες συνιστάται να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να μην τεκνοποιούν για όσο διάστημα λαμβάνουν Caelyx pegylated liposomal και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Caelyx pegylated liposomal απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, ως εκ τούτου οι μητέρες πρέπει να σταματούν το θηλασμό πριν την έναρξη της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal. Οι ειδικοί σε θέματα υγείας συνιστούν οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες, έτσι ώστε να αποφύγουν την μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Η επίδραση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Caelyx pegylated liposomal δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, στις μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες, ζάλη και υπνηλία σχετίζονται όχι συχνά (< 5 %) με τη χορήγηση του Caelyx pegylated liposomal. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν ουδετεροπενία, ναυτία, λευκοπενία, αναιμία και κόπωση.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3/4 που εμφανίστηκαν σε ποσοστό $\geq 2\%$ των ασθενών) ήταν ουδετεροπενία, ΠΠΕ, λευκοπενία, λεμφοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, στοματίτιδα, κόπωση, διάρροια, έμετος, ναυτία, πυρεξία, δύσπνοια και πνευμονία. Λιγότερο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, κοιλιακό άλγος, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό συμπεριλαμβανομένης χοριοαμφιβληστροειδίτιδας από κυτταρομεγαλοϊό, εξασθένιση, καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα, φλεβική θρόμβωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδή αντίδραση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε 4.231 ασθενείς που έλαβαν Caelyx pegylated liposomal για την αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού, καρκίνου των ωοθηκών, πολλαπλού μυελώματος και σαρκώματος Kaposi σχετιζόμενου με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας. Συμπεριλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία, οι οποίες υποδεικνύονται με «β». Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, κατά περίπτωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα Όλοι οι βαθμοί	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Σηψαιμία
		Πνευμονία
		Πνευμονία από <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό συμπεριλαμβανομένης χοριοαμφιβληστροειδίτιδας από κυτταρομεγαλοϊό
		Λοίμωξη από σύμπλεγμα <i>Mycobacterium avium</i>
		Καντιντίαση
		Έρπης ζωστήρας
		Ουρολοίμωξη
		Λοίμωξη
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού
		Καντιντίαση του στόματος
		Θυλακίτιδα
		Φαρυγγίτιδα
		Ρινοφαρυγγίτιδα

	Όχι συχνές	Έρπης απλός
		Μυκητιασική λοίμωξη
	Σπάνιες	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^α
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Μη γνωστές	Οξεία μυελογενής λευχαιμία ^β
		Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ^β
		Νεόπλασμα στόματος ^β
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λευκοπενία
		Ουδετεροπενία
		Λεμφοπενία
		Αναιμία (συμπεριλαμβανομένης της υπόχρωμης)
	Συχνές	Θρομβοπενία
		Εμπύρετη ουδετεροπενία
	Όχι συχνές	Παγκυτταροπενία
	Σπάνιες	Θρομβοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Ανεπάρκεια του μυελού των οστών
	Σπάνιες	Υπερευαισθησία
		Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Αναφυλακτοειδής αντίδραση
	Συχνές	Μειωμένη όρεξη
		Καχεξία
		Αφυδάτωση
		Υποκαλιαιμία
		Υπονατριαιμία
		Υπασβεστιαίμια
	Όχι συχνές	Υπερκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Υπομαγνησισαιμία
		Συγχυτική κατάσταση
		Άγχος
		Κατάθλιψη
		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια
		Περιφερική αισθητική νευροπάθεια
		Νευραλγία
		Παραισθησία
		Υπαισθησία
		Δυσγευσία
		Κεφαλαλγία
		Λήθαργος
		Ζάλη
	Όχι συχνές	Πολυνευροπάθεια
		Σπασμοί
		Συγκοπή
		Δυσαισθησία
		Υπνηλία
Οφθαλμικές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα

διαταραχές	Όχι συχνές	Θαμπή όραση
		Δακρύρροια αυξημένη
	Σπάνιες	Αμφιβληστροειδίτιδα
Καρδιακές διαταραχές ^a	Συχνές	Ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών
		Καρδιακή ανακοπή
		Καρδιακή ανεπάρκεια
		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
		Καρδιομυοπάθεια
		Καρδιοτοξικότητα
	Σπάνιες	Κοιλιακή αρρυθμία
		Σκελικός αποκλεισμός δεξιός
		Διαταραχή αγωγιμότητας
		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
		Κυάνωση
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
		Υπόταση
		Έξαψη
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή
		Νέκρωση της θέσης έγχυσης (συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης μαλακών μορίων και της νέκρωσης του δέρματος)
		Φλεβίτιδα
		Ορθοστατική υπόταση
	Σπάνιες	Θρομβοφλεβίτιδα
		Φλεβική θρόμβωση
		Αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια
		Δύσπνοια μετά κόπωση
		Επίσταξη
		Βήχας
	Όχι συχνές	Άσθμα
		Θωρακική δυσφορία
	Σπάνιες	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές	Διάμεση πνευμονοπάθεια
	Πολύ συχνές	Στοματίτιδα
		Ναυτία
		Έμετος
		Διάρροια
		Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Γαστρίτιδα
		Αφθώδης στοματίτιδα
		Εξέλκωση του στόματος
		Δυσπεψία
		Δυσφαγία
		Οισοφαγίτιδα
		Κοιλιακό άλγος
		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
		Στοματικό άλγος
		Ξηροστομία
	Όχι συχνές	Μετεωρισμός
		Ουλίτιδα
	Σπάνιες	Γλωσσίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξέλκωση των χειλέων
		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ^α
		Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου ερυθρηματώδους, κηλιδοβλατιδώδους και βλατιδώδους)
	Συχνές	Αλωπεκία
		Αποφολίδωση δέρματος
		Φλύκταινες
		Ξηροδερμία
		Ερύθημα
		Κνησμός
		Υπεριδρωσία
	Όχι συχνές	Υπέρχρωση δέρματος
		Δερματίτιδα
		Αποφολιδωτική δερματίτιδα
		Ακμή
		Εξέλκωση δέρματος
		Αλλεργική δερματίτιδα
		Κνίδωση
		Αποχρωματισμός δέρματος
		Πετέχειες
		Διαταραχή μελάγχρωσης
		Διαταραχές ονύχων
	Σπάνιες	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
		Πολύμορφο ερύθημα
		Πομφολυγώδης δερματίτιδα
		Λειχηνοειδής κεράτωση
	Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson ^β
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος, συμπεριλαμβανομένου μυοσκελετικού πόνου του θώρακα, οσφυαλγίας, πόνου άκρου)
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
		Μυαλγία
		Αρθραλγία
		Οστικός πόνος
	Όχι συχνές	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος	Όχι συχνές	Μαστοδυνία
	Σπάνιες	Λοίμωξη του κόλπου
		Ερύθημα του οσχέου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία
		Κόπωση
	Συχνές	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση
		Άλγος
		Θωρακικό άλγος
		Γριπώδης συνδρομή
		Ρίγη

		Φλεγμονή βλεννογόνου
		Εξασθένιση
		Αίσθημα κακουχίας
		Οίδημα
		Περιφερικό οίδημα
	Όχι συχνές	Εξαγγείωση της θέσης χορήγησης
		Αντίδραση της θέσης ένεσης
		Οίδημα προσώπου
		Υπερθερμία
	Σπάνιες	Διαταραχή βλεννογόνιου υμένα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο
	Όχι συχνές	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο
	Σπάνιες	Μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης χολερυθρίνης αίματος, αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)
		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Φαινόμενο αναμνηστικής ακτινοβολίας ^α

^α Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

^β Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία

Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές για μαστό/ωοθήκες ήταν παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (ΠΠΕ). Η συνολική επίπτωση της ΠΠΕ που αναφέρθηκε ήταν 41,3% και 51,1% στις κλινικές δοκιμές για τις ωοθήκες και τον μαστό, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ως επί το πλείστον ήπιες, με σοβαρά (βαθμού 3) περιστατικά να αναφέρονται στο 16,3% και 19,6% των ασθενών. Η αναφερθείσα επίπτωση απειλητικών για τη ζωή (βαθμού 4) περιστατικών ήταν < 1%. Η ΠΠΕ δεν οδήγησε συχνά σε οριστική διακοπή της θεραπείας (1,9% και 10,8%). ΠΠΕ αναφέρθηκε στο 16% των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal και βορτεζομίμη. Βαθμού 3 ΠΠΕ αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Δεν αναφέρθηκε ΠΠΕ βαθμού 4. Το ποσοστό ΠΠΕ ήταν σημαντικά χαμηλότερο στον πληθυσμό ασθενών με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (1,3% κάθε βαθμού, 0,4% βαθμού 3 ΠΠΕ, κανένα ΠΠΕ βαθμού 4). Βλ. παράγραφο 4.4.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες του αναπνευστικού εμφανίστηκαν συχνά σε κλινικές μελέτες του Caelyx pegylated liposomal και μπορεί να σχετίζονται με ευκαιριακές λοιμώξεις (ΕΛ) στον πληθυσμό ασθενών με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας. Ευκαιριακές λοιμώξεις παρατηρούνται σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi μετά τη χορήγηση Caelyx pegylated liposomal και, συχνά, σε ασθενείς με ανοσολογική ανεπάρκεια προκαλούμενη από τον HIV. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ΕΛ σε κλινικές μελέτες ήταν καντιντίαση, κυτταρομεγαλοϊός, απλός έρπης, πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* και σύμπλεγμα *mycobacterium avium*.

Καρδιακή τοξικότητα

Αυξημένη συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με την θεραπεία με δοξορουβικίνη σε αθροιστικές δόσεις που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του > 450 mg/m² ή σε χαμηλότερες δόσεις για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου.

Ενδομυοκαρδιακές βιοψίες στους εννέα από τους δέκα ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας που έλαβαν αθροιστικές δόσεις Caelyx pegylated liposomal μεγαλύτερες από 460 mg/m², δεν έδειξαν μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από τις ανθρακυκλίνες. Η συνιστώμενη δόση του Caelyx pegylated liposomal για ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας είναι 20 mg/m² κάθε δύο έως τρεις εβδομάδες. Η αθροιστική δοσολογία με την οποία η καρδιοτοξικότητα θα μπορούσε να αποτελέσει λόγο ανησυχίας γι' αυτούς τους ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (> 400 mg/m²) θα απαιτούσε πάνω από 20 κύκλους θεραπείας Caelyx pegylated liposomal για 40 μέχρι 60 εβδομάδες.

Επιπλέον, έγιναν ενδομυοκαρδιακές βιοψίες σε 8 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης των 509 mg/m² - 1.680 mg/m². Το εύρος των βαθμολογιών στην κλίμακα καρδιοτοξικότητας του Billingham ήταν 0 - 1,5 βαθμοί. Αυτοί οι βαθμοί σχετίζονται με καθόλου ή με ήπια καρδιολογική τοξικότητα.

Στη βασική δοκιμή φάσης III έναντι της δοξορουβικίνης, 58/509 (11,4 %) άτομα που τυχαιοποιήθηκαν (10 έλαβαν θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal σε δόση των 50 mg/m²/κάθε 4 εβδομάδες έναντι 48 που έλαβαν θεραπεία με δοξορουβικίνη σε δόση 60 mg/m²/κάθε 3 εβδομάδες) ικανοποίησαν τα κριτήρια που έθετε το πρωτόκολλο για την καρδιακή τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή/και στην παρακολούθηση. Η καρδιακή τοξικότητα ορίστηκε ως μείωση κατά 20 βαθμούς ή μεγαλύτερη από την αρχική αξιολόγηση αν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά την ανάπαυση παρέμενε στα κανονικά επίπεδα ή μείωση κατά 10 βαθμούς ή μεγαλύτερη αν το LVEF ήταν παθολογικό (λιγότερο από το χαμηλότερο όριο για να είναι κανονικό). Κανένα από τα 10 άτομα του Caelyx pegylated liposomal που είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF δεν παρουσίασε σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίθετα, 10 από τα 48 άτομα της δοξορουβικίνης που είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF παρουσίασαν επίσης σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου ενός υποσυνόλου ασθενών με καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, που έλαβε θεραπεία με μία δόση των 50 mg/m²/κύκλο με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του έως 1.532 mg/m², η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν χαμηλή. Από τους 418 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/κύκλο, και έχοντας μία αρχική μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και τουλάχιστον μία επαναληπτική μέτρηση που εκτιμήθηκαν με MUGA scan, 88 ασθενείς είχαν μία αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης > 400 mg/m², ένα επίπεδο έκθεσης που σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής τοξικότητας με συμβατική δοξορουβικίνη. Μόνο 13 από αυτούς τους 88 ασθενείς (15 %) είχαν τουλάχιστον μία κλινικά σημαντική αλλαγή στο LVEF, που ορίστηκε ως μία τιμή LVEF λιγότερο από 45% ή μία μείωση τουλάχιστον 20 βαθμών από την αρχική. Επιπλέον, μόνο 1 ασθενής (αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης 944 mg/m²), διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης λόγω κλινικών συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Φαινόμενο αναμνηστικής ακτινοβολίας

Αναμνηστική αντίδραση του δέρματος εξαιτίας προηγούμενης ακτινοθεραπείας έχει αναφερθεί όχι συχνά με τη χορήγηση του Caelyx pegylated liposomal.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με υδροχλωρική δοξορουβικίνη επιδεινώνει τις τοξικές επιδράσεις της βλεννογονίτιδας, της λευκοπενίας και της θρομβοκυτταροπενίας. Η θεραπεία της οξείας υπερδοσολογίας στον σοβαρά μυελοκατεσταλμένο ασθενή, συνίσταται από νοσοκομειακή νοσηλεία, αντιβιοτικά, μετάγγιση αιμοπεταλίων και κοκκιοκυττάρων, και συμπτωματική αγωγή για την βλεννογονίτιδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κυτταροτοξικοί παράγοντες (ανθρακυκλίνες και παρεμφερείς ουσίες), κωδικός ATC: L01DB01.

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία του Caelyx pegylated liposomal είναι η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, ένα κυτταροτοξικό αντιβιοτικό τύπου ανθρακυκλίνης που λαμβάνεται από τον *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της δοξορουβικίνης κατά των όγκων δεν είναι γνωστός. Γενικά, πιστεύεται ότι η αναστολή του DNA, του RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, ευθύνεται για ένα μεγάλο μέρος των κυτταροτοξικών επιδράσεων. Αυτό είναι πιθανώς το αποτέλεσμα της παρεμβολής της ανθρακυκλίνης ανάμεσα σε παραπλήσια ζεύγη βάσεων της διπλής έλικας του DNA, εμποδίζοντας κατ'αυτό τον τρόπο, την εκτύλιξη τους για αντιγραφή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ολοκληρώθηκε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III του Caelyx pegylated liposomal έναντι της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε 509 ασθενείς. Επιτεύχθηκε ο στόχος, όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο της απόδειξης της μη-κατωτερότητας μεταξύ του Caelyx pegylated liposomal και της δοξορουβικίνης. Η σχέση κινδύνου για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) ήταν 1,00 (95% CI για HR=0,82 – 1,22). Η HR της θεραπείας για την PFS προσαρμοσμένο για προγνωστικές μεταβλητές ήταν παρόμοια με την PFS για τον πληθυσμό πρόθεσης για θεραπεία (ITT).

Η πρωταρχική ανάλυση της καρδιοτοξικότητας έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακού επεισοδίου ως συνάρτηση αθροιστικής δόσεως ανθρακυκλίνης ήταν σημαντικά μικρότερος με Caelyx pegylated liposomal παρά με δοξορουβικίνη (HR=3,16, $p < 0,001$). Σε αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 450 mg/m² δεν υπήρξαν καρδιακά επεισόδια με το Caelyx pegylated liposomal.

Μία συγκριτική μελέτη φάσης III του Caelyx pegylated liposomal έναντι της τοποτεκάνης σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών κατόπιν αποτυχίας της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη ολοκληρώθηκε σε 474 ασθενείς. Υπήρξε όφελος ως προς την Συνολική Επιβίωση (OS) για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη όπως ενδείκνυται από μία σχέση κινδύνου (HR) 1,216 (95% CI: 1,000, 1,478), $p=0,050$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 56,3 %, 34,7 % και 20,2 % αντίστοιχα με Caelyx pegylated liposomal, συγκρινόμενα με 54,0%, 23,6% και 13,2% με τοποτεκάνη.

Για την υποομάδα των ασθενών με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνη η διαφορά ήταν μεγαλύτερη: HR 1,432 (95% CI: 1,066, 1,923), $p=0,017$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 74,1%, 51,2% και 28,4% αντίστοιχα με Caelyx pegylated liposomal, συγκρινόμενα με 66,2%, 31,0% και 17,5% με τοποτεκάνη.

Οι θεραπείες ήταν παρόμοιες στην υποομάδα των ασθενών με νόσο ανθεκτική στην πλατίνη: HR 1,069 (95% CI: 0,823, 1,387), $p=0,618$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 41,5%, 21,1% και 13,8% αντίστοιχα με Caelyx pegylated liposomal, συγκρινόμενα με 43,2%, 17,2% και 9,5% με τοποτεκάνη.

Μία φάσης III τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού Caelyx pegylated liposomal

συν βορτεζομίμη με τη μονοθεραπεία βορτεζομίμης σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι δεν εμφάνισαν πρόοδο ενόσω ελάμβαναν θεραπεία βασισμένη στις ανθρακυκλίνες διεξήχθη σε 646 ασθενείς. Υπήρξε μία σημαντική βελτίωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την πρόοδο της νόσου (TTP) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Caelyx pegylated liposomal συν βορτεζομίμη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη όπως φαίνεται από μία μείωση του κινδύνου (RR) κατά 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$, βάσει των 407 TTP συμβαμάτων. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με τους 8,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Caelyx pegylated liposomal συν βορτεζομίμη. Μία ενδιάμεση ανάλυση οριζόμενη από το πρωτόκολλο (βάσει των 249 TTP συμβαμάτων) προκάλεσε πρόωρο τερματισμό της μελέτης λόγω αποτελεσματικότητας. Η ενδιάμεση ανάλυση έδειξε μία μείωση κινδύνου του TTP κατά 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με τους 9,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Caelyx pegylated liposomal συν βορτεζομίμη. Αυτά τα αποτελέσματα, παρόλο που δεν έχουν ωριμάσει, αποτέλεσαν την τελική ανάλυση οριζόμενη από το πρωτόκολλο. Η τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (OS) που πραγματοποιήθηκε μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 8,6 ετών δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 30,8 μήνες (95% CI: 25,2-36,5 μήνες) για τους ασθενείς με μονοθεραπεία βορτεζομίμης και 33,0 μήνες (95% CI: 28,9-37,1 μήνες) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx pegylated liposomal με βορτεζομίμη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Caelyx pegylated liposomal είναι μία μορφή μακράς διάρκειας πεγκυλιωμένης λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα περιέχουν στην επιφάνειά τους εμφυτευμένα τμήματα του υδρόφιλου πολυμερούς μεθοξυπολυαιθυλενικής γλυκόλης (MPEG). Αυτές οι γραμμικές MPEG ομάδες εκτείνονται στην επιφάνεια των λιποσωμάτων, και δημιουργούν ένα προστατευτικό κάλυμα, που μειώνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λιπιδικής μεμβράνης διπλής στιβάδας και των συστατικών του πλάσματος. Αυτό επιτρέπει στα λιποσώματα του Caelyx pegylated liposomal να παραμένουν για παρατεταμένη χρονική περίοδο μέσα στην κυκλοφορία του αίματος. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα είναι αρκετά μικρά (μέση διάμετρος τους περίπου 100 nm), ώστε να περνούν ακέραια (να εξαγγειώνονται) διαμέσου των ελαττωματικών αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους όγκους. Η διείσδυση των πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων διαμέσου των αιμοφόρων αγγείων και η είσοδος και συσσώρευσή τους σε όγκους έχει καταδειχθεί σε ποντικούς με όγκους από καρκίνωμα του παχέος εντέρου C-26 και σε διαγονιδιακούς ποντικούς με βλάβες παρόμοιες με εκείνες του σαρκώματος Karosi. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχουν επίσης μία χαμηλής διαπερατότητας λιπιδιακή εσωτερική υποστηρικτική δομή και ένα εσωτερικό υδατικό ρυθμιστικό σύστημα που σε συνδυασμό διατηρούν την υδροχλωρική δοξορουβικίνη εγκλωβισμένη καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής των λιποσωμάτων στην κυκλοφορία.

Η φαρμακοκινητική πλάσματος του Caelyx pegylated liposomal στους ανθρώπους διαφέρει σημαντικά από αυτή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για πρότυπα σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Σε χαμηλότερες δόσεις ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$), το Caelyx pegylated liposomal παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική. Πάνω από το δοσολογικό εύρος των $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ το Caelyx pegylated liposomal επέδειξε μη γραμμική φαρμακοκινητική. Η κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη παρουσίασε εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς (όγκος κατανομής, 700 έως 1.100 l/m^2) και ταχεία κάθαρση (24 ώρες έως 73 l/h/m^2). Αντιθέτως, το φαρμακοκινητικό προφίλ του Caelyx pegylated liposomal υποδηλώνει ότι το Caelyx pegylated liposomal περιορίζεται κυρίως στο αγγειακό υγρό και ότι η κάθαρση της δοξορουβικίνης από το αίμα εξαρτάται από τον λιποσωματικό φορέα. Η δοξορουβικίνη γίνεται διαθέσιμη αφού τα λιποσφαίρια εξαγγειωθούν και εισέλθουν στους ιστούς.

Σε ισοδύναμες δόσεις, η συγκέντρωση στο πλάσμα και οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για το Caelyx pegylated liposomal που αντιπροσωπεύουν κυρίως πεγκυλιωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη (που περιέχει 90 έως 95 % της μετρούμενης δοξορουβικίνης) είναι σημαντικά υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με τα κλασικά σκευάσματα της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Το Caelyx pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η φαρμακοκινητική του Caelyx pegylated liposomal εκτιμήθηκε σε 120 ασθενείς από 10 διαφορετικές κλινικές δοκιμές χρησιμοποιώντας την προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η φαρμακοκινητική του Caelyx pegylated liposomal πάνω από το δοσολογικό εύρος των 10 mg/m² έως 60 mg/m² περιγράφηκε καλύτερα από ένα πρότυπο δύο διαμερισμάτων μη γραμμικό, με εισαγωγή μηδενικής τάξης και Michaelis - Menten εξάλειψη. Η μέση ενδογενής κάθαρση του Caelyx pegylated liposomal ήταν 0,030 l/h/m² (εύρος 0,008 – 0,152 l/h/m²) και ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,93 l/m² (εύρος 0,96 – 3,85 l/m²) προσεγγίζοντας τον όγκο του πλάσματος. Ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής κυμαινόταν μεταξύ 24 – 231 ωρών, με μέσο όρο 73,9 ώρες.

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού

Η φαρμακοκινητική του Caelyx pegylated liposomal όπως υπολογίστηκε σε 18 ασθενείς με καρκίνωμα του μαστού ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,016 l/ώρα/m² (εύρος 0,008 – 0,027 l/ώρα/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,46 l/m² (εύρος 1,10 – 1,64 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 71,5 ώρες (εύρος 45,2 – 98,5 ώρες).

Ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών

Η φαρμακοκινητική του Caelyx pegylated liposomal που υπολογίστηκε σε 11 ασθενείς με καρκίνωμα των ωοθηκών ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,021 l/h/m² (εύρος 0,009 – 0,041 l/h/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος της κατανομής ήταν 1,95 l/m² (εύρος 1,67 – 2,40 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 75,0 ώρες (εύρος 36,1 – 125 ώρες).

Ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

Η φαρμακοκινητική του Caelyx pegylated liposomal στο πλάσμα έχει εκτιμηθεί σε 23 ασθενείς με KS, που έλαβαν εφάπαξ δόσεις 20 mg/m² χορηγούμενες με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Caelyx pegylated liposomal (που αφορούν κατά κύριο λόγο την πεγκυλιωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη και χαμηλά επίπεδα μη ενκαψυλιωμένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης) που παρατηρήθηκαν μετά από δόσεις των 20 mg/m² παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας που έλαβαν Caelyx pegylated liposomal

Παράμετρος	Μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα
	20 mg/m ² (n=23)
Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα* (μg/ml)	8,34 ± 0,49
Κάθαρση στο πλάσμα (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Όγκος κατανομής (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (μg/ml.h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ χρόνος ημιζωής (ώρες)	5,2 ± 1,4
λ ₂ χρόνος ημιζωής (ώρες)	55,0 ± 4,8

* Μετρήσεις στο τέλος μίας 30λεπτης έγχυσης

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε ζώα, το τοξικολογικό προφίλ του Caelyx pegylated liposomal, παρουσιάζει μεγάλες ομοιότητες με αυτό που αναφέρθηκε για ανθρώπους οι οποίοι λαμβάνουν επί μακρόν εγχύσεις κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Με το Caelyx pegylated liposomal, η ενκαψυλίωση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχει ως αποτέλεσμα τα παρακάτω που διαφέρουν όμως σε ένταση ως εξής:

Καρδιοτοξικότητα

Μελέτες σε κουνέλια έδειξαν ότι η καρδιοτοξικότητα του Caelyx pegylated liposomal είναι μικρότερη σε σύγκριση με τα συμβατικά σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δερματική τοξικότητα

Σε μελέτες που έγιναν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Caelyx pegylated liposomal σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκαν σοβαρές δερματικές φλεγμονές και σχηματισμοί ελκών που παρατηρήθηκαν σε δοσολογίες ανάλογες με της κλινικής πράξης. Στη μελέτη με σκύλους, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα αυτών των αλλοιώσεων μειώθηκαν μειώνοντας τη δόση ή επιμηκύνοντας τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων. Παρόμοιες δερματικές βλάβες οι οποίες περιγράφονται ως παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς μετά από μακροχρόνια ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναφυλακτοειδής αντίδραση

Κατά τη διάρκεια τοξικολογικών μελετών, με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε σκύλους, παρατηρήθηκε μια οξεία αντίδραση που χαρακτηρίζεται από υπόταση, ωχρή βλεννώδη μεμβράνη, σιελόρροια, έμετο και περιόδους υπερδραστηριότητας που ακολουθούνται από υποδραστηριότητα και λήθαργο μετά από τη χορήγηση πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων (εικονικού φαρμάκου). Μια παρόμοια αλλά λιγότερο σοβαρή αντίδραση σημειώθηκε επίσης σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal και κλασική δοξορουβικίνη.

Η υπόταση μειώθηκε με χορήγηση αντιισταμινικών προ της θεραπείας. Εν τούτοις η αντίδραση αυτή δεν ήταν απειλητική για τη ζωή και οι σκύλοι ανέκαμψαν γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τοπική τοξικότητα

Μελέτες υποδόριας ανεκτικότητας έδειξαν ότι το Caelyx pegylated liposomal, αντίθετα από την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη, προξενεί ηπιότερο τοπικό ερεθισμό ή βλάβη στον ιστό μετά από πιθανή εξαγγείωση.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση

Παρ'όλο ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με το Caelyx pegylated liposomal, η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το φαρμακολογικώς δραστικό συστατικό του Caelyx pegylated liposomal, είναι μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα εικονικού φαρμάκου δεν είναι ούτε μεταλλαξιογόνα ούτε γονοτοξικά.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Το Caelyx pegylated liposomal έχει ως αποτέλεσμα ήπια έως μέτρια ατροφία των ωοθηκών και των όρχεων σε ποντίκια μετά από εφάπαξ δόση 36 mg/kg. Μειωμένο ορχικό βάρος και υποσπερμία παρουσιάστηκε σε αρουραίους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις $\geq 0,25$ mg/kg/ημέρα καθώς επίσης και διάχυτη εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων και αξιοσημείωτη μείωση της σπερματογένεσης σε σκύλους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.6).

Νεφροτοξικότητα

Μία μελέτη έδειξε ότι το Caelyx pegylated liposomal σε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μεγαλύτερη της διπλάσιας της κλινικής δόσης προκαλεί νεφρική τοξικότητα σε πιθήκους. Νεφρική τοξικότητα έχει παρατηρηθεί με ακόμα χαμηλότερες εφάπαξ δόσεις HCl δοξορουβικίνης σε αρουραίους και κουνέλια. Από τη στιγμή που μία αξιολόγηση της βάσης δεδομένων ασφάλειας μετά την κυκλοφορία για το Caelyx pegylated liposomal σε ασθενείς δεν έχει δείξει μία σημαντική ευθύνη του Caelyx pegylated liposomal για νεφροτοξικότητα, αυτά τα ευρήματα σε πιθήκους μπορεί να μην έχουν σχέση με την εκτίμηση κινδύνου του ασθενούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-ση-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40 (MPEG-DSPE)
πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (HSPC)
χοληστερόλη
θειϊκό αμμώνιο
σακχαρόζη
ιστιδίνη
ύδωρ για ενέσιμα
υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά την αραίωση:

- Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχειδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.
- Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.
- Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια τύπου I, το κάθε ένα με σιλικονοποιημένο γκρι πώμα από βρωμοβουτύλιο, και σφραγίδα αλουμινίου, με χορηγήσιμο όγκο 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Το Caelyx pegylated liposomal διατίθεται σε συσκευασία του ενός ή των δέκα φιαλιδίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Να μην χρησιμοποιείτε υλικό που παρουσιάζει ενδείξεις ιζήματος ή άλλη σωματιδιακή ύλη.

Χρειάζεται προσοχή κατά τον χειρισμό της διασποράς Caelyx pegylated liposomal. Πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το Caelyx pegylated liposomal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, ξεπλύνετε αμέσως καλά με άφθονο σαπούνι και νερό. Το Caelyx pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων, σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Καθορίζεται η δόση του Caelyx pegylated liposomal που θα χορηγηθεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Κατόπιν, λαμβάνεται ο σωστός όγκος του Caelyx

pegylated liposomal μέσα σε αποστειρωμένη σύριγγα. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσηπτη τεχνική αφού δεν υπάρχουν συντηρητικά ή βακτηριοστατικοί παράγοντες μέσα στο Caelyx pegylated liposomal. Η κατάλληλη δόση του Caelyx pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί μέσα σε διάλυμα 5 % (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση πριν τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, αραιώστε το Caelyx pegylated liposomal σε 250 ml, και για δόσεις ≥ 90 mg, αραιώστε το Caelyx pegylated liposomal σε 500 ml. Αυτό μπορεί να εγχυθεί μέσα σε 60 ή 90 λεπτά όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Η χρήση άλλου διαλύτη, πέρα από το διάλυμα γλυκόζης 5 % (50 mg/ml) για έγχυση, ή η παρουσία τυχόν βακτηριοστατικού παράγοντος, όπως η βενζυλική αλκοόλη, μπορεί να προκαλέσει την καθίζηση του Caelyx pegylated liposomal.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Caelyx pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μίας περιφερικής φλέβας. Να μη το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Ουτρέχτη,
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 1996
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Μαΐου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ΚΟΥΤΙ 20 mg/10 ml – 1 φιαλίδιο
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ΚΟΥΤΙ 20 mg/10 ml – 10 φιαλίδια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση υδροχλωρική δοξορουβικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml του Caelyx pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40, πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, χοληστερόλη, θειικό αμμώνιο, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια
20 mg/10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κυτταροτοξικό

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Ουτρέχτη,
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/011/001 (1 φιαλίδιο)
EU/1/96/011/002 (10 φιαλίδια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ΚΟΥΤΙ 50 mg/25 ml – 1 φιαλίδιο
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ΚΟΥΤΙ 50 mg/25 ml – 10 φιαλίδια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση υδροχλωρική δοξορουβικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml του Caelyx pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-sn-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40, πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, χοληστερόλη, θειϊκό αμμώνιο, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια
50 mg/25 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κυτταροτοξικό

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Ουτρέχτη,
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/011/003 (1 φιαλίδιο)
EU/1/96/011/004 (10 φιαλίδια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ΕΤΙΚΕΤΑ 20 mg/10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
υδροχλωρική δοξορουβικίνη

IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg/10 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ΕΤΙΚΕΤΑ 50 mg/25 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
υδροχλωρική δοξορουβικίνη

IV μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/25 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση υδροχλωρική δοξορουβικίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Caelyx pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Caelyx pegylated liposomal
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Caelyx pegylated liposomal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Caelyx pegylated liposomal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Caelyx pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του

Το Caelyx pegylated liposomal είναι ένας παράγοντας κατά των όγκων.

Το Caelyx pegylated liposomal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων. Το Caelyx pegylated liposomal επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου της ωοθήκης. Χρησιμοποιείται για να θανατώνει τα καρκινικά κύτταρα, να συρρικνώνει το μέγεθος του όγκου, να επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου και να παρατείνει την επιβίωσή σας.

Το Caelyx pegylated liposomal χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο, τη βορτεζομίμη, για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ενός καρκίνου του αίματος) σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία.

Το Caelyx pegylated liposomal χρησιμοποιείται επίσης για να βελτιώσει το σάρκωμα του Kaposi συμπεριλαμβανομένων επιπέδωσης, μείωσης, ακόμη και συρρίκνωσης του καρκίνου. Άλλα συμπτώματα του σαρκόματος Kaposi όπως οίδημα γύρω από τον όγκο μπορεί επίσης να βελτιωθούν ή να εξαφανιστούν.

Το Caelyx pegylated liposomal περιέχει ένα δραστικό συστατικό, το οποίο μπορεί να αλληλεπιδρά με τα κύτταρα με τέτοιο τρόπο ώστε να σκοτώνει επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα. Η υδροχλωρική δοξορουβικίνη στο Caelyx pegylated liposomal είναι κλεισμένη μέσα σε πολύ μικρά σφαιρίδια που ονομάζονται πεγκυλιωμένα λιποσώματα, τα οποία βοηθούν στη μεταφορά του φαρμάκου από το αίμα στους καρκινικούς ιστούς περισσότερο, παρά στον υγιή φυσιολογικό ιστό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Caelyx pegylated liposomal

Μην χρησιμοποιήσετε το Caelyx pegylated liposomal

- σε περίπτωση αλλεργίας στην υδροχλωρική δοξορουβικίνη, τα φιστίκια ή τη σόγια, ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε θεραπεία για καρδιακή ή ηπατική νόσο,
- εάν έχετε διαβήτη, γιατί το Caelyx pegylated liposomal περιέχει ζάχαρη με αποτέλεσμα ίσως να απαιτείται προσαρμογή της αγωγής που λαμβάνετε για το διαβήτη,
- εάν έχετε σάρκωμα Kaposi και σας έχει αφαιρεθεί ο σπλήνας,
- εάν παρατηρήσετε έλκη, δυσχρωματισμό ή οποιαδήποτε δυσφορία στο στόμα σας.

Οι περιπτώσεις διάμεσων πνευμονοπαθειών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων. Τα συμπτώματα της διάμεσης πνευμονοπάθειας είναι ο βήχας και η δύσπνοια, κάποιες φορές μαζί με πυρετό, τα οποία δεν προκαλούνται από σωματική δραστηριότητα. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια αν αντιμετωπίσετε συμπτώματα που ενδέχεται να αποτελούν σημάδια διάμεσης πνευμονοπάθειας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Caelyx pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους, επειδή δεν είναι γνωστό πώς θα τα επηρεάσει αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Caelyx pegylated liposomal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή,
- σχετικά με οποιοδήποτε άλλες αντικαρκινικές θεραπείες λαμβάνετε ή έχετε λάβει στο παρελθόν, καθώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με θεραπείες που μειώνουν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Αν δεν είστε σίγουροι σχετικά με τις θεραπείες που έχετε λάβει ή για τυχόν παθήσεις που είχατε, συζητήστε το θέμα με τον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το δραστικό συστατικό του Caelyx pegylated liposomal, μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος.

Οι γυναίκες πρέπει να αποφύγουν να μείνουν έγκυες και πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνουν Caelyx pegylated liposomal και για οχτώ μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal.

Οι άντρες πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνουν Caelyx pegylated liposomal και για έξι μήνες μετά τη διακοπή του Caelyx pegylated liposomal, ώστε να αποφύγουν το ενδεχόμενο η σύντροφός τους να μείνει έγκυος.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη μπορεί να είναι επιβλαβής στα βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας με Caelyx pegylated liposomal. Οι ειδικοί υγείας συνιστούν ότι οι γυναίκες που φέρουν τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιοδήποτε συνθήκες ώστε να αποφύγουν μετάδοση του HIV.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεσθε κούραση ή υπνηλία από τη θεραπεία με Caelyx pegylated liposomal.

Το Caelyx pegylated liposomal περιέχει έλαιο σόγιας και νάτριο

Το Caelyx pegylated liposomal περιέχει έλαιο σόγιας. Αν είσθε αλλεργικός στο φιστίκι ή στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Caelyx pegylated liposomal περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Caelyx pegylated liposomal

Το Caelyx pegylated liposomal είναι μία μοναδική σύνθεση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Πόσο Caelyx pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιηθεί

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, το Caelyx pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 50 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες για όσο διάστημα η νόσος δεν εξελίσσεται και είστε σε θέση να ανεχθείτε την αγωγή.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για πολλαπλό μυέλωμα και έχετε ήδη λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία, το Caelyx pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 30 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας) ως μία ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας την ημέρα 4 από το σχήμα 3 εβδομάδων βορτεξομίμπης αμέσως μετά την έγχυση βορτεξομίμπης. Η δόση επαναλαμβάνεται εφ' όσον ανταποκρίνεστε ικανοποιητικά και ανέχεστε τη θεραπεία.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για σάρκωμα Kaposi, το Caelyx pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 20 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 2 έως 3 εβδομάδες για 2 – 3 μήνες και στη συνέχεια όσο συχνά αυτό είναι απαραίτητο, για να διατηρηθεί η βελτίωση της κατάστασής σας.

Πώς χορηγείται το Caelyx pegylated liposomal

Το Caelyx pegylated liposomal θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό σας υπό μορφή ενστάλαξης (έγχυση) στη φλέβα. Ανάλογα με τη δόση και την ένδειξη, αυτή μπορεί να διαρκέσει από 30 λεπτά μέχρι περισσότερο από μία ώρα (π.χ. 90 λεπτά).

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Caelyx pegylated liposomal από την κανονική

Οξεία υπερδοσολογία επιδεινώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπως στοματικά έλκη ή μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο αίμα. Η θεραπεία θα περιλαμβάνει χορήγηση αντιβιοτικών, μετάγγιση αιμοπεταλίων και χρήση παραγόντων που διεγείρουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων και συμπτωματική αγωγή των στοματικών ελκών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Caelyx pegylated liposomal, οι παρακάτω αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν:

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)
- φλεγμονή και στένωση των αεραγωγών στους πνεύμονες, που προκαλεί βήχα, συριγμό και δυσκολία στην αναπνοή (άσθμα)
- εξάψεις, εφίδρωση, ρίγη ή πυρετός
- πόνος ή δυσφορία στο θώρακα
- οσφυαλγία
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- γρήγοροι κτύποι της καρδιάς
- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις)

Μπορεί να εμφανισθεί διαρροή του υγρού της ένεσης από τις φλέβες στους ιστούς κάτω από το δέρμα. Εάν η ενστάλλαξη σας τσούζει ή πονά ενώ λαμβάνετε τη δόση του Caelyx pegylated liposomal, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Θα πρέπει να ειδοποιηθεί αμέσως ο γιατρός σας εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- εμφανίζετε πυρετό, νιώθετε κουρασμένοι ή έχετε σημεία μολωπισμού ή αιμορραγίας (πολύ συχνές)
- ερυθρότητα, πρήξιμο, ξεφλούδισμα ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια (σύνδρομο «χεριού-ποδιού»). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά και μερικές φορές είναι σοβαρές. Σε σοβαρές περιπτώσεις, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν ορισμένες καθημερινές δραστηριότητες και μπορεί να διαρκέσουν 4 εβδομάδες ή περισσότερο προτού υποχωρήσουν πλήρως. Ο γιατρός μπορεί να θελήσει να καθυστερήσει την έναρξη και/ή να μειώσει τη δόση της επόμενης θεραπείας (βλ. Στρατηγικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του συνδρόμου «χεριού-ποδιού», παρακάτω)
- πληγές στο στόμα, σοβαρή διάρροια ή έμετος ή ναυτία (πολύ συχνές)
- λοιμώξεις (συχνές), συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών λοιμώξεων (πνευμονία) ή λοιμώξεων που μπορεί να επηρεάσουν την όρασή σας
- δυσκολία στην αναπνοή (συχνή)
- σοβαρός πόνος στο στομάχι (συχνή)
- σοβαρή αδυναμία (συχνή)
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση) (όχι συχνές)
- καρδιακή ανακοπή (η καρδιά σταματά να κτυπά), καρδιακή ανεπάρκεια, κατά την οποία η καρδιά δεν αντλεί επαρκή ποσότητα αίματος στο υπόλοιπο σώμα, η οποία σας προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή και μπορεί να οδηγήσει σε πρήξιμο των ποδιών (όχι συχνές)
- θρόμβος αίματος που μετακινείται στους πνεύμονες, προκαλεί πόνο στο στήθος και σας κάνει να έχετε δυσκολία στην αναπνοή (όχι συχνή)
- πρήξιμο, θερμότητα, ή ευαισθησία στους μαλακούς ιστούς του ποδιού σας, ορισμένες φορές με πόνο ο οποίος χειροτερεύει όταν στέκεστε ή περπατάτε (σπάνια)
- σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα με φλύκταινες και ξεφλούδισμα του δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson) ή στο μεγαλύτερο μέρος του σώματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση) (σπάνια)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεταξύ των εγχύσεων, τα παρακάτω μπορεί να συμβούν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης λοιμώξεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο χαμηλός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή λοίμωξη. Η αναιμία (μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων) μπορεί να προκαλέσει κόπωση και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Λόγω των πιθανών μεταβολών των κυττάρων του αίματος, θα κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος.
- μειωμένη όρεξη
- δυσκοιλιότητα
- εξανθήματα στο δέρμα, συμπεριλαμβανομένης ερυθρότητας του δέρματος, αλλεργικού δερματικού εξανθήματος ή εξογκωμένου εξανθήματος στο δέρμα
- τριχόπτωση
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πόνου στους μύες και στο θωρακικό μυ, στις αρθρώσεις, στα χέρια ή στα πόδια
- αίσθημα υπερβολικής κόπωσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις, που περιλαμβάνουν σοβαρή λοίμωξη σε όλο το σώμα (σηψαιμία), πνευμονικές λοιμώξεις, λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα (έρπης), έναν τύπο βακτηριακής λοίμωξης (λοίμωξη από σύμπλεγμα *mycobacterium avium*), ουρολοίμωξη, μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης μονιλίας και στοματικής μονιλίας), λοίμωξη των ριζών των τριχών, λοίμωξη ή ερεθισμό του λαιμού, λοίμωξη της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (κρυολόγημα)
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα), με πυρετό
- σοβαρή απώλεια σωματικού βάρους και μυϊκής μάζας, μη επαρκής ποσότητα νερού στο σώμα (αφυδάτωση), χαμηλό επίπεδο καλίου, νατρίου ή ασβεστίου στο αίμα
- αίσθημα σύγχυσης, άγχος, κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, πόνο ή απώλεια της αίσθησης του πόνου, πόνο στα νεύρα, ασυνήθιστο αίσθημα στο δέρμα (όπως μυρμήγκιασμα ή σαν κάτι να σέρνεται πάνω στο δέρμα σας), μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, κυρίως στο δέρμα
- μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης, πονοκέφαλος, αίσθημα υπερβολικής υπνηλίας με χαμηλό επίπεδο ενέργειας, αίσθημα ζάλης
- φλεγμονή των ματιών (επιπεφυκίτιδα)
- γρήγοροι κτύποι της καρδιάς
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάψεις
- δυσκολία στην αναπνοή που μπορεί να προκληθεί από σωματική δραστηριότητα, αιμορραγία από τη μύτη, βήχας
- φλεγμονή της επένδυσης του στομάχου ή του οισοφάγου, έλκη (πληγές) στο στόμα, δυσπεψία, δυσκολία στην κατάποση, πόνος στο στόμα, ξηροστομία
- δερματικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης φολιδώσης και ξηροδερμίας, ερυθρότητας του δέρματος, φλυκταίνωσης ή εξέλκωσης (πληγές) στο δέρμα, φαγούρας, κηλίδων σκουρόχρωμου δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- μυϊκοί σπασμοί ή πόνοι
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πόνου στους μύες, στα οστά ή στη μέση
- πόνος κατά την ούρηση
- αλλεργική αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου, γριπώδης συνδρομή, ρίγη, φλεγμονή της επένδυσης των κοιλοτήτων και των διαύλων του σώματος, όπως η μύτη, το στόμα ή η τραχεία, αίσθημα αδυναμίας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πρήξιμο που προκαλείται από συσσώρευση υγρού στο σώμα, πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- απώλεια σωματικού βάρους

Όταν το Caelyx pegylated liposomal χρησιμοποιείται μόνο του, ορισμένες από αυτές τις ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν και κάποιες δεν έχουν συμβεί καθόλου.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (επιχείλιος έρπης ή έρπης των γεννητικών οργάνων), μυκητιασική λοίμωξη
- χαμηλός αριθμός όλων των τύπων κυττάρων του αίματος, αυξημένος αριθμός «αιμοπεταλίων» (κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργική αντίδραση
- υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα, χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- βλάβη των νεύρων που προσβάλλει περισσότερες από μία περιοχές του σώματος
- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), λιποθυμία
- δυσάρεστη ή επώδυνη αίσθηση, κυρίως με την αφή, αίσθημα υπνηλίας
- θαμπή όραση, δακρύρροια
- αίσθημα γρήγορου ή ακανόνιστου καρδιακού κτύπου (αίσθημα παλμών), νόσος του καρδιακού μυός, καρδιακή βλάβη
- βλάβη ιστού (νέκρωση) στο σημείο χορήγησης της ένεσης, φλεγμονή φλεβών που προκαλεί πρήξιμο και πόνο, αίσθημα ζάλης όταν σηκώνεστε ή στέκεστε όρθιοι
- δυσφορία στο θώρακα
- αέρια, φλεγμονή στα ούλα (ουλίτιδα)

- δερματικά προβλήματα ή εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένης φολιδώσης ή ξεφλουδίσματος του δέρματος, αλλεργικό δερματικό εξάνθημα, έλκη (πληγές) ή κνίδωση στο δέρμα, αποχρωματισμός του δέρματος, μεταβολή του φυσικού χρώματος (χρώσης) του δέρματος, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες που προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα, προβλήματα στα νύχια, ακμή
- μυϊκή αδυναμία
- πόνος στο στήθος
- ερεθισμός ή πόνος στο σημείο χορήγησης της ένεσης
- πρήξιμο του προσώπου, υψηλή θερμοκρασία σώματος
- συμπτώματα (όπως φλεγμονή, ερυθρότητα ή πόνος) που επανεμφανίζονται σε ένα μέρος του σώματος το οποίο είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή είχε υποστεί βλάβη από ένεση χημειοθεραπείας σε μία φλέβα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- λοίμωξη που εμφανίζεται σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- παραγωγή χαμηλού αριθμού κυττάρων αίματος στον μυελό των οστών
- φλεγμονή του αμφιβληστροειδούς, που μπορεί να προκαλέσει μεταβολές της όρασης ή τύφλωση
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, μη φυσιολογική καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που μπορεί να εμφανίζεται με αργό καρδιακό κύκλο, πρόβλημα με την καρδιά που επηρεάζει τον καρδιακό παλμό και ρυθμό, μπλε χρώμα στο δέρμα και τον βλεννογόνο που προκαλείται από μειωμένο οξυγόνο στο αίμα
- διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων
- συσφιγκτικό αίσθημα στον λαιμό
- ερεθισμένη και πρησμένη γλώσσα, έλκη (πληγές) στα χείλια
- δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες γεμάτες με υγρό
- λοίμωξη του κόλπου, ερυθρότητα του οσχέου
- προβλήματα με την επένδυση των κοιλοτήτων και των διαύλων στο σώμα, όπως η μύτη, το στόμα ή η τραχεία
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο «κρεατινίνης» στο αίμα

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- καρκίνος του αίματος που αναπτύσσεται ταχέως και προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος (οξεία μυελογενής λευχαιμία), νόσος του μυελού των οστών που προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο), καρκίνος του στόματος ή των χειλιών
- βήχας και δύσπνοια, πιθανώς συνοδευόμενα από πυρετό, που δεν προκαλούνται από σωματική δραστηριότητα (διάμεση πνευμονοπάθεια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Μέθοδοι πρόληψης και θεραπείας του συνδρόμου χειρός - ποδός περιλαμβάνουν:

- μουλιάζετε τα χέρια ή/και τα πόδια σε λεκάνη με κρύο νερό όταν είναι δυνατόν (π.χ. όταν βλέπετε τηλεόραση, διαβάζετε ή ακούτε ραδιόφωνο),
- κρατάτε τα χέρια και τα πόδια ακάλυπτα (όχι γάντια, κάλτσες κλπ.),
- παραμένετε σε δροσερά μέρη,
- κάνετε δροσερά μπάνια κατά τη διάρκεια ζεστού καιρού,
- αποφύγετε την έντονη γυμναστική που μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό στα πόδια (π.χ. τροχάδην),
- αποφύγετε την έκθεση του δέρματος σε πολύ ζεστό νερό (π.χ. υδρομασάζ, σάουνα),
- αποφεύγετε στενά παπούτσια ή παπούτσια με ψηλά τακούνια.

Πυριδοξίνη (Βιταμίνη B6):

- η βιταμίνη B6 διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή,
- λάβετε 50 - 150 mg την ημέρα αρχίζοντας με την εμφάνιση των πρώτων σημείων ερυθρότητας ή μυρμηκίασης.

5. Πώς να φυλάσσετε το Caelyx pegylated liposomal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Μετά την αραίωση:

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει δειχθεί για 24 ώρες σε 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι παρουσιάζει ενδείξεις καθίζησης ή οποιαδήποτε άλλη σωματιδιακή ύλη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Caelyx pegylated liposomal

- Η δραστική ουσία είναι υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Ένα ml του Caelyx pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε μία πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή μορφή.
- Τα άλλα συστατικά είναι άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-sn-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40 (MPEG-DSPE), πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (HSPC), χοληστερόλη, θειικό αμμώνιο, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) και υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH). Βλέπε παράγραφο 2.

Caelyx pegylated liposomal πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: φιαλίδια τα οποία παρέχουν 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Εμφάνιση του Caelyx pegylated liposomal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Caelyx pegylated liposomal είναι στείρο, ημιδιαφανές και κόκκινο. Το Caelyx pegylated liposomal διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια σε μονή συσκευασία ή σε συσκευασία των δέκα φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Ουτρέχτη,

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Lietuva
UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

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

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

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

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

Danmark
Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

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

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

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

Eesti
OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge
Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

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

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

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

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

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

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

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

România
BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Ireland

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

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

Slovenija

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον Νοέμβριο 2025.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας (βλέπε παράγραφο 3):

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό της διασποράς Caelyx pegylated liposomal. Απαιτείται η χρήση γαντιών. Εάν το Caelyx pegylated liposomal έλθει σε επαφή με το δέρμα ή το βλεννογόνο, ξεπλύνετε αμέσως καλά με σαπούνι και νερό. Το Caelyx pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Καθορίστε τη δόση του Caelyx pegylated liposomal που θα χορηγηθεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Λάβετε το σωστό όγκο του Caelyx pegylated liposomal μέσα σε μία αποστειρωμένη σύριγγα. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσηπτη τεχνική, αφού δεν υπάρχει συντηρητικό ή βακτηριοστατικός παράγοντας στο Caelyx pegylated liposomal. Η κατάλληλη δόση του Caelyx pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί σε διάλυμα 5 % (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση πριν τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, αραιώστε το Caelyx pegylated liposomal σε 250 ml και για δόσεις ≥ 90 mg, αραιώστε το Caelyx pegylated liposomal σε 500 ml.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση χορηγείται σε ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση από την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις του Caelyx pegylated liposomal μπορούν να χορηγηθούν μέσα σε μία περίοδο 60 λεπτών.

Στο πρόγραμμα δοκιμών του καρκίνου του μαστού, επιτράπηκε τροποποίηση της έγχυσης για τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση ως ακολούθως: 5% της συνολικής δόσης εγχύονταν αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης διπλασιαζόταν τα επόμενα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή, η έγχυση ολοκληρωνόταν την επόμενη ώρα με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει πρώιμα συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης από την έγχυση, διακόψτε αμέσως την έγχυση, χορηγήστε κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικό ή/και βραχείας διάρκειας δράσης κορτικοστεροειδές) και αρχίστε ξανά σε βραδύτερο ρυθμό.

Η χρήση οποιουδήποτε άλλου διαλύτη εκτός του διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση, ή η παρουσία οποιουδήποτε βακτηριοστατικού παράγοντα όπως η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει καθίζηση του Caelyx pegylated liposomal.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Caelyx pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μίας περιφερικής φλέβας. Να μην το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.