

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml Caelyx pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid i en pegyleret liposomal formulering.

Caelyx pegylated liposomal, en liposom-formulering, er doxorubicinhydrochlorid indkapslet i liposomer med overfladebundet methoxypolyethylenglycol (MPEG). Denne proces er kendt som pegylering og beskytter liposomer fra detektion af det mononukleære fagocytssystem (MPS), hvilket øger cirkulationstiden i blodet.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Produktet indeholder helhydrogeneret sojafosfatidylcholin (fra soyabønner) – se pkt. 4.3.

Produktet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Suspensionen er steril, gennemsigtig og rød.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Caelyx pegylated liposomal er indiceret:

- Som monoterapi til patienter med metastaserende brystcancer, hvor der er en øget kardiell risiko.
- Til behandling af fremskreden ovariecancer hos kvinder, hvor førstevalgs platinbaseret kemoterapeutisk behandling er mislykket.
- I kombination med bortezomib til behandlingen af progressiv myelomatose hos patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til knoglemarvstransplantation.
- Til behandling af AIDS-relateret Kaposi sarkom (KS) hos patienter med lave CD4-tal (< 200 CD4-lymfocytter/mm³) og udbredt hud-/slimhinde- eller indvoldssygdom. Caelyx pegylated liposomal kan anvendes som førstevalgs systemisk kemoterapi eller som andenhands kemoterapi hos AIDS-KS patienter, hvis sygdom har progredieret med, eller hos patienter, der ikke tåler forudgående systemisk kombinationskemoterapi omfattende mindst to af følgende lægemidler: Et vinka-alkaloid, bleomycin og standard doxorubicin (eller andet antracyclin).

4.2 Dosering og administration

Caelyx pegylated liposomal bør kun indgives under opsyn af en kvalificeret onkolog specialiseret i indgift af cytotoxiske midler.

Caelyx pegylated liposomal udviser enestående farmakokinetiske egenskaber og må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Dosering

Brystcancer/ovariecancer

Caelyx pegylated liposomal indgives intravenøst i en dosis på 50 mg/m² én gang hver fjerde uge, så længe sygdommen ikke progredierer, og patienten fortsætter med at tolerere behandlingen.

Myelomatose

Caelyx pegylated liposomal indgives i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 i 3-ugers behandlingen med bortezomib. Caelyx pegylated liposomal gives som en 1-times infusion straks efter bortezomibinfusionen. Behandlingen med bortezomib består af 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge. Dosis bør gentages så længe patienten responderer tilfredsstillende og tåler behandlingen. Dosering af begge lægemidler på dag 4 kan udskydes i op til 48 timer, hvis det er medicinsk nødvendigt. Bortezomibdoser bør gives med mindst 72 timers interval.

AIDS-relateret KS

Caelyx pegylated liposomal indgives intravenøst i en dosis på 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Undgå kortere intervaller end 10 dage, idet lægemiddelakkumulering og øget toksicitet ikke kan udelukkes. Behandling af patienter i to til tre måneder anbefales for at opnå et terapeutisk respons. Fortsæt behandling efter behov for at opretholde et terapeutisk respons.

Alle patienter

Hvis patienten oplever tidlige symptomer eller tegn på infusionsreaktion (se pkt. 4.4 og 4.8), seponer da øjeblikkeligt infusionen, giv hensigtsmæssig præmedicinering (antihistamin og/eller kortvirkende kortikosteroid) og start igen med en langsommere hastighed.

Retningslinjer for dosisjustering af Caelyx pegylated liposomal

For at modvirke bivirkninger som palmoplantar erytrodysestesi (PPE) og stomatitis eller hæmatologisk toksicitet kan dosis reduceres eller udskydes. Retningslinjer for Caelyx pegylated liposomal-dosisjustering sekundært til ovennævnte bivirkninger er angivet i tabellerne nedenfor. Graduering af toksiciteten i disse tabeller er baseret på National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabellerne for PPE (tabel 1) og stomatitis (tabel 2) angiver fremgangsmåden, som blev fulgt for dosisjustering i kliniske undersøgelser af bryst- eller ovariecancerbehandling (justering af den anbefalede 4 ugers behandlingscyklus): hvis disse toksiciteter forekommer i patienter med AIDS relateret KS, kan den anbefalede 2 til 3 ugers behandlingscyklus modificeres på tilsvarende vis.

Tabellen for hæmatologisk toksicitet (tabel 3) angiver fremgangsmåden, som blev fulgt for dosisjustering i kliniske undersøgelser af behandling af patienter udelukkende med bryst- eller ovariecancer. Dosisjustering hos patienter med AIDS-KS er beskrevet under pkt. 4.8.

Tabel 1. Palmoplantar erytrodysestesi

Grad af toksicitet ved nuværende bedømmelse	Uge efter forudgående Caelyx pegylated liposomal-dosis		
	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Grad 1 (let erytem, hævelse eller deskvamation, som ikke forstyrrer daglige aktiviteter)	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hudtoksicitet, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hudtoksicitet, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval

Grad 2 (erytem, deskvamation eller hævelse, som forstyrrer, men ikke udelukker, normale fysiske aktiviteter; små blister eller sårddannelser mindre end 2 cm i diameter)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval
Grad 3 (blisterdannelse, sårddannelse eller hævelse, som forstyrrer gang eller normale daglige aktiviteter; kan ikke bære almindeligt tøj)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen
Grad 4 (diffus eller lokal proces, som forårsager infektiøse komplikationer eller en sengeliggende tilstand eller hospitalsindlæggelse)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen

Tabel 2. Stomatitis

Grad af toksicitet ved nuværende bedømmelse	Uge efter forudgående Caelyx pegylated liposomal-dosis		
	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Grad 1 (smertefrie sår, erytem eller let ømhed)	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 stomatitis, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 stomatitis, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval eller træk patienten ud af behandlingen i henhold til lægens vurdering
Grad 2 (smertefuldt erytem, ødem eller sår, men kan spise)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval eller træk patienten ud af behandlingen i henhold til lægens vurdering
Grad 3 (smertefuldt erytem, ødem eller sår, men kan ikke spise)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen
Grad 4 (kræver parenteral eller enteral ernæring)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen

Tabel 3. Hæmatologisk toksicitet (neutrofile granulocytter (ANC) eller blodplader) – behandling af patienter med bryst- eller ovariecancer

GRAD	ANC	BLODPLADER	JUSTERING
Grad 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Genoptag behandling uden dosisreduktion.
Grad 2	1.000 – < 1.500	50.000 - < 75.000	Vent til ANC ≥ 1.500 og blodplader ≥ 75.000; gendoser uden dosisreduktion.
Grad 3	500 – < 1.000	25.000 - < 50.000	Vent til ANC ≥ 1.500 og blodplader ≥ 75.000; gendoser uden dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25.000	Vent til ANC ≥ 1.500 og blodplader ≥ 75.000; reducer dosis med 25 % eller fortsæt normaldosering med støtte af vækstfaktor.

For patienter med myelomatose, der bliver behandlet med Caelyx pegyleret liposomal i kombination med bortezomib, og som oplever PPE eller stomatitis, bør Caelyx pegyleret liposomal-dosis ændres som beskrevet i henholdsvis Tabel 1 og 2 ovenfor. Tabel 4 nedenfor viser det skema, der er fulgt for andre doseringsændringer i den kliniske undersøgelse af kombinationsbehandling med Caelyx pegyleret liposomal og bortezomib af patienter med myelomatose. Der henvises til produktresuméet for bortezomib for mere detaljeret information om bortezomibdosis og dosisjustering.

Tabel 4. Dosisjustering for Caelyx pegyleret liposomal + bortezomib kombinationsbehandling – patienter med myelomatose

Patientstatus	Caelyx pegyleret liposomal	Bortezomib
Feber ≥ 38°C og ANC < 1.000/mm ³	Indgiv ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4; hvis det er efter dag 4, reducer næste dosis med 25 %.	Reducer næste dosis med 25 %.
På en hvilken som helst dag med indgivelse af medicin efter dag 1 for hver cyklus: Blodpladetal < 25.000/mm ³ Hæmoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Indgiv ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4; hvis det er efter dag 4, reducer næste dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser, hvis bortezomib er reduceret for hæmatologisk toksicitet.*	Indgives ikke, hvis 2 eller flere doser i en cyklus ikke er givet, reducer dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser.
Grad 3 eller 4 non-hæmatologisk medicinrelateret toksicitet	Indgives ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducer dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.	Indgives ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducer dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.
Neuropatisk smerte eller perifer neuropati	Ingen dosisjustering.	Se produktresuméet for bortezomib.

* Der henvises til produktresuméet for bortezomib for mere information om bortezomibdosis og dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

Caelyx pegyleret liposomal farmakokinetik bestemt i et lille antal patienter med forhøjede total-bilirubin værdier afviger ikke fra patienter med normal total-bilirubin; indtil flere erfaringer er opnået, bør Caelyx pegyleret liposomal-dosis i patienter med nedsat leverfunktion imidlertid reduceres baseret på erfaringen fra de kliniske ovarieundersøgelser for bryst- og ovariecancer som følger: hvis bilirubin er mellem 1,2 – 3,0 mg/dl ved initiering af behandlingen, reduceres den første dosis med 25 %. Hvis bilirubin er > 3,0 mg/dl, reduceres den første dosis med 50 %. Hvis patienten tolererer den første dosis uden en stigning i serum-bilirubin eller leverenzzymer, kan dosis i cyklus 2 forøges til det næste dosisniveau, det vil sige hvis første dosis er reduceret med 25 %, øg til normaldosering i cyklus 2; hvis første dosis er reduceret med 50 %, øg til 75 % af normaldosering i cyklus 2. Dosis kan forøges til normaldosering i efterfølgende cyklusser, hvis det tolereres. Caelyx pegyleret liposomal kan

anvendes til patienter med levermetastaser med samtidig forhøjelse af bilirubin og leverenzymmer op til 4 gange den øvre grænse af normalområdet. Vurder leverfunktionen ved brug af konventionelle kliniske laboratorieundersøgelser såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin før indgift af Caelyx pegylyated liposomal.

Nedsat nyrefunktion

Da doxorubicin metaboliseres i leveren og udskilles i galden, bør dosisjustering ikke være nødvendig. Populations-farmakokinetiske data (i det undersøgte område for creatinin clearance 30 - 156 ml/min) viser, at udskillelsen af Caelyx pegylyated liposomal ikke påvirkes af nyrefunktionen. Der findes ingen farmakokinetiske data for patienter med creatinin clearance under 30 ml/minut.

Splenektomerede patienter med AIDS-relateret KS

Da der ikke er erfaring med Caelyx pegylyated liposomal hos patienter, som har fået foretaget splenektomi, anbefales behandling med Caelyx pegylyated liposomal ikke.

Pædiatrisk population

Erfaring med børn er begrænset. Caelyx pegylyated liposomal anbefales ikke til patienter under 18 år.

Ældre

Populations-baseret analyse viser, at alder over det undersøgte område (21 – 75 år) ikke signifikant ændrer farmakokinetikken af Caelyx pegylyated liposomal.

Administration

Caelyx pegylyated liposomal administreres som intravenøs infusion. For yderligere instruktioner om tilberedning og særlige forholdsregler for håndtering, se pkt. 6.6.

Caelyx pegylyated liposomal må ikke administreres som bolusinjektion eller ufortyndet koncentrat. Det anbefales, at Caelyx pegylyated liposomal-infusionsslangen forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %) for at opnå yderligere fortynding og mindske risikoen for trombose og ekstravasation. Infusionen kan gives i en perifer vene. Må ikke administreres med in-line filtre. Caelyx pegylyated liposomal må ikke indgives intramuskulært eller subkutant (se pkt. 6.6).

For doser < 90 mg: fortynd Caelyx pegylyated liposomal i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

For doser ≥ 90 mg: fortynd Caelyx pegylyated liposomal i 500 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Brystcancer/ovariecancer/myelomatose

For at minimere risikoen for infusionsreaktioner indgives den første dosis med en hastighed, som ikke overstiger 1 mg/minut. Hvis der ikke ses en infusionsreaktion, kan efterfølgende Caelyx pegylyated liposomal-infusioner indgives over en 60 minutters periode.

Hos patienter, som oplever en infusionsreaktion, bør infusionsmetoden modificeres på følgende måde: 5 % af den totale dosis infunderes langsomt i løbet af de første 15 minutter. Hvis dette tåles uden reaktion, kan infusionshastigheden fordobles de næste 15 minutter. Hvis dette tåles, kan infusionen afsluttes i løbet af den næste time med en total infusionstid på 90 minutter.

AIDS-relateret KS

Caelyx pegylyated liposomal-dosen fortyndes i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning og indgives som intravenøs infusion over 30 minutter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Caelyx pegyleret liposomal må ikke anvendes til behandling af AIDS-KS, der kan behandles effektivt med lokal terapi eller systemisk alfa-interferon.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af forskelle i farmakokinetiske egenskaber og dosering må Caelyx pegyleret liposomal ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Kardiel toksicitet

Det anbefales, at alle patienter, der behandles med Caelyx pegyleret liposomal, rutinemæssigt og hyppigt får taget elektrokardiogram. Forbigående EKG-ændringer såsom T-takudfladning, ST-depression og godartede arytmier anses ikke for at være tvingende årsag til seponering af Caelyx pegyleret liposomal. Dog anses reduktion af QRS-bølgen som tegn på kardial toksicitet. Indtræder denne ændring, skal den mest definitive test for antracyklin myokardiel skade, en endomyokardiel biopsi, overvejes.

Mere specifikke metoder til evaluering og monitorering af hjertefunktion end EKG er måling af venstre ventrikels ejektionsfraktion ved ekkokardiografi eller endnu bedre ved flervejs-angiografi (MUGA). Disse metoder skal anvendes rutinemæssigt før initiering af Caelyx pegyleret liposomal-behandling og bør gentages jævnlige under behandlingen. Vurderingen af venstre ventrikels funktion betragtes som obligatorisk før hver yderligere indgift af Caelyx pegyleret liposomal, der overstiger en kumulativ dosis over livstid for antracyklin på 450 mg/m².

De ovenfor beskrevne tests og metoder til monitorering af hjertefunktionen under antracyklin-behandling skal anvendes i følgende rækkefølge: EKG-monitorering, måling af venstre ventrikels ejektionsfraktion og endomyokardiel biopsi. Hvis et prøveresultat tyder på mulig kardial skade i forbindelse med Caelyx pegyleret liposomal-behandling, skal fordelene ved fortsat terapi nøje vurderes over for risikoen for kardial skade.

Anvend kun Caelyx pegyleret liposomal til patienter med behandlingskrævende kardiovaskulær sygdom, hvis fordelene opvejer risikoen for patienten.

Udvis forsigtighed over for patienter med forringet hjertefunktion, der behandles med Caelyx pegyleret liposomal.

Ved mistanke om kardiomyopati, det vil sige når venstre ventrikels ejektionsfraktion er faldet væsentligt i forhold til værdierne før behandlingen, og/eller venstre ventrikels ejektionsfraktion er lavere end en prognostisk relevant værdi (for eksempel < 45 %), kan endomyokardiel biopsi overvejes og fordelene ved fortsat behandling skal omhyggeligt vurderes over for risikoen for at udvikle irreversibel skade på hjertet.

Hjerteinsufficiens på grund af kardiomyopati kan forekomme pludseligt uden forudgående ændringer i EKG og kan også forekomme flere uger efter behandlingsophør.

Forsigtighed skal iagttages hos patienter, der har modtaget andre antracykliner. I vurderingen af den samlede dosis doxorubicinhydrochlorid skal også indgå enhver forudgående (eller samtidig) behandling med kardiotoxiske præparater såsom andre antracykliner/antraquinoner eller f.eks. 5-fluorouracil. Kardiotoksicitet kan også forekomme ved kumulative antracyklindoser mindre end 450 mg/m² hos patienter med forudgående mediastinal strålebehandling eller hos patienter i samtidig cyclophosphamidbehandling.

Den kardielle sikkerhedsprofil ved den anbefalede dosering til både bryst- og ovariecancer (50 mg/m²) svarer til 20 mg/m² profilen for patienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8).

Myelosuppression

Mange patienter, der behandles med Caelyx pegyleret liposomal, har *baseline*-myelosuppression som følge af faktorer såsom deres præeksisterende HIV-sygdom eller adskillige samtidige eller

forudgående medicinske behandlinger eller tumorer involverende knoglemarven. I den centrale undersøgelse hos patienter med ovariecancer behandlet med en dosis på 50 mg/m², var myelosuppression generelt let til moderat, reversibel og var ikke forbundet med episoder af neutropenisk infektion eller sepsis. Ydermere, i en kontrolleret klinisk undersøgelse af Caelyx pegylyated liposomal sammenlignet med topotecan var hyppigheden af behandlingsrelateret sepsis betydelig mindre i Caelyx pegylyated liposomal-behandlede ovariecancerpatienter i forhold til topotecan behandlingsgruppen. En lignende lav forekomst af myelosuppression sås hos patienter med metastaserende brystcancer, som fik Caelyx pegylyated liposomal i en klinisk undersøgelse med dette som førstevalgspræparat. I modsætning til erfaringen med bryst- eller ovariecancerpatienter synes myelosuppression at være den dosisbegrænsende bivirkning hos patienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8). På grund af risikoen for knoglemarvssuppression skal regelmæssige blodtællinger foretages under behandling med Caelyx pegylyated liposomal, og som minimum før hver dosis af Caelyx pegylyated liposomal.

Vedvarende alvorlig myelosuppression kan medføre superinfektion eller blødning.

I kontrollerede kliniske undersøgelser med patienter med AIDS-KS var opportunistiske infektioner tilsyneladende mere hyppige under behandling med Caelyx pegylyated liposomal sammenlignet med bleomycin/vincristin behandling. Patienter og læger skal være klar over denne højere forekomst og handle herefter.

Sekundære hæmatologiske maligniteter

Som for andre DNA-beskadigende antineoplastiske stoffer har sekundære akutte myeloide leukæmier og myelodysplasier været rapporteret hos patienter, der har fået kombinationsbehandling med doxorubicin. Enhver patient, behandlet med doxorubicin, bør derfor holdes under hæmatologisk overvågning.

Sekundære orale neoplasmer

Der er i yderst sjældne tilfælde rapporteret om sekundær oral cancer hos patienter efter langvarig (over et år) eksponering for Caelyx pegylyated liposomal og hos patienter, der fik en kumulativ dosis Caelyx pegylyated liposomal over 720 mg/m². Der er diagnosticeret tilfælde af sekundær oral cancer såvel under behandling med Caelyx pegylyated liposomal og i op til 6 år efter den sidste dosis. Patienterne bør undersøges regelmæssigt for forekomst af mundsår eller andre orale gener, der kan være tegn på sekundær oral cancer.

Infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlige og nogle gange livstruende infusionsreaktioner, som er karakteriseret ved allergilignende eller anafylaktoid-lignende reaktioner med symptomer omfattende astma, rødme, urticaria-udslæt, brystsmerte, feber, hypertension, takykardi, kløe, svedtendens, kortåndethed, ansigtsødem, kulderystelser, rygsmerte, sammensnørende fornemmelse over thorax og hals og/eller hypotension, kan forekomme inden for minutter efter start af infusionen af Caelyx pegylyated liposomal. I meget sjældne tilfælde har kramper også været set i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.8). Midlertidig afbrydelse af infusionen afhjælper sædvanligvis disse symptomer uden yderligere behandling. Medicin til at behandle disse symptomer (såsom antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin og krampestillende midler) samt nødudstyr bør imidlertid være til rådighed for akut brug. Hos de fleste patienter kan behandling genoptages, efter at alle symptomer er ophørt, uden recidiv. Infusionsreaktioner kommer sjældent igen efter den første behandlingscyklus. For at minimere risikoen for infusionsreaktioner bør den første dosis indgives med en hastighed, der ikke overstiger 1 mg/minut (se pkt. 4.2).

Diabetespatienter

Bemærk, at hvert hætteglas Caelyx pegylyated liposomal indeholder saccharose og dosis indgives i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

For almindelige bivirkninger, der krævede ændringer i dosis eller afbrydelse henvises til pkt. 4.8.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført egentlige lægemiddelinteraktionsundersøgelser med Caelyx pegyated liposomal, dog er der udført fase II kombinationsundersøgelser med konventionelle kemoterapeutiske stoffer hos patienter med ondartede gynækologiske sygdomme. Udvis forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler med kendt interaktion over for standard doxorubicinhydrochlorid. Caelyx pegyated liposomal kan, som andre doxorubicinhydrochlorid-præparater, potentielt øge toksiciteten af anden cancerbehandling. I kliniske undersøgelser hos patienter med massive tumorer (inklusive bryst- og ovariecancer), som samtidig har fået cyclophosphamid eller taxaner, sås ingen yderligere toksiciteter. Hos patienter med AIDS er forværring af cyclophosphamid-induceret hæmorrhagisk cystitis og forstærkning af 6-mercaptapurins levertoksiske virkning rapporteret for standard doxorubicinhydrochlorid. Forsigtighed skal udvises ved samtidig indgift af ethvert andet cytotoxisk stof og i særdeleshed ved stoffer med toksisk virkning på knoglemarven.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Doxorubicinhydrochlorid er mistænkt for at forårsage alvorlige fosterskader, hvis det anvendes under graviditet. Caelyx pegyated liposomal bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal rådes til at undgå graviditet, mens de eller deres mandlige partner behandles med Caelyx pegyated liposomal samt i de første seks måneder efter seponering af Caelyx pegyated liposomal-behandling (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke, om Caelyx pegyated liposomal udskilles i modermælk. Da mange lægemidler, inklusive antracykliner, udskilles i modermælk og på grund af muligheden for alvorlige uønskede reaktioner hos diende spædbørn skal mødre derfor ophøre med at amme før påbegyndelse af Caelyx pegyated liposomal-behandling. Sundhedseksperter anbefaler, at HIV-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af HIV.

Fertilitet

Virkingen af doxorubicinhydrochlorid på human fertilitet er ikke undersøgt (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Caelyx pegyated liposomal påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er imidlertid i kliniske undersøgelser indtil dato i sjældne tilfælde (< 5 %) set svimmelhed og døsighed ved behandling med Caelyx pegyated liposomal. Patienter, der oplever sådanne virkninger, skal undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning i bryst/ovariecancer kliniske undersøgelser (50 mg/m² hver 4. uge) var palmoplantar erythrodysestesi (PPE). Den totale forekomst af rapporteret PPE var 44,0 % - 46,1 %. De fleste af disse bivirkninger var lette, med alvorlige tilfælde (grad 3) rapporteret i 17 % - 19,5 %. Incidensen af rapporterede livstruende tilfælde (grad 4) var < 1 %. PPE resulterede sjældent i permanent afbrydelse af behandlingen (3,7 % - 7,0 %). PPE er karakteriseret ved smertefuldt, plettet rødmende hududslæt. Hos patienter, der oplever denne reaktion, ses det generelt efter to eller tre behandlingscykler. Bedring forekommer normalt efter en - to uger, og i nogle tilfælde kan det tage op til 4 uger eller længere før komplet resolution. Pyridoxin i en dosis på 50 - 150 mg om dagen og kortikosteroider er blevet anvendt forebyggende og til behandling af PPE, men denne terapi er ikke blevet evalueret i fase III-forsøg. Andre måder til at forebygge og behandle PPE inkluderer at holde hænder og fødder kolde ved at udsætte dem for køligt vand (iblødlægning, bade eller svømning), at

undgå overdreven varme/varmt vand og at holde dem nøgne (ingen strømper, handsker eller stramtsiddende sko). PPE forekommer at være primært relateret til doseringen, og kan reduceres ved at forlænge dosisintervallet 1 - 2 uger (se pkt. 4.2). Denne reaktion kan imidlertid være alvorlig og svækkende hos nogle patienter og kan påkræve afbrydelse af behandlingen. Stomatitis/mucositis og kvalme blev ligeledes hyppigt rapporteret i bryst/ovariecancer patientpopulationer, hvorimod myelosuppression (oftest leukopeni) var den mest almindelige bivirkning i AIDS-KS-programmet (20 mg/m² hver 2. uge) (se pkt. AIDS-KS). PPE blev rapporteret hos 16 % af patienterne med myelomatose, der blev behandlet med Caelyx pegylyated liposomal og bortezomib kombinationsbehandling. Grad 3 PPE blev rapporteret hos 5 % af patienterne. Ingen Grad 4 PPE blev rapporteret. De hyppigst rapporterede bivirkninger (lægemiddelrelaterede behandlingsudløste) i kombinationsbehandling (Caelyx pegylyated liposomal + bortezomib) var kvalme (40 %), diarre (35 %), neutropeni (33 %), trombocytopeni (29 %), opkastning (28 %), træthed (27 %) og forstoppelse (22 %).

Brystcancer-program

509 patienter med fremskreden brystcancer, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi for metastaserende sygdom, blev behandlet med Caelyx pegylyated liposomal (n=254) i en dosis på 50 mg/m² hver 4. uge, eller doxorubicin (n=255) i en dosis på 60 mg/m² hver 3. uge, i en fase III klinisk undersøgelse (I97-328). De følgende almindelige bivirkninger blev rapporteret oftere med doxorubicin end med Caelyx pegylyated liposomal: kvalme (53 % mod 37 %; grad 3/4 5 % mod 3 %), opkastning (31 % mod 19 %; grad 3/4 4 % mod mindre end 1 %), enhver alopeci (66 % mod 20 %), udtalt alopeci (54 % mod 7 %) og neutropeni (10 % mod 4 %; grad 3/4 8 % mod 2 %).

Mucositis (23 % mod 13 %; grad 3/4 4 % mod 2 %), og stomatitis (22 % mod 15 %; grad 3/4 5 % mod 2 %) blev rapporteret oftere med Caelyx pegylyated liposomal end med doxorubicin.

Gennemsnitsvarigheden af de mest alvorlige tilfælde (grad 3/4) for begge grupper var 30 dage eller mindre. Se tabel 5 for en komplet liste over uønskede reaktioner rapporteret i Caelyx pegylyated liposomal-behandlede patienter.

Incidensen af livstruende (grad 4) hæmatologiske reaktioner var < 1,0 % og sepsis blev rapporteret hos 1 % af patienterne. Støtte af vækstoffaktor eller transfusion var nødvendig hos henholdsvis 5,1 % og 5,5 % af patienterne (se pkt. 4.2).

Klinisk signifikante afvigelser i laboratorieværdier (grad 3 og 4) i denne gruppe var lav med øget total bilirubin, ASAT og ALAT rapporteret hos henholdsvis 2,4 %, 1,6 % og < 1 % af patienterne. Ingen klinisk signifikant stigning i serum-kreatinin blev rapporteret.

Tabel 5. Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i brystcancer kliniske undersøgelser (50 mg/m² hver 4. uge) (Caelyx pegylyated liposomal-behandlede patienter) efter sværhedsgrad, systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen og standardterminologi

Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

CIOMS III

Bivirkninger efter organsystem	Brystcancer Alle sværhedsgrader n=254 (≥ 5 %)	Brystcancer Grad 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Brystcancer n=404 (1-5 %) ikke tidligere rapporteret i kliniske undersøgelser

Infektioner og parasitære sygdomme			
Almindelig	Pharyngitis		Folliculitis, svampeinfektion, forkølelssår (non-herpetisk), infektion i øvre luftveje
Ikke almindelig		Pharyngitis	
Blod og lymfesystem			
Almindelig	Leukopeni, anæmi, neutropeni, trombocytopeni	Leukopeni, anæmi	Trombocytæmi
Ikke almindelig		Neutropeni	
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Anoreksi		
Almindelig		Anoreksi	
Nervesystemet			
Almindelig	Parestesi	Parestesi	Perifer neuropati
Ikke almindelig	Somnolens		
Øjne			
Almindelig			Tåreflåd, sløret syn
Hjerte			
Almindelig			Ventrikulær arytmi
Luftveje, thorax og mediastinum			
Almindelig			Næseblod
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Kvalme, stomatitis, opkastning		
Almindelig	Abdominalsmerte, forstoppelse, diarre, dyspepsi, mundsår	Abdominalsmerte, diarre, kvalme, stomatitis	Oral smerte
Ikke almindelig		Mundsår, forstoppelse, opkastning	
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	PPE*, alopeci, udslæt	PPE*	
Almindelig	Tør hud, misfarvning af huden, unormal pigmentering, erytem	Udslæt	Bulløs eruption, dermatitis, erytematøst udslæt, neglelidelse, skællende hud
Ikke almindelig		Unormal pigmentering, erytem	
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Almindelig			Kramper i benene, knoglesmerter, smerter i bevægeapparatet

Det reproduktive system og mammae			
Almindelig			Brystsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Asteni, træthed, ikke specifik mucositis		
Almindelig	Svagthed, feber, smerte	Asteni, ikke specifik mucositis	Ødem, ødem i benene
Ikke almindelig		Træthed, svaghed, smerte	

* palmoplantar erytrodysestesi (hånd-fod syndrom)

Ovariecancer-program

512 patienter med ovariecancer (en gruppe på 876 solide tumorpatienter) blev behandlet med Caelyx pegylyated liposomal med en dosis på 50 mg/m² i kliniske undersøgelser. Se tabel 6 for bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med Caelyx pegylyated liposomal.

Tabel 6. Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i ovariecancer kliniske undersøgelser (50 mg/m² hver 4. uge) (Caelyx pegylyated liposomal-behandlede patienter) efter sværhedsgrad, systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen og standardterminologi

Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

CIOMS III

Bivirkninger efter organsystem	Ovariecancer Alle sværhedsgrader/ n=512 (≥ 5 %)	Ovariecancer Grad 3/4 n=512 (≥ 5 %)	Ovariecancer n=512 (1-5 %)
Infektioner og parasitære sygdomme			
Almindelig	Pharyngitis		Infektion, oral moniliasis, herpes zoster, urinvejsinfektion
Ikke almindelig		Pharyngitis	
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	Leukopeni, anæmi, neutropeni, trombocytopeni	Neutropeni	
Almindelig		Leukopeni, anæmi, trombocytopeni	Hypokromisk anæmi
Immunsystemet			
Almindelig			Allergisk reaktion
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Anoreksi		
Almindelig			Dehydrering, kakeksi
Ikke almindelig		Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser			
Almindelig			Angst, depression, søvnløshed

Nervesystemet			
Almindelig	Paræstesi, somnolens		Hovedpine, svimmelhed, neuropati, hypertoni
Ikke almindelig		Parestesi, somnolens	
Øjne			
Almindelig			Konjunktivitis
Hjerte			
Almindelig			Kardiovaskulære sygdomme
Vaskulære sygdomme			
Almindelig			Vasodilation
Luftveje, thorax og mediastinum			
Almindelig			Dyspnø, øget hoste
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Forstoppelse, diarre, kvalme, stomatitis, opkastning		
Almindelig	Abdominalsmerte, dyspepsi, mundsår	Kvalme, stomatitis, opkastning, abdominalsmerte, diarre	Mundsår, øsofagitis, kvalme og opkastning, gastritis, dysfagi, mundtørhed, flatulens, tandkødsbetændelse, smagsforandring
Ikke almindelig		Forstoppelse, dyspepsi, mundsår	
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	PPE*, alopeci, udslæt	PPE*	
Almindelig	Tør hud, misfarvning af huden	Alopeci, udslæt	Bulløst udslæt med småblærer, pruritus, eksfoliativ dermatitis, hudlidelser, makulopapuløst udslæt, svedtendens, acne, sår på huden
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Almindelig			Rygsmarter, myalgi
Nyrer og urinveje			
Almindelig			Dysuri
Det reproduktive system og mammae			
Almindelig			Vaginitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Asteni, lidelser i mukøse membraner		
Almindelig	Feber, smerte	Asteni, lidelser i mucøse membraner, smerte	Kulderystelse, brystsmerte, utilpashed, perifer ødem
Ikke almindelig		Feber	
Undersøgelser			
Almindelig			Vægttab

Myelosuppression var for det meste let eller moderat og let at styre. Sepsis relateret til leukopeni blev observeret sjældent (< 1 %). Vækstfaktorstøtte var sjældent nødvendigt (< 5 %), og transfusionsstøtte var nødvendigt hos omkring 15 % af patienterne (se pkt. 4.2).

I en gruppe på 410 patienter med ovariecancer forekom der klinisk signifikante laboratorieabnormiteter i kliniske undersøgelser med Caelyx pegylyated liposomal inklusive stigning i total-bilirubin (sædvanligvis hos patienter med levermetastaser) (5 %) og serum-kreatinin (5 %). Stigning i ASAT blev rapporteret mindre hyppigt (< 1 %).

Solide tumorpatienter: i en større gruppe på 929 patienter med solide tumorer (inklusive brystcancer og ovariecancer) overvejende behandlet med en dosis på 50 mg/m² hver 4. uge, er sikkerhedsprofilen og forekomsten af bivirkninger sammenlignelig med hvad der sås for patienter behandlet i de pivotale brystcancer og ovariecancer undersøgelser.

Myelomatose-program

318 patienter ud af 646 patienter med myelomatose, der har modtaget mindst 1 tidligere behandling, blev behandlet med en kombinationsbehandling bestående af Caelyx pegylyated liposomal og bortezomib. Caelyx pegylyated liposomal blev givet i en dosis på 30 mg/m² som intravenøs infusion over en time på 4. dagen efter indgivelsen af bortezomib. Bortezomib indgives i en dosis på 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 hver tredje uge eller som bortezomib monoterapi i en fase III klinisk undersøgelse. Se tabel 7 for bivirkninger rapporteret hos ≥ 5 % af de patienter, der blev behandlet med Caelyx pegylyated liposomal og bortezomib kombinationsbehandling.

Neutropeni, trombocytopeni og anæmi var de hyppigste rapporterede hæmatologiske tilfælde, der blev rapporteret ved både kombinationsbehandling med Caelyx pegylyated liposomal og bortezomib og bortezomib monoterapi. Forekomsten af grad 3 og grad 4 neutropeni var højere hos gruppen, der var i kombinationsbehandling end i monoterapi-gruppen (28 % vs. 14 %). Forekomsten af grad 3 og grad 4 trombocytopeni var højere hos gruppen, der var i kombinationsbehandling end i monoterapi-gruppen (22 % vs. 14 %). Forekomsten af anæmi var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (7 % vs. 5 %).

Stomatitis blev rapporteret hyppigere i gruppen, der fik kombinationsbehandling (16 %) end i monoterapi-gruppen (3 %), og de fleste tilfælde var grad 2 eller mindre i sværhedsgrad. Grad 3 stomatitis blev rapporteret hos 2 % af patienterne i gruppen, der fik kombinationsbehandling. Ingen grad 4 stomatitis blev rapporteret.

Kvalme og opkastning blev rapporteret hyppigere i gruppen, der fik kombinationsbehandling (40 % og 28 %) end i monoterapi-gruppen (32 % og 15 %) og var fortrinsvist af grad 1 og 2 sværhedsgrad.

38 % af patienterne afbrød behandlingen med det ene eller begge stoffer som følge af bivirkninger. Almindelige bivirkninger, der førte til behandlingsafbrydelse af bortezomib og Caelyx pegylyated liposomal, inkluderede PPE, neuralgi, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, trombocytopeni, fald i ejektionsfraktion og træthed.

Tabel 7. Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er rapporteret ved kliniske undersøgelser af myelomatose (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² i kombination med bortezomib hver 3. uge) efter sværhedsgrad, systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen og standardterminologi

Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

CIOMS III

Bivirkninger efter organsystem	Alle sværhedsgrader n=318 (≥ 5 %)	Grad 3/4** n=318 (≥ 5 %)	Alle sværhedsgrader n=318 (1-5 %)
Infektioner og parasitære sygdomme			
Almindelig	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Pneumoni, nasopharyngitis, infektion i øvre luftveje, svamp i munden
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	Anæmi, neutropeni, trombocytopeni	Neutropeni, trombocytopeni	
Almindelig	Leukopeni	Anæmi, leukopeni	Febril neutropeni, lymfopeni
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Anoreksi		
Almindelig	Appetitløshed	Anoreksi	Dehydrering, hypokaliæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hypocalcæmi
Ikke almindelig		Appetitløshed	
Psykiske forstyrrelser			
Almindelig	Søvnløshed		Angst
Nervesystemet			
Meget almindelig	Perifer sanseneuropati, neuralgi, hovedpine		
Almindelig	Perifer neuropati, neuropati, parestesi, polyneuropati, svimmelhed, dysgeusi	Neuralgi, perifer neuropati, neuropati	Sløvhed, hypæstesi, synkope, dysæstesi
Ikke almindelig		Hovedpine, perifer sensorisk neuropati, parestesi, svimmelhed	
Øjne			
Almindelig			Konjunktivitis

Vaskulære sygdomme			
Almindelig			Hypotension, ortostatisk hypotension, ansigtsrødme, hypertension, flebitis
Luftveje, thorax og mediastinum			
Almindelig	Dyspnø		Hoste, næseblod, aktivitetsfremkaldt dyspnø
Ikke almindelig		Dyspnø	
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Kvalme, diarre, opkastning, forstoppelse, stomatitis		
Almindelig	Abdominal smerte, dyspepsi	Kvalme, diarre, opkastning, stomatitis	Øvre abdominal smerte, mundsår, mundtørhed, dysfagi, stomatitis med blegner
Ikke almindelig		Obstipation, abdominalsmerter, dyspepsi	
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	PPE*, udslæt		
Almindelig	Tør hud	PPE*	Pruritus, papuløst udslæt, allergisk dermatitis, erytem, hyperpigmentering af hud, petekkier, alopeci, udslæt pga. medicinsk behandling
Ikke almindelig		Udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Almindelig	Smerte i ekstremiteter		Artralgi, myalgi, muskelkrampe, muskulær svaghed, smerte i bevægeapparatet, smerte i bevægeapparatet i brystregionen
Det reproduktive system og mammae			
Almindelig			Testikelerytem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Asteni, træthed, pyreksi		
Almindelig		Asteni, træthed	Perifert ødem, kulderystelser, influenza-lignende sygdom, utilpashed, hypertermi
Ikke almindelig		Pyreksi	

Undersøgelser			
Almindelig	Nedsat vægt		Forhøjet aspartataminotransferase, nedsat ejektionsfraktion, forhøjet blodkreatinin, forhøjet alaninaminotransferase

* Palmoplantar erythrodysestesi (hånd-fod syndrom).

** Grad 3/4 bivirkning er baseret på bivirkningstermerne af alle sværhedsgrader med et overordnet tilfælde $\geq 5\%$ (se bivirkningerne listet i første kolonne).

AIDS-relateret KS-program

Kliniske undersøgelser af AIDS-KS-patienter behandlet med 20 mg/m² Caelyx pegylyated liposomal viser, at myelosuppression var den hyppigste bivirkning, der anses for at være forbundet med Caelyx pegylyated liposomal-behandling, forekommende meget almindeligt (hos omkring halvdelen af patienterne).

Leukopeni er den hyppigst forekommende bivirkning af Caelyx pegylyated liposomal i denne patientgruppe; neutropeni, anæmi og trombocytopeni er blevet observeret. Disse virkninger kan forekomme tidligt i behandlingen. Hæmatologisk toksicitet kan nødvendiggøre dosisreduktion, seponering eller udsættelse af behandlingen. Afbryd midlertidigt Caelyx pegylyated liposomal-behandling hos patienter med ANC tal $< 1000/\text{mm}^3$ og/eller thrombocytal $< 50.000/\text{mm}^3$. G-CSF (eller GM-CSF) kan gives som samtidig behandling for at øge antallet af blodlegemer, når ANC-tallet er $< 1000/\text{mm}^3$ i efterfølgende cykluser. Den hæmatologiske toksicitet for ovariecancerpatienter er mindre svær end for AIDS-KS-gruppen (se afsnittet for patienter med ovariecancer ovenfor).

Bivirkninger i åndedrætssystemet forekom almindeligvis i kliniske undersøgelser med Caelyx pegylyated liposomal og kan være relaterede til opportunistiske infektioner (OI'er) i AIDS-populationen. Opportunistiske infektioner er iagttaget hos KS-patienter efter indgivelse af Caelyx pegylyated liposomal og er hyppigt forekommende hos patienter med HIV-induceret immuninsufficiens. De hyppigst forekommende OI'er i kliniske undersøgelser var candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis carinii* pneumoni og mycobakterium avium kompleks.

Tabel 8. Bivirkninger observeret hos patienter med AIDS-relateret KS i henhold til CIOMS III-hyppighedskategorier

Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Infektioner og parasitære sygdomme	
almindelig	oral candidiasis
Blod og lymfesystem	
meget almindelig	neutropeni, anæmi, leukopeni
almindelig	trombocytopeni
Metabolisme og ernæring	
almindelig	anoreksi
Psykiske forstyrrelser	
ikke almindelig	konfusion
Nervesystemet	
almindelig	svimmelhed
ikke almindelig	paræstesi
Øjne	
almindelig	retinitis
Vaskulære sygdomme	
almindelig	vasodilatation

Luftveje, thorax og mediastinum	
almindelige	dyspnø
Mave-tarm-kanalen	
meget almindelig	kvalme
almindelig	diarre, stomatitis, opkastning, mundsår, abdominalsmerter, glossitis, obstipation, kvalme og opkastning
Hud og subkutane væv	
almindelige	alopeci, udslæt
ikke almindelige	palmoplantar erytrodysestesi (PPE)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
almindelig	asteni, feber, infusionsrelaterede akutte reaktioner
Undersøgelser	
almindelig	vægttab

Andre mindre hyppigt (< 5 %) forekommende bivirkninger omfattede overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner. Efter markedsføring har bulløst udslæt været rapporteret i sjældne tilfælde i denne patientgruppe.

Klinisk signifikante laboratorieabnormiteter forekom hyppigt (≥ 5 %) omfattende forøgelse af alkalisk fosfatase, ASAT og bilirubin, der mentes at være forbundet med den tilgrundliggende sygdom og ikke med Caelyx pegylyated liposomal. Reduktion af hæmoglobin og trombocytter var mindre hyppigt rapporteret (< 5 %). Sepsis forbundet med leukopeni forekom sjældent (< 1 %). Nogle af disse abnormaliteter kan have været forbundet med den tilgrundliggende HIV-infektion og ikke med Caelyx pegylyated liposomal.

Alle patienter

Hos 100 af 929 patienter (10,8 %) med massive tumorer blev infusionsrelaterede reaktioner beskrevet under behandling med Caelyx pegylyated liposomal, karakteriseret ved følgende Costart termer: allergisk reaktion, anafylaktoid reaktion, astma, ansigtsødem, hypotension, vasodilatation, urticaria, rygsmerte, brystsmerte, kulderystelser, feber, hypertension, takycardi, dyspepsi, kvalme, svimmelhed, dyspnø, pharyngitis, udslæt, kløe, svedtendens, reaktion på injektionsstedet og lægemiddelinteraktion. Vedvarende behandlingsophør blev sjældent rapporteret med 2 %. En lignende hyppighed af infusionsreaktioner (12,4 %) og behandlingsophør (1,5 %) sås i brystcancer-programmet. Hos patienter med myelomatose, der fik Caelyx pegylyated liposomal og bortezomib, har der været rapporteret infusionsassocierede reaktioner på 3 %. Hos patienter med AIDS-KS var infusionsrelaterede reaktioner karakteriserede ved rødme, kortåndethed, ansigtsødem, hovedpine, kulderysten, rygsmerte, sammensnørende fornemmelse over thorax og hals og/eller hypotension og kan forventes med en hyppighed på 5 % til 10 %. I meget sjældne tilfælde har kramper været set i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Hos alle patienter forekom infusionsrelaterede reaktioner primært under den første infusion. Midlertidig seponering af infusionen afhjælper sædvanligvis disse symptomer uden yderligere behandling. I næsten alle patienter kan Caelyx pegylyated liposomal-behandling genoptages, efter alle symptomer er ophørt, uden recidiv. Infusionsreaktioner kommer sjældent igen efter første behandlingscyklus med Caelyx pegylyated liposomal (se pkt. 4.2).

Myelosuppression associeret med anæmi, trombocytopeni, leukopeni og sjældent febril neutropeni, har været rapporteret hos patienter behandlet med Caelyx pegylyated liposomal.

Stomatitis har været rapporteret hos patienter i behandling med kontinuerlige infusioner af konventionel doxorubicinhydrochlorid og var hyppigt rapporteret hos patienter i Caelyx pegylyated liposomal-behandling. Det influerede ikke på fuldførelsen af patienters behandling, og normalt er dosisændringer ikke nødvendige, med mindre stomatiten påvirker patientens evne til at spise. I så fald kan dosisintervallet forlænges med 1 - 2 uger eller dosis nedsættes (se pkt. 4.2).

En øget forekomst af hjertheinsufficiens er forbundet med doxorubicin-behandling ved kumulative livstidsdoser > 450 mg/m² eller ved lavere doser hos patienter med kardielle risikofaktorer. Endomyokardie-biopsier på ni ud af ti AIDS-KS patienter, som fik kumulative doser af Caelyx pegylyated liposomal på mere end 460 mg/m², viste ingen tegn på antracyklin-induceret kardiomyopati. Den anbefalede Caelyx pegylyated liposomal-dosis til AIDS-KS patienter er 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Den kumulative dosis, hvor kardiotoxicitet kunne give grund til betænkning hos disse AIDS-KS patienter (> 400 mg/m²) ville kræve mere end 20 serier Caelyx pegylyated liposomal-behandling over en 40 - 60 ugers periode.

Derudover blev der foretaget endomyokardiebiopsier hos 8 patienter med massive tumorer med kumulative antracyklin-doser på 509 mg/m²– 1.680 mg/m². Omfanget af kardiotoxiciteten efter Billingham-skalaen var grad 0 - 1,5. Disse scoringer er ensbetydende med ingen eller let kardiotoxicitet.

I den pivotale fase III undersøgelse over for doxorubicin opfyldte 58/509 (11,4 %) randomiserede patienter (10 behandlet med Caelyx pegylyated liposomal i en dosis på 50 mg/m²/hver 4. uge mod 48 behandlet med doxorubicin i en dosis på 60 mg/m²/hver 3. uge) de protokoldefinerede kriterier for kardiell toksicitet under behandling og/eller opfølgning. Kardiell toksicitet blev defineret som et fald på 20 points eller mere fra *baseline*, hvis venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) i hvile forblev inden for normalområdet, eller et fald på 10 points eller mere, hvis LVEF blev unormal (lavere end den nedre grænse af normalområdet). Ingen af de 10 patienter på Caelyx pegylyated liposomal, som havde kardiell toksicitet ifølge LVEF kriterierne, udviklede tegn og symptomer på hjertheinsufficiens. I modsætning hertil udviklede 10 af 48 doxorubicin patienter, som havde kardiell toksicitet ifølge LVEF kriterierne, også tegn og symptomer på hjertheinsufficiens.

Hos patienter med solide tumorer, omfattende en undergruppe af patienter med bryst- og ovariecancer, behandlet med en dosis på 50 mg/m²/cyklus med livstidskumulative antracyklindoser på op til 1.532 mg/m², var hyppigheden af klinisk signifikante kardielle funktionsfejl lav. Af de 418 patienter behandlet med Caelyx pegylyated liposomal 50 mg/m²/cyklus, hvor *baseline*-målinger af LVEF og mindst én opfølgende måling blev vurderet med MUGA-scanning, havde 88 patienter en kumulativ antracyklindosis på > 400 mg/m², et eksponeringsniveau forbundet med en forøget kardiovaskulær toksicitet med konventionel doxorubicin. Kun 13 af disse 88 patienter (15 %) havde mindst én klinisk signifikant forandring i deres LVEF, defineret som en LVEF-værdi mindre end 45 % eller et fald på mindst 20 points fra *baseline*. Desuden stoppede kun 1 patient (kumulativ antracyklin dosis på 944 mg/m²) forsøgsbehandlingen på grund af kliniske symptomer på hjertheinsufficiens.

I en samlet analyse af 4.231 patienter, som fik Caelyx pegylyated liposomal til behandling af brystcancer, ovariecancer, myelomatose eller AIDS-relateret KS, blev ventrikulær arytmi, palpitationer, hjertesvigt, hjertestop, højresidig grenblok og reduceret uddrivningsfraktion (*ejection fraction*) rapporteret med hyppigheden ikke almindelig og atrioventrikulært blok, cyanose og ledningsforstyrrelse rapporteret med hyppigheden sjælden.

Som for andre DNA-beskadigende antineoplastiske stoffer har sekundære akutte myeloide leukæmier og myelodysplasier været rapporteret hos patienter, der har fået kombinationsbehandling med doxorubicin. Enhver patient, behandlet med doxorubicin, bør derfor holdes under hæmatologisk overvågning.

Selvom lokal nekrose efter ekstravasation kun meget sjældent har været rapporteret, betragtes Caelyx pegylyated liposomal stadig som et irritant. Dyreforsøg tyder på, at indgift af doxorubicinhydrochlorid i form af liposomer reducerer risikoen for ekstravasationsskader. Hvis der opstår tegn eller symptomer på ekstravasation (f.eks. svien eller erytem) afsluttes infusionen straks og genstartes i en anden vene. Det kan mildne den lokale reaktion, hvis man holder is mod ekstravasationsstedet i omkring 30 minutter. Caelyx pegylyated liposomal må ikke indgives intramuskulært eller subkutant.

Genopblussen af hudreaktion forårsaget af tidligere stråleterapi er i sjældne tilfælde set ved Caelyx pegylyated liposomal-behandling.

Erfaring efter markedsføring

Bivirkninger, som er blevet påvist efter markedsføringen af Caelyx pegylyated liposomal, beskrives i tabel 9. Hyppighed angives i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig	≥ 1/10
Almindelig	≥ 1/100 til < 1/10
Ikke almindelig	≥ 1/1.000 til < 1/100
Sjældne	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Meget sjældne	< 1/10.000 inklusive enkeltstående rapporter

Tabel 9. Bivirkninger påvist efter markedsføringen af Caelyx pegylyated liposomal

Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inklusive cyster og polypper)	
meget sjældne	sekundære orale neoplasmer ¹
Vaskulære sygdomme	
ikke almindelig	venøs tromboemboli inklusive tromboflebitis, venøs trombose og lungeemboli
Hud og subkutane væv	
sjældne	lichenoid keratose
meget sjældne	erytem multiform, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

¹ Der er indberettet tilfælde af sekundær oral cancer hos patienter efter langvarig (over et år) eksponering for Caelyx pegylyated liposomal og hos patienter, der fik en kumulativ dosis Caelyx pegylyated liposomal over 720 mg/m² (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering med doxorubicinhydrochlorid forværrer de toksiske virkninger af mucositis, leukopeni og trombocytopeni. Behandling af akut overdosering af den udtalt knoglemarvssupprimerede patient omfatter hospitalsindlæggelse, antibiotika, trombocyt- og granulocyttransfusioner samt symptomatisk behandling af mucositis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytotoksiske stoffer (antracykliner og relaterede substanser), ATC-kode: L01DB01.

Virkningsmekanisme

Det aktive indholdsstof i Caelyx pegylyated liposomal er doxorubicinhydrochlorid, et cytotoksisk antracyklin-antibiotikum, der er udvundet af *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Den eksakte virkningsmekanisme for doxorubicins tumorhæmmende effekt er ikke kendt. Det er en almen opfattelse, at hæmning af DNA, RNA og proteinsyntesen er ansvarlig for hovedparten af den cytotoksiske effekt. Dette skyldes formentlig indføjelse af antracyklin mellem tilstødende basepar i DNA dobbelt helix, hvorved udfoldelsen af DNA forud for replikationen hæmmes.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret fase III-forsøg af Caelyx pegylyated liposomal mod doxorubicin til patienter med

metastaserende brystcancer blev gennemført med 509 patienter. Det protokoldefinerede mål, at påvise at Caelyx pegyleret liposomal ikke var ringere end doxorubicin, blev nået, hazard ratio (HR) for progressionsfri overlevelse (PFS) var 1,00 (95 % CI for HR=0,82 - 1,22). Behandlings-HR for PFS, når denne justeres for prognostiske variabler, var i overensstemmelse med PFS for ITT populationen.

Den primære analyse af kardiell toksicitet viste, at risikoen for udvikling af kardielle tilfælde som en funktion af den kumulative antracyklindosis var signifikant lavere med Caelyx pegyleret liposomal end med doxorubicin (HR=3,16, $p < 0,001$). Ved kumulative doser på over 450 mg/m² var der ingen kardielle hændelser med Caelyx pegyleret liposomal.

Et fase III-studie, der sammenlignede Caelyx pegyleret liposomal mod topotecan hos patienter med epitelial ovariecancer efter svigt af førstehånds, platinbaseret kemoterapi, blev fuldført hos 474 patienter. Der var en forbedring i total overlevelse (OS) for Caelyx pegyleret liposomal-behandlede patienter i forhold til topotecan-behandlede patienter indikeret ved en hazard ratio (HR) på 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 56,3 %, 34,7 % og 20,2 % for Caelyx pegyleret liposomal sammenlignet med henholdsvis 54,0 %, 23,6 % og 13,2 % for topotecan.

For undergruppen af patienter med platin sensitiv sygdom var forskellen større: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 74,1 %, 51,2 % og 28,4 % for Caelyx pegyleret liposomal sammenlignet med henholdsvis 66,2 %, 31,0 % og 17,5 % for topotecan.

Behandlingerne var sammenlignelige i undergruppen af patienter med platinrefraktær sygdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 41,5 %, 21,1 % og 13,8 % for Caelyx pegyleret liposomal sammenlignet med henholdsvis 43,2 %, 17,2 % og 9,5 % for topotecan.

I en randomiseret fase III open-label multicenter-undersøgelse med parallelgruppe, der blev udført hos 646 patienter, blev sikkerhed og effekt af kombinationsbehandling med Caelyx pegyleret liposomal og bortezomib sammenlignet med bortezomib monoterapi hos patienter med myelomatose. Patienterne havde fået mindst 1 tidligere behandling, og der sås ingen sygdomsforværring, imens de fik antracyklin-baseret behandling. Der var en signifikant forbedring i det primære endepunkt, tid til progression (TTP), for patienter, der blev behandlet med kombinationsbehandling med Caelyx pegyleret liposomal og bortezomib, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med bortezomib-monoterapi, indikeret ved en risikoreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baseret på 407 TTP tilfælde. Median-TTP var 6,9 måneder for patienterne, der fik bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 8,9 måneder for patienterne, der fik kombinationsbehandling med Caelyx pegyleret liposomal plus bortezomib. En protokol-defineret interimanalyse (baseret på 249 TTP tilfælde) udløste tidlig studieterminering for effekt. Denne interimanalyse viste en risikoreduktion i TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Median-TTP var 6,5 måneder for patienterne, der fik bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 9,3 måneder for de patienter, der fik Caelyx pegyleret liposomal plus bortezomib-kombinationsbehandling. Disse resultater udgjorde den protokoldefinerede endelige analyse, selvom de ikke er mature. Den endelige analyse af total overlevelse (OS), der blev udført efter en median opfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Median-OS var 30,8 måneder (95 % CI: 25,2-36,5 måneder) for patienter i monoterapi med bortezomib, og 33,0 måneder (95 % CI: 28,9-37,1 måneder) for patienter i kombinationsbehandling med Caelyx pegyleret liposomal plus bortezomib.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Caelyx pegyleret liposomal er en langtidscirkulerende pegyleret liposomal formulering af doxorubicinhydrochlorid. Pegylerede liposomer indeholder overfladeforædlede segmenter af den hydrofile polymer, methoxypolyethylenglykol (MPEG). Disse lineære MPEG-grupper udgår fra overfladen af liposomerne og danner derved en beskyttende kappe, der reducerer interaktioner mellem den tolagede lipidmembran og plasmakomponenterne. Dette giver Caelyx pegyleret liposomal liposomerne mulighed for at cirkulere i blodet gennem længere perioder. Pegylerede liposomer er tilstrækkeligt små (gennemsnitsdiameter cirka 100 nm) til i intakt tilstand at kunne passere

(ekstravasere) gennem beskadigede blodkar som forsyner tumorer. Beviser på penetrering af pegylerede liposomer fra blodkar og deres indgang og ophobning i tumorer er set i mus med C-26 kolon karcinom-tumorer og i transgene mus med KS-lignende læsioner. De pegylerede liposomer har også en lav-permeabel lipidmatrix og et internt vandigt buffersystem, der sammen holder doxorubicinhydrochlorid indkapslet under liposomets tilstedeværelse i blodbanen.

De farmakokinetiske forhold i plasma for Caelyx pegylated liposomal hos mennesker adskiller sig væsentligt fra de farmakokinetiske forhold, der i litteraturen er rapporteret for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer. Ved lavere doser (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) udviser Caelyx pegylated liposomal lineær farmakokinetik. Over dosisintervallet 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 udviser Caelyx pegylated liposomal non-lineær farmakokinetik. Standard doxorubicinhydrochlorid udviser udbredt vævsdistribution (distributionsvolumen 700 til 1.100 liter/m^2) og en hurtig eliminationsclearance (24 til $73 \text{ liter/time/m}^2$). I modsætning hertil indikerer den farmakokinetiske profil for Caelyx pegylated liposomal, at Caelyx pegylated liposomal fortrinsvis er begrænset til blodbanen, og at eliminationen af doxorubicin fra blodet er afhængig af liposomet som transportør. Doxorubicin bliver tilgængeligt, efter at liposomerne har forladt karbanen og er trængt ind i vævsområderne.

Ved ækvivalente doser er plasmakoncentrationen og AUC-værdierne for Caelyx pegylated liposomal, der primært repræsenterer pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid (indeholdende 90 % til 95 % af det målte doxorubicin), betydeligt højere end de tilsvarende værdier for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer.

Caelyx pegylated liposomal må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetikken af Caelyx pegylated liposomal blev vurderet i 120 patienter fra 10 forskellige kliniske undersøgelser ved brug af fremgangsmåden for populations-farmakokinetik. Farmakokinetikken af Caelyx pegylated liposomal over dosisintervallet 10 mg/m^2 til 60 mg/m^2 blev bedst beskrevet ved en to-kompartiment non-lineær model med nulte ordens input og Michaelis-Menten elimination. Den gennemsnitlige intrinsic clearance af Caelyx pegylated liposomal var $0,030 \text{ liter/time/m}^2$ (interval fra $0,008$ til $0,152 \text{ liter/time/m}^2$) og det gennemsnitlige centrale fordelingsvolumen var $1,93 \text{ liter/m}^2$ (interval fra $0,96$ – $3,85 \text{ liter/m}^2$) nærmende sig plasmavolumen. Den tilsyneladende halveringstid varierer fra 24 – 231 timer, med et gennemsnit på $73,9$ timer.

Brystcancerpatienter

Farmakokinetikken for Caelyx pegylated liposomal bestemt hos 18 patienter med brystcarcinom svarede til farmakokinetikken bestemt i den større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Gennemsnitlig intrinsic clearance var $0,016 \text{ l/time/m}^2$ (interval fra $0,008$ - $0,027 \text{ l/time/m}^2$), gennemsnitlig centrale fordelingsvolumen var $1,46 \text{ l/m}^2$ (interval fra $1,10$ – $1,64 \text{ l/m}^2$). Gennemsnitlig tilsyneladende halveringstid var $71,5$ timer (interval fra $45,2$ – $98,5$ timer).

Ovariecancerpatienter

Farmakokinetikken af Caelyx pegylated liposomal bestemt i 11 patienter med ovariecarcinom svarede til farmakokinetikken bestemt i en større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Den gennemsnitlige intrinsic clearance var $0,021 \text{ liter/time/m}^2$ (interval fra $0,009$ – $0,041 \text{ liter/time/m}^2$), det gennemsnitlige centrale fordelingsvolumen var $1,95 \text{ liter/m}^2$ (interval fra $1,67$ – $2,40 \text{ liter/m}^2$). Den gennemsnitlige tilsyneladende halveringstid var $75,0$ timer (interval fra $36,1$ - 125 timer).

AIDS-relateret KS-patienter

De farmakokinetiske forhold i plasma for Caelyx pegylated liposomal blev undersøgt hos 23 patienter med KS, der modtog engangsdoser på 20 mg/m^2 , indgivet som en 30 minutters infusion. De farmakokinetiske parametre for Caelyx pegylated liposomal (primært udgørende pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid og lave niveauer af uindkapslet doxorubicinhydrochlorid), målt efter doserne på 20 mg/m^2 er angivet i tabel 10.

Tabel 10. Farmakokinetiske parametre hos Caelyx pegyated liposomal-behandlede patienter med AIDS-relateret KS

Parameter	Gennemsnit \pm Standardafvigelse
	20 mg/m ² (n=23)
Maksimal plasmakoncentration* ($\mu\text{g/ml}$)	8,34 \pm 0,49
Plasmaclearance (liter/time/m ²)	0,041 \pm 0,004
Fordelingsvolumen (liter/m ²)	2,72 \pm 0,120
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{time}$)	590,00 \pm 58,7
λ_1 halveringstid (timer)	5,2 \pm 1,4
λ_2 halveringstid (timer)	55,0 \pm 4,8

*Målt ved afslutningen af en 30 minutters infusion

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ved undersøgelser med gentagne doser hos dyr synes toksicitetsprofilen for Caelyx pegyated liposomal at svare til den, som er rapporteret efter længere tids infusioner af standard doxorubicinhydrochlorid hos mennesker. Med Caelyx pegyated liposomal resulterer indkapslingen af doxorubicin i pegylerede liposomer i, at disse virkninger har en anden styrke, som angivet nedenfor.

Kardiotoksicitet

Undersøgelser i kaniner har vist, at kardiotoksiciteten af Caelyx pegyated liposomal er reduceret i forhold til konventionelle doxorubicinhydrochlorid præparationer.

Dermal toksicitet

Ved undersøgelser udført efter gentagen indgift af Caelyx pegyated liposomal i rotter og hunde forekom alvorlig inflammation og ulcerationer ved klinisk relevante doser. Ved undersøgelsen hos hunde kunne forekomsten og sværhedsgraden af disse læsioner nedsættes ved at nedsætte dosis eller forlænge doseringsintervallerne mellem doserne. Lignende hudlæsioner, kendt som palmoplantar erythrodysestesi, rapporteres også hos patienter efter langtids intravenøs infusion (se pkt. 4.8).

Anafylaktoid reaktion

I toksikologistudier hos hunde med gentagne doser iagttag man et akut respons efter indgift af pegylerede liposomer (placebo), der karakteriseredes af hypotension, blege slimhinder, spytafsondring, emesis og perioder med hyperaktivitet fulgt af hypoaktivitet og letargi. Et lignende, men mindre udtalt respons, forekom også hos hunde, der behandlede med Caelyx pegyated liposomal og standard-doxorubicin.

Det hypotensive respons blev reduceret i størrelse ved forbehandling med antihistaminer. Responset var imidlertid ikke livstruende, og hundene kom sig hurtigt efter behandlingens ophør.

Lokal toksicitet

Undersøgelser vedrørende subkutan tolerance tyder på, at Caelyx pegyated liposomal sammenlignet med standard doxorubicinhydrochlorid forårsager mindre lokal irritation eller skade på vævet i tilfælde af ekstravasation.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Selvom ingen undersøgelser er udført med Caelyx pegyated liposomal, er doxorubicinhydrochlorid, det farmakologisk aktive stof i Caelyx pegyated liposomal, mutagent og karcinogent. Pegylerede placebo liposomer er hverken mutagene eller genotoksiske.

Reproduktionstoksicitet

Caelyx pegyated liposomal resulterede i let til moderat ovarie- og testisatrofi i mus efter en enkelt dosis på 36 mg/kg. Nedsat testikelvægt og hypospermi var tilstede i rotter efter gentagne doser $\geq 0,25$ mg/kg/dag og diffus degeneration af de semniferøse tubuli og et markant fald i spermatogenesis blev observeret i hunde efter gentagne doser på 1 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Nefrotoksicitet

En undersøgelse har vist, at Caelyx pegylated liposomal i en enkelt intravenøs dosis på mere end to gange den kliniske dosis bevirker nyretoksicitet hos aber. Nyretoksicitet er blevet set med selv lavere enkelt-doser af doxorubicinhydrochlorid hos rotter og kaniner. Da en vurdering af post-marketing sikkerhedsdatabase for Caelyx pegylated liposomal hos patienter ikke har tydet på en signifikant tilbøjelighed til nefrotoksicitet ved Caelyx pegylated liposomal, vil disse fund hos aber måske ikke have relevans for vurdering af patientrisiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phospho]oxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE)
helhydrogeneret sojafosfatidylcholin (HSPC)
kolesterol
ammoniumsulfat
saccharose
histidin
vand til injektionsvæsker
saltsyre (til justering af pH)
natriumhydroxid (til justering af pH).

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

20 måneder.

Efter fortynding:

- Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for 24 timer ved 2°C - 8°C.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og skal ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C.
- Delvis brugte hætteglas skal bortkastes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1 hætteglas med en silikoneret, grå bromobutylprop og et aluminiumsforsøgling, med et anvendeligt volumen på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal leveres som en enkeltpakning eller pakninger med 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvend ikke præparatet ved tegn på bundfald eller anden partikeldannelse.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Caelyx pegylated liposomal-opløsning. Anvendelse af handsker er påkrævet. Såfremt Caelyx pegylated liposomal kommer i berøring med hud eller slimhinder, skal man straks vaske området omhyggeligt med vand og sæbe. Caelyx pegylated liposomal skal håndteres og bortskaffes i henhold til retningslinjerne for håndtering af andre lægemidler mod kræft i overensstemmelse med lokale krav.

Beregn den dosis af Caelyx pegylated liposomal, der skal indgives (baseret på den anbefalede dosis og patientens overfladeareal). Sug den beregnede mængde Caelyx pegylated liposomal op i en steril sprøjte. Aseptisk teknik skal nøje overholdes, da der ikke er konserverende eller bakteriostatisk stoffer i Caelyx pegylated liposomal. Den opsugede dosis af Caelyx pegylated liposomal skal fortyndes i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning før indgivelse. For doser < 90 mg, fortyndes Caelyx pegylated liposomal i 250 ml, og for doser ≥ 90 mg, fortyndes Caelyx pegylated liposomal i 500 ml. Dette kan infunderes over 60 eller 90 minutter som beskrevet i pkt. 4.2.

Anvendelse af andet opløsningsmiddel end glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning eller tilstedeværelse af bakteriostatisk stoffer som f.eks. benzylalkohol kan forårsage udfældning af Caelyx pegylated liposomal.

Det anbefales, at Caelyx pegylated liposomal-infusionsslangen forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan gives i en perifer vene. Må ikke anvendes sammen med in-line filtre.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE /FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. juni 1996
Dato for seneste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 20 mg/10 ml - 1 hætteglas
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 20 mg/10 ml - 10 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
doxorubicinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml Caelyx pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt, helhydrogeneret sojafosfatidylcholin, kolesterol, ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektion, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas
10 hætteglas
20 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Cytostatikum

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/011/001 (1 hætteglas)
EU/1/96/011/002 (10 hætteglas)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 50 mg/25 ml - 1 hætteglas
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 50 mg/25 ml - 10 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
doxorubicinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml Caelyx pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphoxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt, helhydrogeneret sojafosfatidylcholin, kolesterol, ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektion, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas
10 hætteglas
50 mg/25 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Cytostatikum

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/011/003 (1 hætteglas)
EU/1/96/011/004 (10 hætteglas)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKET 20 mg/10 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat, sterilt
doxorubicinhydrochlorid

i.v. efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

20 mg/10 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKET 50 mg/25 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat, sterilt
doxorubicinhydrochlorid

i.v. efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mg/25 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning doxorubicinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Caelyx pegylated liposomal til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Caelyx pegylated liposomal
3. Sådan skal du bruge Caelyx pegylated liposomal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Caelyx pegylated liposomal er et lægemiddel mod tumorer/svulster.

Caelyx pegylated liposomal anvendes til at behandle cancer i brystet hos patienter med risiko for hjerteproblemer. Caelyx pegylated liposomal anvendes også til at behandle cancer i æggestokkene. Det anvendes til at dræbe kræftcellerne, formindske størrelsen af tumoren, forsinke væksten af tumoren og forlænge din overlevelse.

Caelyx pegylated liposomal anvendes også i kombination med et andet lægemiddel, bortezomib, til behandling af myelomatose, en kræfttype, der kan forekomme i blodet hos patienter, der har fået mindst 1 tidligere behandling.

Caelyx pegylated liposomal anvendes også til at give en forbedring af Kaposis sarkom blandt andet ved lindring, lettelse og endog formindskelse af canceren. Andre symptomer på Kaposis sarkom, såsom hævelse omkring tumor, kan også forbedres eller forsvinde.

Caelyx pegylated liposomal indeholder et lægemiddel, der kan påvirke kroppens celler på en sådan måde, at fortrinsvis kræftceller bliver dræbt. Doxorubicinhydrochlorid i Caelyx pegylated liposomal er indkapslet i fine dråber, der kaldes pegylerede liposomer, der hjælper med at bringe medicinen fra blodbanen til cancervævet i højere grad end til sundt, normalt væv.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Caelyx pegylated liposomal

Brug ikke Caelyx pegylated liposomal

- hvis du er allergisk over for doxorubicinhydrochlorid, jordnødder eller soja eller et af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis noget af følgende passer på dig:

- hvis du er i nogen form for behandling af hjerte- eller leversygdom.
- hvis du har sukkersyge, idet Caelyx pegylated liposomal indeholder sukker hvilket kan nødvendiggøre en ændring af din sukkersygebehandling.
- hvis du har Kaposi sarkom, og du har fået fjernet din milt.
- hvis du bemærker sår, misfarvning eller andre gener i munden.

Børn og unge

Caelyx pegylated liposomal må ikke anvendes til børn og unge, da det ikke vides, hvordan medicinen vil påvirke dem.

Brug af anden medicin sammen med Caelyx pegylated liposomal

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet

- hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.
- om enhver anden medicin mod kræft, du tager eller har taget, idet særlige hensyn skal tages ved behandlinger, som reducerer antallet af hvide blodlegemer, da det kan forårsage yderligere reduktion i antallet af hvide blodlegemer. Hvis du er i tvivl om, hvilke behandlinger du har fået, eller hvilke sygdomme du har haft, bør du tale med din læge.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i Caelyx pegylated liposomal kan forårsage misdannelser, er det vigtigt at fortælle din læge, hvis du tror, du er gravid. Undgå at blive gravid, mens du eller din partner er i behandling med Caelyx pegylated liposomal samt i de første seks måneder efter ophør med Caelyx pegylated liposomal-behandling.

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i Caelyx pegylated liposomal kan være skadeligt for børn der ammes, skal kvinder ophøre med amning før start af behandling med Caelyx pegylated liposomal. Sundhedseksperter anbefaler, at HIV-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af HIV.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller søvngig af behandling med Caelyx pegylated liposomal.

Caelyx pegylated liposomal indeholder sojaolie og natrium

Caelyx pegylated liposomal indeholder sojaolie. Du må ikke bruge Caelyx pegylated liposomal, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

Caelyx pegylated liposomal indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal er en unik formulering. Det må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Så meget Caelyx pegylated liposomal vil du få

Hvis du behandles for brystcancer eller ovariecancer, vil Caelyx pegylated liposomal blive givet i en dosis på 50 mg per kvadratmeter af din legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Dosen gentages hver fjerde uge så længe sygdommen ikke tiltager og du tåler behandlingen.

Hvis du behandles for myelomatose og allerede har modtaget mindst 1 tidligere behandling, vil Caelyx pegylated liposomal blive givet i en dosis på 30 mg per kvadratmeter af din legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Caelyx pegylated liposomal gives straks efter bortezomibinfusionen

som en 1-times intravenøs infusion på dag 4 i 3-ugers behandlingen. Dosis gentages så længe du reagerer tilfredsstillende og tolererer behandlingen.

Hvis du behandles for Kaposi sarkom, vil Caelyx pegylated liposomal blive givet i en dosis på 20 mg per kvadratmeter af din legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Dosis gentages hver 2. til 3. uge i 2 - 3 måneder og herefter så hyppigt, som det er nødvendigt for at opretholde en bedring i din tilstand.

Sådan vil du få Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal vil blive givet af din læge direkte i en vene gennem et drop (som infusion). Afhængigt af dosis og indikation kan dette tage fra 30 minutter til over en time (dvs. 90 minutter).

Hvis du har fået for meget Caelyx pegylated liposomal

Akut overdosering forværrer bivirkninger som sår i munden eller fald i antallet af hvide blodlegemer og blodplader i blodet. Behandling vil omfatte indgift af antibiotika, transfusioner med blodplader, anvendelse af faktorer som stimulerer produktionen af hvide blodlegemer og symptomatisk behandling af mundsår.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under infusion af Caelyx pegylated liposomal kan følgende reaktioner forekomme: Rødme i ansigtet, åndenød, hovedpine, kulderystelser, rygsmerter, sammensnøring af brystet og/eller halsen, ondt i halsen, lavt blodtryk eller stigning i blodtrykket, hurtige hjerteslag, opsvulmen af ansigtet, feber, svimmelhed, kvalme, dårlig fordøjelse, kløe, udslæt og svedtendens. I meget sjældne tilfælde er anfald (kramper) forekommet. Svien eller opsvulmen på injektionsstedet kan også forekomme. Hvis droppet svier eller gør ondt, mens du får en dosis Caelyx pegylated liposomal, skal du straks fortælle lægen herom.

Kontakt straks din læge hvis:

- du oplever en smertefuld rødme af huden på dine hænder og fødder.
- du oplever en smertefuld rødme af huden og/eller blister på kroppen eller i munden.
- du får hjerteproblemer.
- du får mundsår.
- du får feber eller andre tegn på infektion.
- du får pludselig kortåndethed eller skarpe brystmerter, som kan forværres ved dybe indåndinger eller hoste.
- du får hævelse, varme eller ømhed i det bløde væv på dine ben, nogle gange med smerter, der bliver værre, når du står eller går.

Andre bivirkninger

Mellem infusioner kan følgende forekomme:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- rødmen, hævelse og sår i håndfladerne og under fødderne. Disse reaktioner er set hyppigt, og er sommetider alvorlige. I alvorlige tilfælde kan disse reaktioner indvirke på visse daglige aktiviteter, og de kan vare i 4 uger eller længere før komplet helbredelse. Lægen kan ønske at forsinke begyndelsen og/eller reducere dosis af den næste behandling (se Strategier for at modvirke og behandle hånd-fod syndrom, nedenunder).
- smerte eller sår i mund og hals, kvalme, opkastning, diarre, forstoppelse, tab af appetitten, vægttab.

- nedsat antal af hvide blodlegemer, hvilket kan give øget risiko for infektioner. Anæmi (reduktion af røde blodlegemer) kan forårsage træthed, og fald i blodplader kan give øget risiko for blødninger. I sjældne tilfælde kan lavt antal hvide blodlegemer medføre alvorlig infektion. Det er pga. de mulige ændringer i dine blodtal, at du skal have taget regelmæssige blodprøver. Ud fra en klinisk undersøgelse af patienter med AIDS-KS, hvor Caelyx pegylyated liposomal er sammenlignet med en anden behandling (bleomycin/vincristin), kan der være en højere risiko for visse infektioner med Caelyx pegylyated liposomal. I modsætning til erfaringen med patienter med AIDS-KS var risikoen for infektioner imidlertid betydelig mindre i Caelyx pegylyated liposomal-behandlede patienter sammenlignet med patienter i standardbehandling for fremskreden ovariecancer (topotecan). Risikoen for lave blodtal og infektioner var ligeså lav i brystcancer undersøgelser. Nogle af disse virkninger kan skyldes din sygdom og ikke Caelyx pegylyated liposomal;
- generel følelse af træthed, svaghed, stikkende fornemmelse eller smerter i hænder og fødder.
- hårtab.

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- mavesmerter.
- trøske (svampeinfektion i munden), sår i næsen, næseblødning, forkølelsessår og betændelse i tungen.
- analyseværdier for leverfunktionen kan enten være forhøjede eller nedsatte under behandling med Caelyx pegylyated liposomal.
- søvnighed, svimmelhed, besvimelse, knoglesmerter, brystmerter, unormal muskelspænding, muskelsmerter, kramper eller hævelse i benene, generelle hævelser, betændelse i øjets nethinde (den lys-opfangende membran i øjet), øget tåreproduktion, sløret syn, stikkende fornemmelse eller smerter i hænder og fødder.
- betændelse i hårfollikler, skellende hud, betændelse eller udslæt, unormal hudpigmentering (farvning), og negleforandringer.
- hjertepåvirkning, f.eks. uregelmæssige hjerteslag (puls), udvidede blodkar.
- feber, forhøjet temperatur eller andre tegn på infektion, som kan være relateret til din sygdom.
- vejrtrækningsproblemer, f.eks. vejrtrækningsbesvær eller hoste, som kan være relateret til infektioner, du har fået på grund af din sygdom.
- mangel på væske i kroppen (dehydrering), kraftigt vægttab og muskelhenfald, lave niveauer af calcium, magnesium, kalium eller natrium i blodet, høje niveauer af kalium i blodet.
- betændelse i spiserøret, betændelse i mave slimhinde, synkebesvær, tør mund, luft i tarmen, betændelse i gummerne (gingivitis) ændret smagssans.
- betændelse i skeden.
- smertefuld vandladning.
- hvis du tidligere har haft hudreaktioner, f.eks. smerte, rødme og tørhed i huden, under strålebehandling, kan dette også ske under behandling med Caelyx pegylyated liposomal.
- ledsmerter, nedsat eller abnorm følelse overfor stimuli, hornhindebetændelse, røde øjne, rødme på pungen kan forekomme, når Caelyx pegylyated liposomal kombineres med bortezomib.

Når Caelyx pegylyated liposomal anvendes alene, forekommer nogle af disse effekter i mindre grad, og nogle er overhovedet ikke forekommet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- forvirring
- betændelse i venerne og dannelse af blodpropper i venerne, hvilket kan føre til blokering af blodtilførslen til lungerne og give vejrtrækningsbesvær, brystmerter og hjertebanken
- unormal hjerterytme, hurtige og uregelmæssige hjerteslag (hjernebanken), hjertesvigt, som kan føre til stakåndethed og give hævede ben, hjertestop.

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)

- blåfarvning af hud og slimhinder forårsaget af lavt iltindhold i blodet
- områder med fortykkelse af huden.

Meget sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer)

- alvorlige hudreaktioner såsom udbredt skallende hud, blærer samt slimhindeskader (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- der kan opstå mundcancer, når Caelyx pegylyated liposomal tages i længere tid (over et år).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Strategier for at modvirke og behandle hånd-fod-syndromet:

- sæt hænder og/eller fødder i blød i koldt vandbad, når det er muligt (f.eks. mens du ser fjernsyn, læser eller hører radio).
- hold hænder og fødder frie (ingen handsker, strømper o.s.v.).
- ophold dig på kølige steder.
- tag kølige bade i varmt vejr.
- undgå kraftig motion, som kan medføre fodskader (f.eks. jogging).
- undgå at udsætte huden for meget varmt vand (f.eks. i jacuzzi, sauna).
- undgå tætsiddende fodtøj og højhælede sko.

Pyridoxin (vitamin B6):

- vitamin B6 kan fås uden recept.
- Tag 50-150 mg dagligt, så snart der er tegn på rødme eller prikken.

5. Opbevaring

Opbevar Caelyx pegylyated liposomal utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist til 24 timer ved 2°C - 8°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og skal ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C. Delvis brugte hætteglas skal bortkastes.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker tegn på bundfældning eller anden partikeldannelse.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Caelyx pegylyated liposomal indeholder

- Aktivt stof: doxorubicinhydrochlorid. En ml Caelyx pegylyated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid i en pegyleret liposomal formulering.
- Øvrige indholdsstoffer: α -(2-[1,2-distearoyl-sn-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl) - ω - methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE), helhydrogeneret sojafosfatidylcholin (HSPC), kolesterol, ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH). Se afsnit 2.

Caelyx pegylated liposomal koncentrat til infusionsvæske, opløsning: hætteglas indeholdende 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Udseende og pakningsstørrelser

Infusionsvæsken er steril, gennemsigtig og rød. Caelyx pegylated liposomal kan fås som hætteglas i en enkeltpakning eller pakninger med ti hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Caelyx pegylated liposomal, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
P-2740-262 Porto Salvo

Tel: +351 214 368 600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Caelyx pegylated liposomal på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale (se pkt. 3):

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Caelyx pegylated liposomal-opløsningen. Anvendelse af handsker er påkrævet. Såfremt Caelyx pegylated liposomal kommer i berøring med hud eller slimhinder, skal man straks vaske området omhyggeligt med vand og sæbe. Caelyx pegylated liposomal skal håndteres og bortskaffes i henhold til retningslinjerne for håndtering af andre lægemidler mod kræft.

Beregn den dosis Caelyx pegylated liposomal, der skal indgives (baseret på den anbefalede dosis og patientens overfladeareal). Sug den beregnede mængde Caelyx pegylated liposomal op i en steril sprøjte. Aseptisk teknik skal overholdes nøje, da der ikke er konserverende eller bakteriostatisk stoffer i Caelyx pegylated liposomal. Den opsugede dosis af Caelyx pegylated liposomal skal fortyndes i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning før indgivelse. For doser < 90 mg, fortyndes Caelyx pegylated liposomal i 250 ml, og for doser ≥ 90 mg, fortyndes Caelyx pegylated liposomal i 500 ml.

For at minimere risikoen for infusionsreaktioner indgives den initiale dosis med en hastighed på højst 1 mg/minut. Hvis der ikke ses infusionsreaktion, kan efterfølgende Caelyx pegylated liposomal infusioner indgives over en 60 minutters periode.

I undersøgelsesprogrammet for brystcancer var ændring i infusionen tilladt for de patienter, som oplevede en infusionsreaktion som følger: 5 % af den totale dosis blev infunderet langsomt i løbet af de første 15 minutter. Hvis dette blev tålt uden reaktion, blev infusionshastigheden fordoblet i de følgende 15 minutter. Hvis dette blev tålt, blev infusionen afsluttet i løbet af den næste time med en total infusionstid på 90 minutter.

Hvis patienten oplever tidlige symptomer eller tegn på infusionsreaktion, seponer da øjeblikkeligt infusionen, giv passende præmedicinering (antihistamin og/eller korttidsvirkende kortikosteroid) og start igen med en langsommere hastighed.

Anvendelse af et andet opløsningsmiddel end glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning eller tilstedeværelse af bakteriostatisk stoffer som f.eks. benzylalkohol kan forårsage udfældning af Caelyx pegylated liposomal.

Det anbefales, at Caelyx pegylated liposomal-infusionsslangen forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan gives i en perifer vene. Må ikke anvendes sammen med in-line filtre.