

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Enthält vollhydriertes Phosphatidylcholin (aus Sojabohnen) – siehe Abschnitt 4.3.

Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die „Lösung“ ist steril, durchscheinend und rot.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Caelyx pegylated liposomal ist indiziert:

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom

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

Multiplles Myelom

Caelyx pegylated liposomal wird in einer Dosis von 30 mg/m² an Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas als einstündige Infusion unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion appliziert. Das Bortezomib-Behandlungsschema besteht aus der Gabe von 1,3 mg/m² alle drei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11. Die Dosis sollte beibehalten werden, solange die Patienten zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen. Die für Tag 4 vorgesehene Anwendung beider Arzneimittel kann je nach medizinischer Notwendigkeit um bis zu 48 Stunden hinausgeschoben werden. Zwischen den Anwendungen von Bortezomib sollten mindestens 72 Stunden liegen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Caelyx pegylated liposomal wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 20 mg/m² Doxorubicin-Hydrochlorid alle zwei bis drei Wochen verabreicht. Kürzere Intervalle als 10 Tage sind zu vermeiden, da eine Akkumulation des Arzneimittels und eine erhöhte Toxizität nicht ausgeschlossen werden können. Um einen therapeutischen Erfolg zu erreichen, wird eine Behandlung über zwei bis drei Monate empfohlen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie es zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolges erforderlich ist.

Für alle Patienten

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

Richtlinien für die Dosismodifikation von Caelyx pegylated liposomal

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

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

Die Tabelle zur hämatologischen Toxizität (Tabelle 3) zeigt die Anleitung, die nur zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom verwendet wurde. Die Dosismodifikation bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom wird unter Abschnitt 4.8 beschrieben.

Tabelle 1. Palmar-Plantare Erythrodisästhesie

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

Tabelle 2. Stomatitis

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

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

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

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

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

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

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

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

AIDS-assozierte KS-Patienten mit Splenektomie

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

Mammakarzinom/Ovariakarzinom/Multiples Myelom

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

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

AIDS-assoziertes KS

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kardiale Toxizität

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

Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurfraction durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzbinnenraumszintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Therapiebeginn mit Caelyx pegylated liposomal angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal zwingend vorgeschrieben, sobald ein Patient eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 450 mg/m^2 überschreitet.

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

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

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

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

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

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Anthrazykline erhalten haben. Bei der Ermittlung der Gesamtdosis von Doxorubicin-HCl muss auch jegliche frühere (oder begleitende) Therapie mit kardiotoxischen Verbindungen, wie z.B. anderen Anthrazyklinen/Anthrachinonen oder 5-Fluorouracil in Betracht gezogen werden. Eine kardiale Toxizität kann auch bei kumulativen Anthrazyklin-Dosen unter 450 mg/m^2 bei Patienten mit früherer mediastinaler Bestrahlung oder bei Patienten mit gleichzeitiger Cyclophosphamid-Therapie auftreten.

Das kardiale Verträglichkeitsprofil für das sowohl beim Mammakarzinom als auch beim Ovarialkarzinom empfohlene Dosierungsschema (50 mg/m²) ähnelt dem Profil bei 20 mg/m² bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (siehe Abschnitt 4.8).

Myelosuppression

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

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

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

Sekundäre hämatologische Malignome

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

Sekundäre orale Neoplasien

Bei Patienten mit einer Langzeit-Exposition von Caelyx pegylated liposomal (länger als ein Jahr) oder die eine Caelyx pegylated liposomal-Gesamtdosis von mehr als 720 mg/m² erhielten wurden sehr seltene Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom berichtet. Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom wurden sowohl während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal als auch bis zu 6 Jahre nach Erhalt der letzten Dosis diagnostiziert. Patienten müssen in regelmäßigen Intervallen auf orale Ulzerationen oder andere orale Beschwerden, die auf ein sekundäres Mundhöhlenkarzinom hinweisen könnten, untersucht werden.

Mit der Infusion einhergehende Reaktionen

Schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche, mit der Infusion einhergehende Reaktionen können innerhalb einiger Minuten nach Beginn der Infusion von Caelyx pegylated liposomal auftreten. Diese sind charakterisiert durch allergieartige oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Symptomen wie Asthma, Hautrötung, urtikariaartiger Hautausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Pruritus, Schwitzen, Kurzatmigkeit, Gesichtssedeme, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb oder im Hals und/oder Hypotonie. Sehr selten wurden auch Krampfanfälle in Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt meist ohne eine zusätzliche Therapie diese Symptome. Jedoch sollten zur Behandlung dieser Symptome Arzneimittel

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

Diabetiker

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, eine Schwangerschaft so lange zu vermeiden, wie sie oder ihr männlicher Partner Caelyx pegylated liposomal erhalten und darüber hinaus bis zu sechs Monate nach Abschluss der Therapie von Caelyx pegylated liposomal (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung, die in klinischen Studien zum Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom (50 mg/m² einmal alle 4 Wochen) berichtet wurde, war die palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPE). Insgesamt wurde über PPE in 44,0% - 46,1% der Fälle berichtet. Die Ausprägung war meist mild, über schwerwiegende Fälle (Grad 3) wurde in 17% - 19,5% berichtet. Die Inzidenz lebensbedrohlicher Ausprägungen (Grad 4) wurde mit < 1% berichtet. Gelegentlich führte die PPE zu dauerhaftem Therapieabbruch (3,7% - 7,0%). Die PPE ist charakterisiert durch schmerzhafte, gerötete makuläre Hauteruptionen. Wird bei Patienten diese Nebenwirkung beobachtet, tritt sie in der Regel nach zwei oder drei Behandlungszyklen auf. Eine Besserung erfolgt in der Regel innerhalb von 1-2 Wochen; in einigen Fällen kann es bis zu 4 Wochen oder länger bis zur völligen Rückbildung dauern. Pyridoxin in einer Dosis von 50 - 150 mg pro Tag und Corticosteroide wurden zur Prophylaxe und Behandlung der PPE eingesetzt, jedoch wurden diese Therapien nicht in Phase-III-Studien evaluiert. Andere Möglichkeiten, eine PPE zu verhindern oder zu behandeln, umfassen das Kühthalten von Händen und Füßen durch Eintauchen in kaltes Wasser (Duschen, Bäder oder Schwimmen), die Vermeidung von intensiver Hitze und heißem Wasser und das Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Socken, Handschuhe oder enganliegende Schuhe). Die PPE scheint primär vom Dosierungsschema abzuhängen und kann vermindert werden durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls um 1 - 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2). Jedoch kann die Hautreaktion schwerwiegend und schwächend für einige Patienten sein und zu einem Abbruch der Therapie führen. Stomatitis/Mukositis und Übelkeit wurden ebenfalls häufig bei Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom berichtet, während beim AIDS-KS-Programm (20 mg/m² alle 2 Wochen) die Myelosuppression (hauptsächlich Leukopenie) die häufigste Nebenwirkung war (siehe AIDS-KS). Eine PPE wurde bei 16% der Patienten mit multiplem Myelom beobachtet, die mit einer Kombinationstherapie von Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden. Eine PPE 3. Grades trat bei 5% der Patienten auf. Eine PPE 4. Grades wurde nicht beobachtet. Die am häufigsten auftretenden (mit den Arzneimitteln in Zusammenhang stehenden) Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie (Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib) waren Übelkeit (40%), Diarrhö (35%), Neutropenie (33%), Thrombozytopenie (29%), Erbrechen (28%), Müdigkeit (27%) und Obstipation (22%).

Mammakarzinom-Programm

509 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die bislang keine Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten hatten, wurden in einer Phase-III-Studie (I97 - 328) mit Caelyx pegylated liposomal (n=254) mit einer Dosis von 50 mg/m² alle 4 Wochen oder mit Doxorubicin (n=255) mit einer Dosis von 60 mg/m² alle 3 Wochen behandelt. Die folgenden am häufigsten berichteten Nebenwirkungen traten häufiger unter Doxorubicin als unter Caelyx pegylated liposomal auf: Übelkeit (53% vs. 37%; Grad 3/4 5% vs. 3%), Erbrechen (31% vs. 19%; Grad 3/4 4% vs. weniger als 1%), jegliche Alopezie (66% vs. 20%), vorhersehbare Alopezie (54% vs. 7%) und Neutropenie (10% vs. 4%; Grad 3/4 8% vs. 2%).

Über Mucositis (23% vs. 13%; Grad 3/4 4% vs. 2%) und Stomatitis (22% vs. 15%; Grad 3/4 5% vs. 2%) wurde häufiger bei Caelyx pegylated liposomal als bei Doxorubicin berichtet. Die durchschnittliche Dauer der meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3/4) für beide Gruppen betrug 30 Tage oder weniger. Bezüglich der kompletten Auflistung der Nebenwirkungen,

über die bei mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patientinnen berichtet wurde, siehe Tabelle 5.

Die Häufigkeit von lebensbedrohlichen (Grad 4), hämatologischen Nebenwirkungen lag bei < 1,0% und Sepsis wurde bei 1% der Patientinnen berichtet. Wachstumsfaktorgabe oder Transfusionen waren selten (bei 5,1% bzw. 5,5% der Patientinnen) erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Klinisch signifikante abweichende Laborwerte (Grad 3 und 4) waren in dieser Gruppe, mit einer berichteten Erhöhung des Gesamtbilirubins, der AST und ALT bei jeweils 2,4%, 1,6% und < 1% der Patientinnen, gering. Es wurde über keine klinisch signifikanten Erhöhungen des Serum-Kreatinins berichtet.

Tabelle 5. Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien zum Mammakarzinom berichtet wurde (mit Caelyx pegylated liposomal behandelte Patientinnen, 50 mg/m² alle 4 Wochen) nach Schweregrad, Systemorganklassen gemäß MedDRA und Preferred Term
Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Nebenwirkung nach Körperorgansystem	Mammakarzinom Alle Schweregrade n=254 (≥5%)	Mammakarzinom Grad 3/4 n=254 (≥5%)	Mammakarzinom n=404 (1-5%) In klinischen Studien vorher nicht berichtet
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig	Pharyngitis		Follikulitis, Pilzinfektion, Fieberbläschen (nicht herpetisch), Infektion des oberen Atemtrakts
Gelegentlich		Pharyngitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufig	Leukopenie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Leukopenie, Anämie,	Thrombozytopenie
Gelegentlich		Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig	Anorexie		
Häufig		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems Häufig	Parästhesie	Parästhesie	Periphere Neuropathie
Gelegentlich	Somnolenz		

Augenerkrankungen Häufig			Tränenfluss, verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen Häufig			Ventrikuläre Arrhythmien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig			Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig	Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen		
Häufig	Abdominalschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Mundulzera	Abdominalschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis	Orale Schmerzen
Gelegentlich		Mundulzera, Obstipation, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig	PPE*, Alopezie, Hautausschlag	PPE*	
Häufig	Hauttrockenheit, Hautverfärbungen, Pigmentstörung, Erythem	Hautausschlag	Blasenausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Störung des Nagels, Hautabschuppung
Gelegentlich		Pigmentstörung, Erythem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig			Beinkrämpfe, Knochen- schmerzen, Skelett-/ Muskelschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig			Schmerzen in der Brust

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig	Asthenie, Müdigkeit, Mukositis n.n.spez.		
Häufig	Schwäche, Fieber, Schmerzen	Asthenie, Mukositis n.n.spez.	Ödem, Beinödem
Gelegentlich		Müdigkeit, Schwäche, Schmerzen	

* Palmar-plantare Erythrodyssäthese (Hand-Fuß Syndrom).

Ovarialkarzinom-Programm

512 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (eine Untergruppe von 876 Patienten mit soliden Tumoren) wurden in klinischen Studien mit Caelyx pegylated liposomal mit einer Dosis von 50 mg/m² behandelt. Siehe Tabelle 6 zu Nebenwirkungen, über die bei mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patientinnen berichtet wurde.

Tabelle 6. Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien zum Ovarialkarzinom berichtet wurde (mit Caelyx pegylated liposomal behandelte Patientinnen, 50 mg/m² alle 4 Wochen) nach Schweregrad, Systemorganklassen gemäß MedDRA und Preferred Term
Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/100); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Nebenwirkung nach Körperorgansystem	Ovarialkarzinom Alle Schweregrade n=512 (≥5%)	Ovarialkarzinom Grad 3/4 n=512 (≥5%)	Ovarialkarzinom n=512 (1-5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig	Pharyngitis		Infektion, Mundhöhlensoor, Herpes zoster, Harnwegsinfektion
Gelegentlich		Pharyngitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig	Leukopenie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Neutropenie	
Häufig		Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie	Hypochrome Anämie
Erkrankungen des Immunsystems Häufig			Allergische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig	Anorexie		
Häufig			Dehydrierung, Kachexie
Gelegentlich		Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen Häufig			Angstgefühl, Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems Häufig	Parästhesie, Somnolenz		Kopfschmerzen, Schwindel, Neuropathie, Hypertonie
Gelegentlich		Parästhesie, Somnolenz	
Augenerkrankungen Häufig			Konjunktivitis
Herzerkrankungen Häufig			Herz-Kreislauf-Störung
Gefäßerkrankungen Häufig			Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig			Dyspnoe, verstärkter Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig	Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen		
Häufig	Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Mundulzera	Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Abdominal- schmerzen, Diarrhö	Mundulzera, Oesophagitis, Übelkeit und Erbrechen, Gastritis, Dysphagie, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gingivitis, veränderter Geschmack
Gelegentlich		Obstipation, Dyspepsie, Mundulzera	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig	PPE*, Alopezie, Hautausschlag	PPE*	
Häufig	Hauttrockenheit, Hautverfärbungen	Alopezie, Hautausschlag	vesikulobullöser Hautausschlag, Pruritus, exfoliative Dermatitis, Störung der Haut, makulopapulöser Hautausschlag, Schwitzen, Akne, Hautgeschwür
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig			Rückenschmerzen, Myalgie
Erkrankungen der Niere und Harnwege Häufig			Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig			Vaginitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig	Asthenie, Störung der Schleimhaut		
Häufig	Fieber, Schmerzen	Asthenie, Störung der Schleimhaut, Schmerzen	Schüttelfrost, Brustschmerzen, Malaise, periphere Ödeme
Gelegentlich		Fieber	
Untersuchungen Häufig			Gewichtsverlust

* Palmar-plantare Erythrodyssästhesie (Hand-Fuß Syndrom).

Myelosuppression war meist leicht oder mäßig ausgeprägt und war kontrollierbar. Sepsis aufgrund von Leukopenie wurde gelegentlich beobachtet (< 1%). Unterstützung durch Wachstumsfaktoren wurde selten (< 5%) und Unterstützung durch Transfusionen wurde bei ca. 15% der Patientinnen benötigt (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den klinisch bedeutsamen Laborwertabweichungen in einer Untergruppe mit 410 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die in klinischen Studien mit Caelyx pegylated liposomal auftraten, gehörten die Erhöhung des Gesamtbilirubins (normalerweise bei Patientinnen mit Lebermetastasen) (5%) und des Serum-Kreatininspiegels (5%). Über Erhöhungen der AST (GOT) wurde weniger häufig (< 1%) berichtet.

Patienten mit soliden Tumoren: In einer größeren Kohorte mit 929 Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Mammakarzinom und Ovarialkarzinom), die vornehmlich mit einer Dosis

von 50 mg/m² alle 4 Wochen behandelt wurden, sind das Sicherheitsprofil und die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit denen in den Pivotalstudien zu Mamma- und Ovarialkarzinom vergleichbar.

Multiples Myelom Programm

Von 646 Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten, wurden 318 Patienten in einer klinischen Studie der Phase III mit einer Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib oder mit einer Bortezomib Monotherapie behandelt. Caelyx pegylated liposomal wurde dabei in einer Dosierung von 30 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion an Tag 4 nach Bortezomib verabreicht. Bortezomib wurde mit 1,3 mg/m³ an den Tagen 1, 4, 8, und 11 alle drei Wochen angewendet. Tabelle 7 zeigt die Nebenwirkungen, die bei ≥ 5% der mit der Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelten Patienten auftraten.

Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie waren sowohl in der Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib als auch in der Bortezomib Monotherapie die am häufigsten berichteten hämatologischen Ereignisse. Die Häufigkeit einer Neutropenie Grad 3 und 4 war in der Kombinationstherapiegruppe höher als in der Monotherapiegruppe (28% vs. 14%). Die Häufigkeit einer Thrombozytopenie Grad 3 und 4 war in der Kombinationstherapiegruppe höher als in der Monotherapiegruppe (22% vs. 14%). Die Häufigkeit einer Anämie war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (7% vs. 5%).

Eine Stomatitis trat in der Kombinationstherapiegruppe (16%) häufiger auf als in der Monotherapiegruppe (3%), der Schweregrad war in den meisten Fällen Grad 2 oder weniger. Eine Stomatitis Grad 3 wurde bei 2% der Patienten in der Kombinationstherapiegruppe beobachtet. Eine Stomatitis Grad 4 trat nicht auf.

Übelkeit und Erbrechen (hauptsächlich Grad 1 und 2) trat häufiger in der Kombinationstherapiegruppe (40% und 28%) als in der Monotherapiegruppe (32% und 15%) auf.

Die Behandlung mit einer oder beiden Substanzen wurde bei 38% der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Häufige Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib führten, umfassten PPE, Neuralgie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Thrombozytopenie, eine verminderte Ejektionsfraktion und Müdigkeit.

Tabelle 7. Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien zum multiplen Myelom (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² in Kombination mit Bortezomib alle 3 Wochen) berichtet wurde, nach Schweregrad, Systemorganklassen gemäß MedDRA und Preferred Term
Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, <1/100); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Nebenwirkung nach Körperorgansystem	Alle Schweregrade n=318 (≥ 5%)	Grad 3/4** n=318 (≥ 5%)	Alle Schweregrade n=318 (1-5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig	Herpes simplex, Herpes zoster	Herpes zoster	Pneumonie, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, orale Candidose

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Neutropenie, Thrombozytopenie	
Häufig	Leukopenie	Anämie, Leukopenie	Febrile Neutropenie, Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig	Anorexie		
Häufig	Verminderter Appetit	Anorexie	Dehydrierung, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie
Gelegentlich		Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen Häufig	Schlaflosigkeit		Angstgefühl
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Neuralgie, Kopfschmerzen		
Häufig	periphere Neuropathie, Neuropathie, Parästhesie, Polyneuropathie, Schwindel, Dysgeusie	Neuralgie, periphere Neuropathie, Neuropathie	Lethargie, Hypoästhesie, Synkope, Dysästhesie
Gelegentlich		Kopfschmerzen, periphere sensorische Neuropathie, Parästhesie, Schwindel	
Augenerkrankungen Häufig			Konjunktivitis
Gefäßerkrankungen Häufig			Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen, Hypertonie, Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig	Dyspnoe		Husten, Epistaxis, Belastungsdyspnoe
Gelegentlich		Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Stomatitis		
Häufig	Abdominalschmerzen, Dyspepsie	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis	Oberbauchschmerzen, Mundulzera, Mundtrockenheit, Dysphagie, aphtöse Stomatitis
Gelegentlich		Obstipation, Abdominalschmerzen, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig	PPE*, Hautausschlag		
Häufig	Hauttrockenheit	PPE*	Pruritus, papulöser Hautausschlag, allergische Dermatitis, Erythem, Hyperpigmentierung der Haut, Petechien, Alopezie, Arzneimittelexanthem
Gelegentlich		Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig	Schmerzen in den Extremitäten		Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Skelett-/ Muskelschmerzen, Skelett-/ Muskelschmerzen im Brustkorb
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig			Skrotales Erythem

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig	Asthenie, Müdigkeit, Pyrexie		
Häufig		Asthenie, Müdigkeit	periphere Ödeme, Schüttelfrost, grippeartige Erkrankung, Malaise, Hyperthermie
Gelegentlich		Pyrexie	
Untersuchungen Häufig	Gewichtsverlust		Erhöhte Aspartat- Aminotransferasewerte, verminderte Ejektionsfraktion, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, erhöhte Alanin- Aminotransferasewerte

* Palmar-plantare Erythrodyssästhesie (Hand-Fuß Syndrom).

** Nebenwirkungen der Grade 3/4 basieren auf der Beschreibung aller Schweregrade mit einer Gesamtinzidenz $\geq 5\%$ (siehe Auflistung der Nebenwirkungen in der ersten Spalte)

AIDS-assoziiertes KS-Programm

Klinische Studien mit AIDS-KS-Patienten, die mit Caelyx pegylated liposomal bei einer Dosierung von 20 mg/m² behandelt wurden, zeigen, dass Myelosuppression die häufigste im Zusammenhang mit einer Behandlung von Caelyx pegylated liposomal stehende und sehr häufig auftretende Nebenwirkung war (bei ungefähr der Hälfte der Patienten).

Leukopenie ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung mit Caelyx pegylated liposomal bei dieser Patientengruppe. Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien wurden beobachtet. Diese Ereignisse können im frühen Verlauf der Behandlung auftreten. Hämatologische Toxizität kann eine Dosisreduzierung, eine Unterbrechung oder einen Aufschub der Therapie erforderlich machen. Eine Therapie von Caelyx pegylated liposomal ist vorübergehend bei Patienten zu unterbrechen, wenn Neutrophilen-Werte von $< 1.000/\text{mm}^3$ und/oder Thrombozyten-Werte von $< 50.000/\text{mm}^3$ vorliegen. G-CSF (oder GM-CSF) kann als Begleittherapie im Bezug auf das Blutbild verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Werte $< 1.000/\text{mm}^3$ in nachfolgenden Zyklen sind. Die hämatologische Toxizität für Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist weniger schwerwiegend als in der AIDS-KS-Gruppe (siehe Abschnitt oben zu Patientinnen mit Ovarialkarzinom).

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

Tabelle 8. Die folgenden Nebenwirkungen - entsprechend den CIOMS III Häufigkeitskategorien wurden bei AIDS-KS-Patienten beobachtet
 Sehr häufig (> 1/10); Häufig (> 1/100, < 1/10); Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Mundhöhlensoor
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie, Anämie, Leukopenie
Häufig	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Parästhesien
Augenerkrankungen	
Häufig	Retinitis
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Diarrhö, Stomatitis, Erbrechen, Mundulzera, schmerzhaftes Abdomen, Glossitis, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Alopezie, Hautausschlag
Gelegentlich	Palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPE)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie, Fieber, akute infusionsassoziierte Reaktionen
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsverlust

Andere weniger häufig beobachtete (< 5%) unerwünschte Nebenwirkungen beinhalteten Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Über bullösen Ausschlag wurde selten nach Markteinführung bei dieser Personengruppe berichtet.

Klinisch signifikante Laborwert-Veränderungen traten häufig ($\geq 5\%$) auf. Dazu gehörten Erhöhungen der alkalischen Phosphatase, der AST (GOT)- und Bilirubinwerte, von denen angenommen wird, dass sie mit der Grundkrankheit selbst und nicht mit Caelyx pegylated liposomal in Verbindung stehen. Eine Reduktion der Hämoglobin- und Thrombozytenwerte wurde weniger häufig (< 5%) festgestellt. Sepsis in Verbindung mit Leukopenie wurde selten (< 1%) beobachtet. Einige dieser Anomalien können mit der eigentlichen HIV-Infektion und nicht mit Caelyx pegylated liposomal in Verbindung stehen.

Alle Patienten

Bei 100 von 929 Patienten (10,8%) mit soliden Tumoren wurden mit der Infusion einhergehende Reaktionen während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal beschrieben, die durch folgende Costart-Begriffe definiert sind: allergische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Asthma, Gesichtsoedeme, Hypotonie, Vasodilatation, Urtikaria, Rückenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Dyspepsie, Übelkeit, Schwindel, Dyspnoe, Pharyngitis, Hautrötung, Pruritus, Schwitzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Arzneimittelwechselwirkungen. Über einen dauerhaften Therapieabbruch wurde gelegentlich

berichtet (2%). Eine vergleichbare Häufigkeit an infusionsbedingten Reaktionen (12,4%) und Therapieabbruch (1,5%) wurde im Programm mit Mammakarzinom berichtet. Bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden, traten Infusions-assoziierte Reaktionen mit einer Häufigkeit von 3% auf. Bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom waren die mit der Infusion einhergehenden Reaktionen durch Hitzegefühl, Kurzatmigkeit, Gesichtssedeme, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb und Hals und/oder Hypotonie charakterisiert und können mit einer Häufigkeit von 5% bis 10% erwartet werden. Sehr selten wurden Krampfanfälle in Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen beobachtet. Bei allen Patienten traten mit der Infusion einhergehende Reaktionen hauptsächlich während der ersten Infusion auf. Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt diese Symptome normalerweise ohne weitere Therapiemaßnahmen. Bei nahezu allen Patienten kann die Behandlung von Caelyx pegylated liposomal wieder aufgenommen werden, ohne dass die Symptome, nachdem diese einmal zurückgegangen sind, erneut auftreten. Mit der Infusion im Zusammenhang stehende Reaktionen treten selten nach dem ersten Therapiezyklus mit Caelyx pegylated liposomal wieder auf (siehe Abschnitt 4.2).

Myelosuppression in Verbindung mit Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie und selten fiebriger Neutropenie wurde bei mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patienten beobachtet.

Stomatitis wurde bei Patienten, die eine Dauerinfusion mit einer üblichen Doxorubicin-HCl-Zubereitung erhielten, berichtet, und war häufig bei Patienten, denen Caelyx pegylated liposomal verabreicht wurde. Diese beeinträchtigte nicht den normalen Abschluss der Therapie und machte im Allgemeinen keine Dosisanpassungen erforderlich. Es sei denn, die Stomatitis wirkt sich auf die Fähigkeit der Nahrungsaufnahme bei den Patienten aus. In diesem Fall können entweder die Dosierungsintervalle um 1-2 Wochen gestreckt oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ein häufigeres Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einer Doxorubicin-Therapie in einer kumulativen Lebenszeitdosis von $> 450 \text{ mg/m}^2$ oder bei niedrigeren Dosen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren verbunden. Endomyokard-Biopsien zeigen bei neun von zehn AIDS-KS-Patienten, die kumulative Dosen von Caelyx pegylated liposomal von mehr als 460 mg/m^2 erhalten, keine Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Die empfohlene Dosis von Caelyx pegylated liposomal für AIDS-KS-Patienten beträgt 20 mg/m^2 alle zwei bis drei Wochen. Die kumulative Dosis, ab der die Kardiotoxizität für diese AIDS-KS-Patienten klinisch signifikant sein kann ($> 400 \text{ mg/m}^2$), würde erfordern, dass mehr als 20 Behandlungen mit Caelyx pegylated liposomal über einen Zeitraum von 40 bis 60 Wochen vorgenommen werden müssten.

Darüber hinaus wurden an 8 Patientinnen mit soliden Tumoren Endomyokard-Biopsien durchgeführt, die kumulative Anthrazyklin-Dosen von 509 mg/m^2 bis 1.680 mg/m^2 erhalten hatten. Der Bereich des Billingham-Kardiotoxizitäts-Index betrug Grad 0-1,5. Diese Werte entsprechen keiner oder einer leichten Kardiotoxizität.

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

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

Bei einer gepoolten Analyse von 4.231 Patienten, die Caelyx pegylated liposomal bei Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Multiplem Myelom oder AIDS-assoziiertem KS erhielten, wurden ventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen, Herzinsuffizienz, Herzstillstand, Rechtsschenkelblock und verminderte Auswurfraction gelegentlich berichtet. Atrioventrikulärer Block, Zyanose und Überleitungsstörung wurden selten berichtet.

Wie bei anderen DNS-schädigenden, antineoplastischen Substanzen wurde über sekundäre, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin erhalten haben, berichtet. Daher sollte jeder Patient, der mit Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen.

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

Selten traten Hautreaktionen, die durch vorhergehende Strahlentherapie bedingt waren, im Zusammenhang mit der Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal wieder auf.

Erfahrungen nach Markteinführung

Nebenwirkungen, die nach Markteinführung von Caelyx pegylated liposomal identifiziert wurden, werden in Tabelle 9 dargestellt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000, einschließlich vereinzelte Berichte

Tabelle 9. Nebenwirkungen, die nach Markteinführung von Caelyx pegylated liposomal identifiziert wurden

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Sehr selten	Sekundäre orale Neoplasien ¹
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Venöse Thromboembolie, einschließlich Thrombophlebitis, tiefer Venenthrombosen und Lungenembolie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	Lichenoide Keratose
Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

¹ Bei Patienten mit einer Caelyx pegylated liposomal-Langzeit-Exposition (länger als ein Jahr) oder die eine Caelyx pegylated liposomal-Gesamtdosis von mehr als 720 mg/m² erhielten, wurden sehr seltene Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die primäre Analyse der Kardiotoxizität zeigte, dass das Risiko einer kardialen Nebenwirkung in Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis mit Caelyx pegylated liposomal signifikant niedriger war als mit Doxorubicin (HR=3,16, p < 0,001). Bei kumulativen Dosen über 450 mg/m² traten unter Caelyx pegylated liposomal keine kardialen Ereignisse auf.

Eine Phase-III-Vergleichsstudie von Caelyx pegylated liposomal gegen Topotecan bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom nach dem Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie wurde mit 474 Patientinnen durchgeführt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die mit

Caelyx pegylated liposomal behandelten Patientinnen gegenüber den mit Topotecan behandelten Patientinnen, gekennzeichnet durch ein relatives Risiko (HR) von 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 56,3%, 34,7% und 20,2% für Caelyx pegylated liposomal verglichen mit 54,0%, 23,6% und 13,2% bei Topotecan.

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

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

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie der Phase III mit 646 Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten hatten und die während einer Anthracyclin-basierten Therapie keine Progression zeigten, wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib mit einer Bortezomib-Monotherapie verglichen. Im Vergleich zu den mit Bortezomib-Monotherapie behandelten Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts „Progressionsfreie Zeit“ (Time to Progression, TTP) für Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden, wie die Risiko-Reduktion (RR) von 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$ auf der Basis von 407 TTP-Ereignissen zeigt. Die mediane TTP betrug 6,9 Monate bei Patienten mit Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 8,9 Monaten bei Patienten mit Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib. Eine im Prüfplan festgelegte Zwischenanalyse (basierend auf 249 TTP-Ereignissen) führte aufgrund der Wirksamkeit zur vorgezogenen Beendigung der Studie. Diese Zwischenanalyse zeigte eine Risikoreduktion im Bereich der TTP von 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Die mediane TTP betrug 6,5 Monate für Patienten unter Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 9,3 Monaten für Patienten unter der Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib. Diese Ergebnisse, obwohl nicht endgültig, begründeten die im Prüfplan definierte finale Analyse. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS), die nach einem medianen Follow-up von 8,6 Jahren durchgeführt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 30,8 Monate (95% CI: 25,2-36,5 Monate) bei den Patienten mit Bortezomib als Monotherapie und 33 Monate (95% CI: 28,9-37,1 Monate) bei den Patienten, die Caelyx pegylated liposomal plus Bortezomib als Kombinationstherapie erhielten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

Populations-Pharmakokinetik

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

Patientinnen mit Mammakarzinom

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

Patientinnen mit Ovarialkarzinom

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

AIDS-assoziierte KS-Patienten

Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal im Plasma wurde bei 23 Patienten mit KS ausgewertet, denen Einzeldosen von 20 mg/m² Doxorubicin-Hydrochlorid in einer 30minütigen Infusion verabreicht wurden. Die pharmakokinetischen Parameter von Caelyx pegylated liposomal (größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicin-HCl und geringe Anteile an nicht eingeschlossenem Doxorubicin-HCl), die nach Dosen von 20 mg/m² festgestellt wurden, sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10. Pharmakokinetische Parameter bei mit Caelyx pegylated liposomal behandelten AIDS-KS-Patienten

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

*Gemessen am Ende einer 30minütigen Infusion

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Kardiotoxizität

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

Dermatologische Toxizität

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

Anaphylaktoide Reaktion

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

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

Lokale Toxizität

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

Mutagenität und Karzinogenität

Obwohl keine Studien mit Caelyx pegylated liposomal durchgeführt wurden, ist Doxorubicin-HCl, der pharmakologisch wirksame Bestandteil von Caelyx pegylated liposomal, als mutagen und

karzinogen bekannt. Polyethylenglykolisierte, wirkstofffreie Liposomen sind weder mutagen noch genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

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

Nierentoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

20 Monate.

Nach Verdünnung:

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Caelyx pegylated liposomal wird als Einzelpackung oder Zehnerpackung angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

EU/1/96/011/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 21. Juni 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
20 mg/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

Zytotoxisch

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
50 mg/25 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

Zytotoxisch

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETT 20 mg/10 ml

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

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

IV nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETT 50 mg/25 ml

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

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

IV nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/25 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

Caelyx pegylated liposomal ist ein Mittel gegen Krebs.

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

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

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

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

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

Caelyx pegylated liposomal darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Doxorubicin-Hydrochlorid, Erdnuss oder Soja, oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Caelyx pegylated liposomal anwenden,

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Caelyx pegylated liposomal zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker,

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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

Da der Wirkstoff von Caelyx pegylated liposomal, Doxorubicin-Hydrochlorid, Missbildungen verursachen kann, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie glauben, schwanger zu sein. Vermeiden Sie eine Schwangerschaft, während Sie oder Ihr Partner Caelyx pegylated liposomal erhalten sowie bis zu 6 Monate nach Beendigung der Caelyx pegylated liposomal-Behandlung.

Da Doxorubicin-Hydrochlorid schädlich für Kinder sein kann, die gestillt werden, müssen Frauen das Stillen vor Beginn der Caelyx pegylated liposomal-Behandlung einstellen. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Caelyx pegylated liposomal enthält Sojaöl und Natrium

Caelyx pegylated liposomal enthält Sojaöl. Es darf nicht angewendet werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnuss oder Soja sind.

Caelyx pegylated liposomal enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Caelyx pegylated liposomal anzuwenden?

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

In welcher Dosierung wird Caelyx pegylated liposomal angewendet?

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

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

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

Wie Caelyx pegylated liposomal angewendet wird

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

Wenn Sie eine größere Menge von Caelyx pegylated liposomal angewendet haben, als Sie sollten

Eine akute Überdosierung verschlimmert die Nebenwirkungen, wie Geschwüre im Mund oder die Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Thrombozyten im Blut. Die Behandlung schließt eine Antibiotika-Verabreichung, Transfusionen von Thrombozyten, die Anwendung von Faktoren, die die Produktion von weißen Blutkörperchen stimulieren sowie eine symptomatische Behandlung der Mundentzündungen mit ein.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Während der Caelyx pegylated liposomal-Infusion können folgende Reaktionen auftreten: Gesichtsrötung, Atemnot, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb und/oder Hals, Halsentzündung, niedriger oder ansteigender Blutdruck, schneller Herzschlag, ein Anschwellen des Gesichts, Fieber, Schwindel, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Juckreiz, Hautrötung und Schwitzen. In sehr seltenen Fällen traten Krampfanfälle (Krämpfe) auf. An der Injektionsstelle kann es auch zu Brennen und Schwellung der Haut kommen. Spüren Sie während der Infusion von Caelyx pegylated liposomal am Tropfeinlauf ein Brennen oder Schmerzen, teilen Sie das bitte sofort Ihrem Arzt mit.

Teilen Sie bitte unverzüglich Ihrem Arzt mit, wenn

- Sie gerötete schmerzhaft Haut an Händen und Füßen bekommen;
- Sie schmerzhaft Rötungen auf der Haut und/oder Bläschen am Körper oder im Mund bekommen;
- Sie Herzbeschwerden haben;
- Sie Mundgeschwüre bemerken;
- Sie Fieber oder andere Anzeichen einer Infektion entwickeln;

- Sie plötzlich an Atemnot oder an stechenden Schmerzen im Brustbereich leiden, die sich bei tiefem Einatmen oder Husten verschlimmern können;
- Sie Schwellungen, Wärmegefühl oder Spannung in den Weichteilen Ihrer Beine bekommen, die manchmal von Schmerzen begleitet werden, welche sich beim Stehen oder Laufen verschlimmern.

Andere Nebenwirkungen

Zwischen den Infusionen kann Folgendes auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Rötung, Schwellung sowie Ausschlag an den Hand- und Fußballen. Diese Nebenwirkungen wurden häufig beobachtet und sind manchmal schwerwiegend. In schwerwiegenden Fällen können diese Nebenwirkungen bestimmte tägliche Aktivitäten beeinträchtigen und können bis zu 4 Wochen oder länger anhalten, bevor sie vollständig abklingen. Unter Umständen wird Ihr Arzt den Beginn der nächsten Behandlung verschieben und/oder die Dosis der nächsten Behandlung reduzieren (siehe unter „Methoden, um dem Hand-Fuß-Syndrom vorzubeugen“);
- Schmerzen oder wunde Stellen im Mund oder Hals, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Appetitabnahme, Gewichtsverlust;
- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen, wodurch ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen kann. Anämie (Abnahme der roten Blutkörperchen) kann Müdigkeit verursachen; ein Abfall der Zahl der Blutplättchen kann das Blutungsrisiko erhöhen. In seltenen Fällen kann eine niedrige Zahl von weißen Blutkörperchen zu schwerwiegenden Infektionen führen. Ihr Blut wird aufgrund der möglichen Veränderungen der Anzahl der Blutkörperchen regelmäßig kontrolliert werden. Einer klinischen Studie mit AIDS-KS-Patienten zufolge, in der Caelyx pegylated liposomal mit einer anderen Behandlung (Bleomycin/Vincristin) verglichen wurde, dürfte unter Caelyx pegylated liposomal die Infektionswahrscheinlichkeit größer sein. Im Gegensatz zu den Erfahrungen mit AIDS-KS-Patienten war jedoch das Infektionsrisiko erheblich geringer bei den mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patienten, wenn Caelyx pegylated liposomal mit der Standardtherapie bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs (Topotecan) verglichen wurde. Das Risiko einer Verringerung der Anzahl der Blutkörperchen und das Infektionsrisiko waren in den Brustkrebsstudien ähnlich niedrig. Einige dieser Erscheinungen können mit Ihrer eigentlichen Krankheit und nicht mit Caelyx pegylated liposomal in Zusammenhang stehen;
- Allgemeines Gefühl von Müdigkeit, Schwächegefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Händen und Füßen;
- Haarausfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Magenschmerzen;
- Mundsoor (eine Pilzinfektion im Mund), wunde Stellen in der Nase, Nasenbluten, Lippenbläschen, Entzündung der Zunge;
- die Leberfunktionswerte können während einer Caelyx pegylated liposomal-Behandlung von den Normwerten abweichen;
- Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Ohnmacht, Knochenschmerzen, Brustschmerzen, anormale Muskelspannung, Muskelschmerzen, Beinkrämpfe oder -schwellungen, allgemeine Schwellungen, Entzündung der Netzhaut (der lichtempfindliche Teil der Netzhaut), vermehrte Tränenproduktion, verschwommenes Sehen, Kribbeln oder Schmerzen in Händen und Füßen;
- entzündete Haarfollikel, schuppige Haut, entzündete Haut oder Hautausschlag, Pigmentierungsstörung der Haut (Verfärbung), Nagelveränderungen;
- Herzbeschwerden, z.B. unregelmäßiger Herzschlag, erweiterte Blutgefäße;
- Fieber, Anstieg der Körpertemperatur oder andere Anzeichen einer Infektion, die mit Ihrer Grunderkrankung in Zusammenhang stehen können;
- Beschwerden, die die Atmungsorgane betreffen wie Atembeschwerden oder Husten, die in Zusammenhang mit einer Infektion aufgrund Ihrer Grunderkrankung stehen können;

- nicht genügend Wasser im Körper (Dehydrierung), schwerer Gewichtsverlust und Muskelschwund, niedrige Calcium-, Magnesium-, Kalium- oder Natriumspiegel im Blut, hohe Kaliumspiegel im Blut;
- entzündete Speiseröhre, entzündete Magenschleimhaut, Schwierigkeiten beim Schlucken, Mundtrockenheit, Blähungen, entzündetes Zahnfleisch (Gingivitis), Änderung des Geschmackssinns;
- Entzündung der Vagina;
- Schmerzen beim Urin lassen;
- falls frühere Hautreaktionen, wie z.B. Schmerzen, Rötung und Trockenheit der Haut, während einer Strahlentherapie auftraten, können diese unter Caelyx pegylated liposomal wieder auftreten;
- Gelenkschmerzen, vermindertes oder ungewöhnliches Gefühl bei Stimulierung, Entzündung der Hornhaut des Auges, Rötung des Auges, Rötung des Hodensacks, was bei einer Anwendung von Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib in Kombination auftreten kann. Wenn Caelyx pegylated liposomal allein angewendet wird, treten einige dieser Nebenwirkungen mit geringerer Wahrscheinlichkeit und einige gar nicht auf.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen)

- Verwirrung;
- Entzündung der Venen und Bildung von Blutgerinnseln in den Venen, was zu einer Blockierung des Blutflusses zu den Lungen führen kann, und Schwierigkeiten beim Atmen, Brustschmerzen und Herzklopfen verursacht;
- ungewöhnlicher Herzrhythmus, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Herzklopfen), Herzschwäche, was zu Kurzatmigkeit oder geschwollenen Beinen führen kann, Herzstillstand.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen)

- bläuliche Haut und Schleimhaut durch geringen Sauerstoffgehalt im Blut;
- Stellen von Hautverdickung.

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

- schwerwiegende Hautreaktionen wie großflächiges Schälen der Haut, Blasen sowie Erosionen der Schleimhaut (Schleimhautschäden, Stevens-Johnson Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse);
- wenn Caelyx pegylated liposomal über einen langen Zeitraum angewendet wird (länger als ein Jahr), kann Mundhöhlenkrebs entstehen.

Meldung von Nebenwirkungen

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

Methoden, um dem Hand-Fuß-Syndrom vorzubeugen und es zu behandeln, schließen ein:

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

Pyridoxin (Vitamin B6):

- Vitamin B6 ist rezeptfrei erhältlich;

- nehmen Sie täglich 50–150 mg mit Beginn der ersten Symptome an Rötung oder Kribbeln.

5. Wie ist Caelyx pegylated liposomal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C sein. Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muss vernichtet werden.

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Caelyx pegylated liposomal enthält

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

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

Wie Caelyx pegylated liposomal aussieht und Inhalt der Packung

Die Infusionslösung ist steril, transluzent und rot. Caelyx pegylated liposomal wird als Einzelpackung oder Zehnerpackung angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON"Eesti filiaal
Lõdõtsa 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

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

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

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

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

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

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

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

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