

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra Caelyx pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg dokсорubisiinihydrokloridia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa.

Caelyx pegylated liposomal -valmisteesä dokсорubisiinihydrokloridi on kapseloitu liposomeihin, joiden pintaan on liitetty metoksipolyetyleeniglykolia (MPEG). Tämä menetelmä tunnetaan pegylaationa ja se suojaa liposomeja niin, ettei mononukleaarinen fagosyyttijärjestelmä (MPS) havaitse niitä, jolloin niiden verenkierrossa esiintyvä aika pitenee.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sisältää täysin hydrattua soijafosfatidyylikoliinia (soijapavuista), ks. kohta 4.3.

Sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Steriili, läpikuultava, punainen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Caelyx pegylated liposomal on tarkoitettu:

- Monoterapiana metastasoituneen rintasyövän hoitoon, kun tilaan liittyy lisääntynyt sydänkomplikaatioiden riski.
- Edenneen munasarjasyövän hoitoon naisille, joilla ensisijainen kemoterapiahoito platinavalmisteella ei tehonnut.
- Yhdessä bortetsomibin kanssa etenevän multippelin myelooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty luuydinsiirto tai joille luuydinsiirto ei sovellu.
- AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman (KS) hoitoon potilaille, joilla on alhaiset määrät CD4-positiivisia lymfosyyttejä (< 200 solua/mm³) sekä laaja-alainen mukokutaaninen tai viskeraalinen sairaus. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta voidaan käyttää joko ensisijaisena tai toissijaisena systeemisenä kemoterapiana niille AIDS-KS-potilaille, joiden tauti on edennyt huolimatta systeemisestä yhdistelmähoidosta tai jotka eivät ole sitä sietäneet. Aikaisempaan systeemiseen yhdistelmähoitoon on kuulunut vähintään kaksi seuraavista lääkeaineista: vinka-alkaloidi, bleomysiini ja tavanomainen dokсорubisiini (tai muu antrasykliini).

4.2 Annostus ja antotapa

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta tulisi antaa vain sytotoksisten aineiden käyttöön perehtyneen kokeneen onkologin valvonnassa.

Caelyx pegylated liposomal -valmisteella on ainutlaatuiset farmakokineettiset ominaisuudet eikä sitä tule käyttää vaihdellen toisentyyppisten doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden kanssa.

Annostus

Rintasyöpä/munasarjasyöpä

Caelyx pegylated liposomal annetaan laskimoon 50 mg/m² annoksena joka neljäs viikko niin kauan kuin tauti ei etene ja potilas sietää hoidon.

Multippeli myelooma

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta annetaan 30 mg/m² 3 viikon pituisen bortetsomibi-hoitojakson neljäntenä päivänä yhden tunnin kestoisena infuusiona heti bortetsomibi-infuusion jälkeen. Bortetsomibi-hoito käsittää 1,3 mg/m² annokset päivinä 1, 4, 8 ja 11, 3 viikon välein. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas saa tyydyttävän vasteen ja sietää hoidon. Neljäntenä annospäivänä kummankin lääkkeen antoa voidaan lykätä jopa 48 tuntia lääketieteellisen tarpeen mukaan. Bortetsomibi-annosten välin tulee olla vähintään 72 tuntia.

AIDSiin liittyvä KS

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta annetaan 20 mg/m² laskimoon joka toinen tai kolmas viikko. Annosten välin tulee olla vähintään 10 vuorokautta, koska muutoin lääke saattaa kumuloitua ja toksisuuden mahdollisuus kasvaa. Hoitoa suositellaan annettavan kahdesta kolmeen kuukautta terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi. Hoitoa tulee jatkaa tarpeen mukaan vasteen ylläpitämiseksi.

Kaikki potilaat

Jos potilaalle ilmaantuu varhaisia infuusioreaktion oireita tai merkkejä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), infuusio keskeytetään välittömästi, annetaan asianmukainen esilääkitys (antihistamiini ja/tai lyhytvaikutteinen kortikosteroidi) ja infuusio käynnistetään uudelleen hitaammalla nopeudella.

Ohjeet Caelyx pegylated liposomal -annoksen muuttamisesta

Annosta voidaan pienentää tai myöhentää, jotta saadaan hallintaan sellaiset haittavaikutukset kuten kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesesia (PPE), stomatiitti tai hematologinen toksisuus. Ohjeet Caelyx pegylated liposomal -annoksen muuttamisesta haittavaikutuksen seurauksena annetaan alla olevassa taulukossa. Näissä taulukoissa toksisuuden luokittelu perustuu NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -kriteereihin.

Taulukoissa ohjeet annoksen muuttamiseksi PPE:n (taulukko 1) ja stomatiitin (taulukko 2) vuoksi noudattavat kliinisissä tutkimuksissa rinta- tai munasarjasyöpän hoidossa käytettyä annoksen muuttamista (suositellun 4 viikon hoitosyklin muuttaminen); jos näitä haittavaikutuksia todetaan AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla, suositeltua 2–3 viikon hoitosykliä voidaan muuttaa vastaavalla tavalla.

Taulukossa ohjeet annoksen muuttamiseksi hematologisen toksisuuden vuoksi (taulukko 3) noudattavat kliinisissä tutkimuksissa ainoastaan rinta- tai munasarjasyöpäpotilaiden hoidossa käytettyä annoksen muuttamista. Annoksen muuttaminen AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla on esitetty kohdassa 4.8.

Taulukko 1. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesesia

	Viikkoa edellisen Caelyx pegylated liposomal -annoksen jälkeen		
Haittavaikutuksen aste nykyisen arvion mukaan	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6
Luokka 1 (lievä punoitus, turvotus tai hilseily, joka ei häiritse päivittäisiä toimia)	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevia iho-oireita. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevia iho-oireita. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin

Luokka 2 (punoitus, hilseily tai turvotus, joka häiritsee, mutta ei estä normaalien fyysisten toimintojen suorittamista; pieniä rakkuloita tai haavaumia, joiden läpimitta alle 2 cm)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin
Luokka 3 (rakkuloita, haavaumia tai turvotusta, jotka häiritsevät kävelyä tai normaaleja päivittäisiä toimintoja; tavanomaisten vaatteiden käyttäminen ei mahdollista)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito
Luokka 4 (leviävä tai paikallinen prosessi, joka aiheuttaa infektiokomplikaatioita, tai potilas on vuoteenomana tai sairaalahoidossa)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito

Taulukko 2. Stomatiitti

	Viikkoa edellisen Caelyx pegylated liposomal -annoksen jälkeen		
Haittavaikutuksen aste nykyisen arvion mukaan	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6
Luokka 1 (kivuttomia haavaumia, punoitusta tai lievää arkuutta)	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevaa stomatiittia. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevaa stomatiittia. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin tai hoito lopetetaan lääkärin harkinnan mukaan.
Luokka 2 (kivuliasta punoitusta, turvotusta tai haavaumia, mutta potilas voi syödä)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin tai hoito lopetetaan lääkärin harkinnan mukaan
Luokka 3 (kivuliasta punoitusta, turvotusta tai haavaumia, mutta potilas ei voi syödä)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito

Luokka 4 (tarvitaan parenteraalista tai enteraalista tukihoitoa)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito
-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	---------------------

Taulukko 3. Hematologinen toksisuus (neutrofiilit tai trombosyytit) – rinta- tai munasarjasyöpöpotilaiden hoito

LUOKKA	NEUTROFIILIT (ANC)	TROMBOSYYTIT	ANNOKSEN MUUTTAMINEN
Luokka 1	1500 – 1900	75000 – 150000	Jatka hoitoa annosta pienentämättä.
Luokka 2	1000 – < 1500	50000 – < 75000	Odota kunnes ANC ≥ 1500 ja trombosyytit ≥ 75000; uusi annos annosta pienentämättä.
Luokka 3	500 – < 1000	25000 – < 50000	Odota kunnes ANC ≥ 1500 ja trombosyytit ≥ 75000; uusi annos annosta pienentämättä
Luokka 4	< 500	< 25000	Odota kunnes ANC ≥ 1500 ja trombosyytit ≥ 75000; pienennä annosta 25 % tai jatka täydellä annoksella yhdessä kasvutekijätukihoidon kanssa.

Multipple myelooma -potilaille, jotka saavat Caelyx pegylated liposomal -valmistetta yhdessä bortetsomibin kanssa ja joille ilmaantuu PPE tai stomatiitti, Caelyx pegylated liposomal -valmisteen annosta muutetaan yllä olevien taulukoiden 1 ja 2 mukaisesti. Taulukossa 4 (alla) on aikataulu muille kliinisessä tutkimuksessa tehdyille annosmuutoksille multipple myelooma -potilailla, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ja bortetsomibia yhdistelmähoitona. Yksityiskohtaisempaa tietoa bortetsomibin annostuksesta ja annoksen muuttamisesta löytyy bortetsomibin valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 4. Annoksen muuttaminen Caelyx pegylated liposomal + bortetsomibi -yhdistelmähoidossa -multipple myelooma -potilaat

Potilaan tila	Caelyx pegylated liposomal	Bortetsomibi
Kuume ≥ 38°C ja ANC < 1000/mm ³	Älä anna tätä sykliä, jos ennen päivää 4 kuume ≥ 38°C ja ANC < 1000/mm ³ ; jos päivän 4 jälkeen kuume ≥ 38°C ja ANC < 1000/mm ³ , pienennä seuraavaa annosta 25 %.	Pienennä seuraavaa annosta 25 %.
Missä tahansa syklin vaiheessa päivän 1 jälkeen: Trombosyytit < 25 000/mm ³ Hemoglobiini < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Älä anna tätä sykliä, jos ennen päivää 4 potilaan tila on kuten vasemmalla; jos päivän 4 jälkeen potilaan tila on kuten vasemmalla, pienennä seuraavaa annosta 25 % myöhemmissä sykleissä, jos bortetsomibin annosta pienennetään hematologisen toksisuuden vuoksi.*	Älä anna annosta; jos 2 tai useampi annos syklissä jää antamatta, pienennä annosta myöhemmissä sykleissä 25 %.

Luokkaa 3 tai 4 olevaa ei-hematologista, lääkkeeseen liittyvää toksisuutta	Älä anna annosta kunnes tila korjaantunut luokkaan < 2 ja pienennä kaikkia seuraavia annoksia 25 %.	Älä anna annosta kunnes tila korjaantunut luokkaan < 2 ja pienennä kaikkia seuraavia annoksia 25 %.
Neuropatiakipua tai perifeeristä neuropatiaa	Ei annoksen muuttamista.	Katso bortetsomibin valmisteyhteenveto.

*lisätietoja bortetsomibin annostuksesta ja annoksen muuttamisesta, katso bortetsomibin valmisteyhteenveto

Maksan vajaatoiminta

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikka oli samanlainen pienellä potilasjoukolla, joiden bilirubiiniarvot olivat koholla, kuin niillä potilailla, joilla kokonaisbilirubiini oli normaali. Kunnes saadaan lisää tietoa, on kuitenkin tarpeen alentaa Caelyx pegylated liposomal -annosta niillä potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Tämä perustuu rinta- ja munasarjasyöpöpotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin seuraavasti: hoidon alussa, jos bilirubiiniarvo on 1,2–3,0 mg/dl, ensimmäistä annosta pienennetään 25 %. Jos bilirubiiniarvo on yli 3,0 mg/dl, ensimmäistä annosta pienennetään 50 %. Jos potilas sietää ensimmäisen annoksen ilman seerumin bilirubiiniarvon tai maksaentsyymien nousua, toisen hoitosyklin annos voidaan nostaa seuraavalle annostasolle. Toisin sanoen, jos ensimmäistä annosta pienennettiin 25 %, toisen syklin annos voidaan nostaa täyteen annokseen. Jos ensimmäistä annosta pienennettiin 50 %, toisen syklin annos voidaan nostaa 75 %:iin täydestä annoksesta. Seuraavissa sykleissä annos voidaan nostaa täyteen annokseen, jos potilas sietää sen. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta voidaan antaa potilaille, joilla on maksametastaaseja ja samanaikaisesti bilirubiini- ja maksaentsyymiarvot kohonneet enintään 4 kertaa normaaliarvon ylärajan tasolle. Ennen Caelyx pegylated liposomal -valmisteen antoa maksan toiminta tulee arvioida tavanomaisin maksan toimintakokein, esim. ALAT/ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska doksorubiini metaboloituu maksassa ja erittyy sappeen, annoksen säätö ei liene tarpeen. Populaatiofarmakokineettiset tiedot (määritetty kreatiniinipuhdistuma välillä 30–156 ml/min) osoittavat, että munuaisten toiminta ei vaikuta Caelyx pegylated liposomal -valmisteen puhdistumaan. Farmakokineettistä tietoa ei ole saatavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min.

AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavat potilaat, joilta on poistettu perna

Koska Caelyx pegylated liposomal -valmisteen käytöstä näillä potilailla ei ole kokemusta, sen käyttöä ei suositella.

Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi on vähän. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät

Populaatioon perustuva analyysi osoittaa, että tutkitulla välillä (21–75 vuotta) ikä ei muuttanut merkittävästi Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa.

Antotapa

Caelyx pegylated liposomal annetaan infuusiona laskimoon. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja muut lääkkeen käsittelyssä huomioon otettavat varotoimet.

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa boluksena eikä laimentamattomana liuoksena. On suositeltavaa, että Caelyx pegylated liposomal -infuusioletku yhdistetään 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuhaaraan lisälaimennuksen aikaansaamiseksi sekä tromboosi- ja ekstravasaatiovaaran minimoimiseksi. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Laskimolinjassa ei tule käyttää suodattimia. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle (ks. kohta 6.6).

Jos annos < 90 mg: laimenna Caelyx pegylated liposomal 250 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

Jos annos ≥ 90 mg: laimenna Caelyx pegylated liposomal 500 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

Rintasyöpä / munasarjasyöpä / multippeli myelooma

Infuusioreaktioiden vaaran vähentämiseksi ensimmäinen annos tulee antaa enintään nopeudella 1 mg/minuutti. Jos infuusioreaktioita ei havaita, seuraavat Caelyx pegylated liposomal -annokset voidaan antaa 60 minuutin infusioina.

Niille potilaille, joille ilmaantuu infuusioreaktio, infuusion antamista tulisi muuttaa seuraavasti: 5 % kokonaisannoksesta annetaan hitaana infusiona ensimmäisten 15 minuutin aikana. Jos potilas sietää tämän ilman reaktioita, infuusionopeus voidaan kaksinkertaistaa seuraavien 15 minuutin ajaksi. Jos potilas edelleen sietää tämän, loput infuusiosta voidaan antaa seuraavan tunnin aikana, jolloin infuusion kokonaiskesto on 90 minuuttia.

AIDSiin liittyvä KS

Caelyx pegylated liposomal -annos laimennetaan 250 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä ja annetaan 30 minuutin infusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää sellaisen AIDS-KS:n hoidossa, jota pystytään tehokkaasti hoitamaan joko paikallisesti käytettävien lääkkein tai systeemisellä alfa-interferonilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ottaen huomioon erot farmakokineettisissä profiileissa ja annostusaikatauluissa, Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei tule käyttää vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridin muotojen kanssa.

Sydämeen kohdistuva toksisuus

On suositeltavaa, että kaikilta Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saavilta potilailta otetaan EKG säännöllisin väliajoin. Tilapäiset EKG-muutokset, kuten T-aallon madaltuminen, S-T -segmentin lasku tai hyvänlaatuiset rytmihäiriöt, eivät vaadi Caelyx pegylated liposomal -hoidon keskeyttämistä. QRS-aallon madaltumista pidetään parempana merkinä kardiotoksisuudesta. Jos tällainen muutos huomataan, tulee harkita sydänlihaskiopsiaa, jolla varmimmin voidaan todeta antrasykliinin aiheuttama sydänlihaskiopsio.

EKG:tä tarkempia menetelmiä sydämen toiminnan arvioinnissa ja monitoroinnissa ovat vasemman kammion ejektiofraktion mittaaminen kaikukardiografialla tai mieluummin isotooppiventrikulografialla (MUGA). Näitä menetelmiä tulee käyttää aina ennen Caelyx pegylated liposomal -hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana. Vasemman kammion toiminta on arvioitava ennen jokaista Caelyx pegylated liposomal -annosta, kun antrasykliinin elinaikainen kumulatiivinen annos on ylittänyt 450 mg/m^2 .

Yllämainitut sydämen toiminnan seurantamenetelmät antrasykliinihoidon aikana tulee ottaa käyttöön seuraavassa järjestyksessä: EKG, vasemman kammion ejektiofraktion mittaaminen, sydänlihaskiopsia. Jos testien tulokset viittaavat Caelyx pegylated liposomal -valmisteen käyttöön liittyvään sydänvaurioon, hoidon jatkamisen hyödyllisyys on huolellisesti arvioitava suhteessa sydänlihaskiopsion vaaraan.

Jos potilaalla on hoitoa vaativa sydänsairaus, Caelyx pegylated liposomal -valmistetta voidaan antaa vain, jos siitä saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Caelyx pegylated liposomal -valmistetta annetaan potilaille, joiden sydämen toiminta on heikentynyt.

Kun epäillään kardiomyopatiaa eli kun vasemman kammion ejektiofraktio on huomattavasti alempi kuin hoitoa edeltänyt arvo ja/tai alempi kuin ennusteen kannalta merkittävä arvo (esim. < 45 %), sydänlihasbiopsiaa tulee harkita. On myös tarkoin arvioitava hoidon jatkamisesta saatavaa hyötyä suhteessa palautumattoman sydänvaurion vaaraan.

Kardiomyopatian aiheuttamaa kongesttiivista sydämen vajaatoimintaa saattaa ilmetä äkillisesti ilman edeltäviä EKG-muutoksia ja jopa viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Caelyx pegylated liposomal -valmistetta potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet muita antrasykliinejä. Doksorubisiinihydrokloridin kokonaisannosta arvioitaessa tulee myös ottaa huomioon aiempi (tai samanaikainen) hoito kardiotoxisilla lääkeaineilla kuten muilla antrasykliineillä/antrakinoneilla tai esimerkiksi 5-fluorourasiililla. Kardiotoxisuutta voi myös esiintyä kumulatiivisilla alle 450 mg/m²:n antrasykliiniannoksilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet mediastinaalista sädetystä tai potilailla, jotka saavat samanaikaista syklofosfamidihoitoa.

Sekä rinta- että munasarjasyöpävän hoidossa suositellun annoksen (50 mg/m²) kardiotoksinen turvallisuusprofiili on samanlainen kuin 20 mg/m² annoksen AIDS-KS-potilailla (ks. kohta 4.8).

Luuydinsuppressio

Monet Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saavat potilaat kärsivät luuydinsuppressiosta, joka johtuu aikaisemmasta HIV-taudista tai monista samanaikaisista tai aiemmista lääkityksistä, tai luuytimeen liittyvistä kasvaimista. Munasarjasyöpäpotilailla tehdyssä keskeisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin 50 mg/m² annosta, luuydinsuppressio oli pääosin lievää tai kohtalaista ja palautuvaa eikä se liittynyt neutropeeniseen infektiin eikä sepsikseen. Lisäksi kontrolloidussa tutkimuksessa Caelyx pegylated liposomal vs. topotekaani hoitoon liittyvän sepsiksen ilmaantuvuus oli huomattavasti alhaisempi Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saaneilla munasarjasyöpäpotilailla kuin topotekaaniyryhmässä. Samanlainen luuydinsuppression alhainen ilmaantuvuus havaittiin metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ensilinjan hoidon kliinisessä tutkimuksessa. Toisin kun kokemukset rinta- tai munasarjasyöpäpotilailla osoittavat, luuydinsuppressio näyttää olevan AIDS-KS-potilailla annosta rajoittava haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Luuydinsuppressoriskin vuoksi verenkuvan tulee tarkistaa useasti Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana ja vähintään ennen jokaista Caelyx pegylated liposomal -annosta.

Jatkuva vaikea luuydinsuppressio saattaa johtaa superinfektioon tai verenvuotoon.

Kun Caelyx pegylated liposomal -hoitoa verrattiin bleomysiini/vinkristiinihoitoon kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa AIDS-KS-potilailla, opportunistisia infektoita todettiin useammin Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saaneilla potilailla. Tämä tulee tiedostaa ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.

Sekundaariset hematologiset maligniteetit

Kuten muillakin DNA:ta vahingoittavilla antineoplastisilla lääkeaineilla, sekundaarisia akuutteja myelooisia leukemioita ja myelodysplasioita on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa doksorubisiinin kanssa. Siksi jokaisen doksorubisiinia saavan potilaan veriarvoja on seurattava.

Sekundaariset suun kasvaimet

Sekundaarisia suun kasvaimia on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka ovat altistuneet pitkäaikaisesti Caelyx pegylated liposomal -valmistelle (hoito on kestänyt yli vuoden) tai jotka ovat saaneet yli 720 mg/m² kumulatiivisen Caelyx pegylated liposomal -annoksen. Sekundaarisia suusyöpiä on todettu sekä Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana että jopa kuuden vuoden kuluttua viimeisestä annoksesta. Potilaat pitää tutkia säännöllisesti sellaisten suun haavaumien tai oireiden varalta, jotka voivat viitata sekundaariseen suusyöpään.

Infuusion aiheuttamat reaktiot

Muutamia minuutteja Caelyx pegylated liposomal -infuusion aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä vakavia ja toisinaan hengenvaarallisia infuusioreaktioita, joille on tunnusomaista allergian tai anafylaksian kaltaiset reaktiot. Niiden oireita ovat astma, punastelu, urtikariatyypinen ihottuma, rintakipu, kuume, hypertensio, takykardia, kutina, hikoilu, hengästyminen, kasvojen turvotus, vilunväreet, selkäkipu, kiristävä tunne rinnassa ja kurkussa ja/tai hypotensio. Erittäin harvoin on infuusioreaktioiden yhteydessä havaittu myös kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Oireet häviävät yleensä keskeyttämällä infuusio väliaikaisesti, eikä muuta lääkitystä tarvita. Näiden oireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. antihistamiineja, kostikosteroideja, adrenaliinia ja antikongulsantteja) sekä ensiapuvälineet tulee kuitenkin olla välittömästi saatavilla. Useimmilla potilailla hoitoa voidaan jatkaa, kun kaikki oireet ovat hävinneet ilman uusiutumista. Infuusioreaktiot uusiutuvat harvoin ensimmäisen hoitosyklin jälkeen. Infuusioreaktioiden vaaran vähentämiseksi ensimmäinen annos tulee antaa enintään nopeudella 1 mg/minuutti (ks. kohta 4.2).

Diabeetikopotilaat

Jokainen Caelyx pegylated liposomal -injektiopullo sisältää sakkaroosia ja lääkeannostellaan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteessä.

Yleiset haittatapahtumat, jotka vaativat annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista, ks. kohta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia lääkevalmisteiden kanssa, vaikkakin faasi II:n yhdistelmä tutkimuksia tavanomaisilla syöpälääkkeillä on tehty potilailla, joilla on gynekologisia maligniteetteja. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Caelyx pegylated liposomal -valmisteen kanssa samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin kanssa. Muiden doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden tavoin Caelyx pegylated liposomal saattaa vahvistaa muiden syöpälääkkeiden toksisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli kiinteä kasvain (mukaan lukien rinta- ja munasarjasyöpä) ja jotka ovat saaneet samanaikaista syklofosfamidi- tai taksaanihoitoa, ei todettu uusia additiivisia haittavaikutuksia. Syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin ja 6-merkaptopuriinin aiheuttaman maksatoksisuuden pahenemista on kuvattu AIDS-potilailla tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti muita sytotoksisia, varsinkin luuydintoksisia, lääkkeitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Doksorubisiinihydrokloridin epäillään aiheuttavan vakavia sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskauden aikana. Sen vuoksi Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee kehottaa välttämään raskautta, kun heitä tai heidän partneriansa hoidetaan Caelyx pegylated liposomal -valmisteella sekä 6 kuukauden ajan Caelyx pegylated liposomal -lääkityksen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Caelyx pegylated liposomal -valmiste äidinmaitoon. Koska monet lääkeaineet, mukaan lukien antrasykliinit, erittyvät äidinmaitoon ja koska Caelyx pegylated liposomal -valmiste saattaa aiheuttaa imeväiselle vakavia haittavaikutuksia, äitien on siksi lopetettava imettäminen ennen Caelyx pegylated liposomal -lääkityksen aloittamista. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat, että HIV-infektoituneet naiset eivät missään tilanteissa imettäisi lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n siirtyminen lapseen.

Hedelmällisyys

Doksorubisiinihydrokloridin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja uneliaisuutta on kuitenkin todettu tähänastisissa kliinisissä tutkimuksissa Caelyx pegylated liposomal -valmisteen annon yhteydessä harvoin (< 5 %). Potilaiden, joilla on näitä oireita, tulee välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät rinta-/munasarjasyöpätutkimuksissa (50 mg/m² joka neljäs viikko) raportoidut haittavaikutukset olivat kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE). PPE:n kokonaisilmaantuvuus oli 44,0 % – 46,1 %. Nämä haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä, vaikeita tapauksia (luokka 3) raportoitiin 17 % – 19,5 %. Henkeä uhkaavien tapausten (luokka 4) ilmaantuvuus oli alle 1 %. PPE johti harvoin pysyvään lääkityksen lopettamiseen (3,7 % – 7,0 %). PPE:lle on tunnusomaista kivulias punoittava laikukas ihottuma. Potilailla, joilla tämä vaikutus esiintyi, se ilmeni yleensä toisen tai kolmannen hoitosyklin jälkeen. Paraneminen tapahtui yleensä viikossa tai kahdessa, ja joissain tapauksissa vei jopa 4 viikkoa tai enemmän kunnes saavutettiin täydellinen paraneminen. PPE:n ennaltaehkäisyssä ja hoidossa on käytetty pyridoksiinia 50–150 mg:n vuorokausiannoksina sekä kortikosteroideja. Näitä hoitoja ei kuitenkaan ole arvioitu faasi III:n tutkimuksissa. Muita keinoja estää ja hoitaa PPE:tä on pitää kädet ja jalat viileinä pitämällä niitä viileässä vedessä (liottaminen, kylvyt tai uiminen), välttämällä liiallista lämpöä/kuumaa vettä ja pitämällä ne paljaina (ilman sukkia, käsineitä tai tiukkoja kenkiä). PPE näyttää olevan ensi sijassa riippuvainen annosteluakataulusta ja sitä voidaan vähentää pidentämällä annosteluväliä 1–2 viikolla (ks. kohta 4.2). Reaktio saattaa kuitenkin joillakin potilailla olla niin vaikea ja haittaava, että hoito on keskeytettävä. Stomatiitti/mukosiitti ja pahoinvointi olivat myös yleisiä rinta-/munasarjasyöpätutkimusten potilailla, kun taas AIDS-KS-tutkimusohjelmassa (20 mg/m² joka toinen viikko) myelosuppressio (etupäässä leukopenia) oli yleisin haittavaikutus (ks. AIDS-KS). PPE:tä raportoitiin 16 %:lla multippeli myelooma-potilaista, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa. Luokan 3 PPE:tä raportoitiin 5 %:lla potilaista. Luokan 4 PPE:tä ei raportoitu. Yleisimmät (lääkkeeseen liittyvät, hoidon seurauksena ilmaantuvat) haittatapahtumat yhdistelmähoidolla (Caelyx pegylated liposomal + bortetsomibi) olivat pahoinvointi (40 %), ripuli (35 %), neutropenia (33 %), trombosytopenia (29 %), oksentelu (28 %), väsymys (27 %) ja ummetus (22 %).

Rintasyövän tutkimusohjelma

509 edennyttä rintasyöpää sairastavaa potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoituneen sairauden hoitoon, saivat Caelyx pegylated liposomal -valmistetta (n=254) annoksella 50 mg/m² joka neljäs viikko tai doksorubisiinia (n=255) annoksella 60 mg/m² joka kolmas viikko faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa (I97-328). Seuraavia yleisiä haittavaikutuksia raportoitiin enemmän doksorubisiinia saaneilla kuin Caelyx pegylated liposomal -ryhmässä: pahoinvointi (53 % vs. 37 %; luokka 3/4: 5 % vs. 3 %), oksentelu (31 % vs. 19 %; luokka 3/4: 4 % vs. alle 1 %), kaikenasteiset alopesiat (66 % vs. 20 %), voimakas alopesia (54 % vs. 7 %) ja neutropenia (10 % vs. 4 %; luokka 3/4: 8 % vs. 2 %). Mukosiittia (23 % vs. 13 %; luokka 3/4: 4 % vs. 2 %) ja stomatiittia (22 % vs. 15 %; luokka 3/4: 5 % vs. 2 %) raportoitiin Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saaneilla useammin kuin doksorubisiinilla. Yleisimmän vakavan (luokka 3/4) haittavaikutuksen keskimääräinen kesto oli 30 vuorokautta tai sen alle molemmissa ryhmissä. Taulukossa 5 on täydellinen luettelo haittavaikutuksista, joita raportoitiin Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saaneilla potilailla.

Henkeä uhkaavien (luokka 4) hematologisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli alle 1 % ja sepsistä raportoitiin 1 %:lla potilaista. Tukihoitoa kasvutekijöillä tai verensiirtoja tarvitsi 5,1 % ja 5,5 % Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saaneista potilaista (ks. kohta 4.2).

Kliinisesti merkitseviä laboratorioarvojen muutoksia (luokka 3 ja 4) oli tässä ryhmässä vähän. Niitä olivat kokonaisbilirubiiniarvojen sekä ASAT- ja ALAT-arvojen nousu 2,4 %:lla, 1,6 %:lla ja alle 1 %:lla potilaista. Kliinisesti merkitsevää seerumin kreatiniinin nousua ei raportoitu.

Taulukko 5. Hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa rintasyövässä (50 mg/m² joka neljäs viikko) (Caelyx pegylated liposomal -hoitoa saaneet potilaat) vaikeusasteen, MedDRA-elinjärjestelmän ja preferred term -järjestelmän mukaan
Hyvin yleinen (≥ 1/10); Yleinen (≥ 1/100, < 1/10); Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)

CIOMS III

Haittavaikutus elinjärjestelmän mukaan	Rintasyöpä Kaikki vaikeusasteet n=254 (≥ 5 %)	Rintasyöpä Luokat 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Rintasyöpä n=404 (1–5 %) Ei aiemmin raportoitu kliinisissä tutkimuksissa
Infektiot			
Yleinen	Nielutulehdus		Folikuliitti, sieni-infektio, yskänrokko (ei herpesksen aiheuttama), ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen		Nielutulehdus	
Veri ja imukudos			
Yleinen	Leukopenia, anemia, neutropenia, trombosytopenia	Leukopenia, anemia	Trombosytomia
Melko harvinainen		Neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus		
Yleinen		Ruokahaluttomuus	
Hermosto			
Yleinen	Parestesiat	Parestesiat	Perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	Uneliaisuus		
Silmät			
Yleinen			Lakrimaatio, näön sumentuminen
Sydän			
Yleinen			Ventrikulaarinen rytmihäiriö
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yleinen			Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, stomatiitti, oksentelu		

Yleinen	Vatsakipu, ummetus, ripuli, dyspepsia, suun haavaumat	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, stomatiitti	Suukipu
Melko harvinainen		Suun haavaumat, ummetus, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudos			
Hyvin yleinen	PPE*, alopesia, ihottuma	PPE*	
Yleinen	Kuiva iho, ihon värimuutokset, epänormaali pigmentaatio, eryteema	Ihottuma	Rakkuloiden puhkeaminen, ihotulehdus, punoittava ihottuma, kynsisairaus, ihon hilseily
Melko harvinainen		Epänormaali pigmentaatio, eryteema	
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Yleinen			Lihaskouristus jalassa, luukipu, luu-lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat			
Yleinen			Kipu rinnoissa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Astenia, väsymys, mukosiitti (ei spesifioitu)		
Yleinen	Heikkous, kuume, kipu	Astenia, mukosiitti (ei spesifioitu)	Turvotus, jalkojen turvotus
Melko harvinainen		Väsymys, heikkous, kipu	

* kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE) (käsi-jalkaoireyhtymä).

Munasarjasyövän tutkimusohjelma

512 munasarjasyöpäpotilasta (osajoukko 876 potilaasta, joilla oli kiinteä kasvain) saivat kliinisissä tutkimuksissa Caelyx pegylated liposomal -valmistetta annoksella 50 mg/m². Katso taulukosta 6 haittavaikutukset, joita raportoitiin Caelyx pegylated liposomal -hoitoa saaneilla potilailla.

Taulukko 6. Hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa munasarjasyövässä (50 mg/m² joka neljäs viikko) (Caelyx pegylated liposomal -hoitoa saaneet potilaat) vaikeusasteen, MedDRA-elinjärjestelmän ja preferred term -järjestelmän mukaan
 Hyvin yleinen (≥ 1/10); Yleinen (≥ 1/100, < 1/10); Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)

CIOMS III

Haittavaikutus elinjärjestelmän mukaan	Munasarjasyöpä Kaikki vaikeusasteet n=512 (≥ 5 %)	Munasarjasyöpä Luokat 3/4 n=512 (≥ 5 %)	Munasarjasyöpä n=512 (1–5 %)
Infektiot			
Yleinen	Nielutulehdus		Infektio, suun hiivasieni-infektio, herpes zoster, virtsatietulehdus
Melko harvinainen		Nielutulehdus	
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	Leukopenia, anemia, neutropenia, trombosytopenia	Neutropenia	
Yleinen		Leukopenia, anemia, trombosytopenia	Hypokrominen anemia
Immuunijärjestelmä			
Yleinen			Yliherkkyysoireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus		
Yleinen			Dehydraatio, kakeksia
Melko harvinainen		Ruokahaluttomuus	
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen			Ahdistuneisuus, masennus, unettomuus
Hermosto			
Yleinen	Parestesiat, uneliaisuus		Päänsärky, huimaus, neuropatia, kohonnut verenpaine
Melko harvinainen		Parestesiat, uneliaisuus	
Silmät			
Yleinen			Sidekalvotulehdus
Sydän			
Yleinen			Kardiovaskulaarinen häiriö
Verisuonisto			
Yleinen			Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yleinen			Hengenahdistus, lisääntynyt yskä

Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Ummetus, ripuli, pahoinvointi, stomatiitti, oksentelu		
Yleinen	Vatsakipu, dyspepsia, suun haavaumat	Pahoinvointi, stomatiitti, oksentelu, vatsakipu, ripuli	Suun haavaumat, ruokatorvitulehdus, pahoinvointi ja oksentelu, gastriitti, dysfagia, suun kuivuminen, ilmavaivat, ientulehdus, makuaistin muutos
Melko harvinainen		Ummetus, dyspepsia, suun haavaumat	
Iho ja ihonalainen kudus			
Hyvin yleinen	PPE*, alopesia, ihottuma	PPE*	
Yleinen	Kuiva iho, ihon värimuutokset	Alopesia, ihottuma	Rakkulainen ihottuma, kutina, hilseilevä ihotulehdus, ihosairaus, makulopapulaarinen ihottuma, hikoilu, akne, ihon haavauma
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Yleinen			Selkäkipu, lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet			
Yleinen			Dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat			
Yleinen			Emätintulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Astenia, limakalvon sairaus		
Yleinen	Kuume, kipu	Astenia, limakalvon sairaus, kipu	Vilunväreet, rintakipu, huonovointisuus, perifeerinen turvotus
Melko harvinainen		Kuume	
Tutkimukset			
Yleinen			Painon aleneminen

* Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE) (käsi-jalkaoireyhtymä).

Luuydinsuppressio oli yleensä lievää tai kohtalaista ja helposti hoidettavissa. Leukopeniaan liittyvää sepsistä todettiin harvoin (alle 1 %). Tukihoitoa kasvutekijöillä tarvittiin harvoin (< 5 %) ja verensiirtoja tarvitsi noin 15 % potilaista (ks. kohta 4.2).

Caelyx pegylated liposomal -valmisteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa todettiin 410 munasarjasyöpöpotilaan alaryhmässä kliinisesti merkitseviä laboratorioarvojen muutoksia, kuten kokonaisbilirubiiniarvon nousua (yleensä potilailla, joilla oli maksametastaaseja) (5 %) ja seerumin kreatiniinitason nousua (5 %). ASAT-arvon nousua todettiin vielä harvemmin (< 1 %).

Potilaat, joilla kiinteä kasvain: isossa 929 potilaan joukossa, joiden kiinteän kasvaimen (mukaan lukien rinta- ja munasarjasyöpä) hoidossa käytettiin etupäässä annosta 50 mg/m² joka neljäs viikko, valmisteen turvallisuusprofiili ja haittavaikutusten ilmaantuvuus olivat vastaavanlaisia kuin keskeisissä rintasyöpä- ja munasarjasyöpätutkimuksissa.

Multippeli myelooma -tutkimusohjelma

646:sta multippelia myeloomaa sairastavasta potilaasta, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa, 318 potilasta sai yhdistelmähoitoa Caelyx pegylated liposomal -valmisteella 30 mg/m² tunnin infuusiona laskimoon päivänä 4 bortetsomibin jälkeen, jota annettiin 1,3 mg/m² päivinä 1, 4, 8 ja 11, kolmen viikon välein, tai pelkkää bortetsomibia faasin III kliinisessä tutkimuksessa. Taulukossa 7 on lueteltu haittavaikutukset, joita raportoitiin $\geq 5\%$:lla potilaista, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa.

Neutropenia, trombositopenia ja anemia olivat yleisimmät hematologiset vaikutukset, joita raportoitiin sekä yhdistelmähoidolla Caelyx pegylated liposomal + bortetsomibi että pelkällä bortetsomibilla. Luokan 3 ja 4 neutropenian esiintymistiheys oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä kuin monoterapiaryhmässä (28 % vs. 14 %). Luokan 3 ja 4 trombositopenian esiintymistiheys oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä kuin monoterapiaryhmässä (22 % vs. 14 %). Anemian esiintymistiheys oli samankaltainen molemmissa ryhmissä (7 % vs. 5 %).

Stomatiittia raportoitiin useammin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (16 %) kuin monoterapiaryhmässä (3 %) ja useimmat tapaukset olivat vaikeusluokaltaan 2 tai vähemmän. Luokan 3 stomatiittia raportoitiin 2 %:lla yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä. Luokan 4 stomatiittia ei raportoitu.

Pahoinvointia ja oksentelua raportoitiin useammin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (40 % ja 28 %) kuin monoterapiaryhmässä (32 % ja 15 %) ja ne olivat useimmiten vaikeusasteeltaan luokkaa 1 ja 2.

Yhden tai molemman valmisteen käytön lopettaminen haittatapahtuman vuoksi todettiin 38 %:lla potilaista. Yleisiä haittatapahtumia, jotka johtivat bortetsomibin ja Caelyx pegylated liposomal -valmisteen keskeyttämiseen olivat PPE, neuralgia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, trombositopenia, alentunut ejektiofraktio ja väsymys.

Taulukko 7. Hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset kliinisessä tutkimuksessa multippelissa myeloomassa (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² yhdessä bortetsomibin kanssa 3 viikon välein) vaikeusasteen, MedDRA-elinjärjestelmän ja preferred term -järjestelmän mukaan
Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

CIOMS III

Haittavaikutus elinjärjestelmän mukaan	Kaikki vaikeusasteet n=318 ($\geq 5\%$)	Luokat 3/4** n=318 ($\geq 5\%$)	Kaikki vaikeusasteet n=318 (1-5 %)
Infektiot			
Yleinen	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Keuhkokuume, nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio, suun kandidiaasi
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	Anemia, neutropenia, trombositopenia	Neutropenia, trombositopenia	

Yleinen	Leukopenia	Anemia, leukopenia	Kuumeinen neutropenia, lymfopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus		
Yleinen	Ruokahalun väheneminen	Ruokahaluttomuus	Dehydraatio, hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypokalsemia
Melko harvinainen		Ruokahalun väheneminen	
Psyykkiset häiriöt			
Yleinen	Unettomuus		Ahdistuneisuus
Hermosto			
Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, neuralgia, päänsärky		
Yleinen	Perifeerinen neuropatia, neuropatia, parestesiat, polyneuropatia, huimaus, makuhäiriö	Neuralgia, perifeerinen neuropatia, neuropatia	Letargia, heikentynyt tunto, pyörtyminen, tuntohäiriö
Melko harvinainen		Päänsärky, perifeerinen sensorinen neuropatia, parestesiat, huimaus	
Silmät			
Yleinen			Sidekalvotulehdus
Verisuonisto			
Yleinen			Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastuminen, kohonnut verenpaine, laskimotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yleinen	Hengenahdistus		Yskä, nenäverenvuoto, rasiitukseen liittyvä hengenahdistus
Melko harvinainen		Hengenahdistus	
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus, stomatiitti		
Yleinen	Vatsakipu, dyspepsia	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, stomatiitti	Kipu ylävatsalla, suun haavaumat, suun kuivuminen, dysfagia, aftainen stomatiitti
Melko harvinainen		Ummetus, vatsakipu, dyspepsia	

Iho ja ihonalainen kudος			
Hyvin yleinen	PPE*, ihottuma		
Yleinen	Kuiva iho	PPE*	Kutina, papulaarinen ihottuma, allerginen ihotulehdus, eryteema, ihon hyperpigmentaatio, petekia, alopesia, lääkeainehottuma
Melko harvinainen		Ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Yleinen	Kipu raajoissa		Artralgia, myalgia, lihaskouristukset, lihasheikkous, luu-lihaskipu, luu-lihaskipu rinnassa
Sukupuolielimet ja rinnat			
Yleinen			Kivespussin eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Astenia, väsymys, kuume		
Yleinen		Astenia, väsymys	Perifeerinen turvotus, vilunväreet, flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus, hypertermia
Melko harvinainen		Kuume	
Tutkimukset			
Yleinen	Painon aleneminen		Aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen, ejektiofraktion aleneminen, veren kreatiniinin kohoaminen, alaniiniaminotransferaasin kohoaminen

* Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesiesia (PPE) (käsi-jalkaoireyhtymä).

** Luokkaa 3/4 olevat haittatapahtumat perustuvat kaikkien vaikeusasteiden niihin haittatapahtumiin, joiden esiintymistiheys kaiken kaikkiaan oli $\geq 5\%$ (ks. ensimmäisessä sarakkeessa luetellut haittatapahtumat).

AIDSiin liittyvä KS -tutkimusohjelma

Kliiniset tutkimukset Caelyx pegylated liposomal -valmisteella 20 mg/m² annoksella hoidetuilla AIDS-KS-potilailla osoittavat, että yleisin Caelyx pegylated liposomal -valmisteeseen liittyvä haittavaikutus on luuydinsuppressio, joka on hyvin yleinen (noin puolella potilaista).

Leukopenia on yleisin Caelyx pegylated liposomal -valmisteeseen liittyvä haittavaikutus tässä potilasryhmässä. Neutropeniaa, anemiaa ja trombosytopeniaa on myös tavattu. Näitä vaikutuksia voi ilmetä jo hoidon alkuvaiheessa. Hematologinen toksisuus saattaa vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tai siirtämistä myöhempään ajankohtaan. Caelyx pegylated liposomal -hoito tulee väliaikaisesti lopettaa potilailla, joiden absoluuttinen neutrofiilimäärä on $< 1000/\text{mm}^3$ ($< 1 \times 10^9/\text{l}$) ja/tai verihiutalemäärä on $< 50000/\text{mm}^3$ ($< 50 \times 10^9/\text{l}$). G-CSF (tai GM-CSF) -kasvutekijää voidaan antaa seuraavissa sykleissä samanaikaisena tukihoidona verenkuvamuutoksiin, kun neutrofiilimäärä on $< 1000/\text{mm}^3$ ($< 1 \times 10^9/\text{l}$). Munasarjasyöpöpotilailla hematologiset

haittavaikutukset ovat vähemmän vakavia kuin AIDS-KS-potilailla (ks. yllä oleva kohta munasarjasyöpäpotilaista).

Hengitysteiden haittavaikutuksia havaittiin yleisinä Caelyx pegylated liposomal -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja ne saattoivat liittyä AIDS-potilailla esiintyviin opportunisti-infektioihin. Opportunisti-infektioita ilmenee KS-potilailla Caelyx pegylated liposomal -valmisteen annon jälkeen ja niitä havaitaan usein potilailla, joilla on HIV:n aiheuttama immuunipuutos. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä opportunisti-infektioita olivat kandidiaasi, sytomegalovirusinfektio, herpes simplex, *Pneumocystis carinii* -pneumonia ja mycobacterium avium -kompleksi.

Taulukko 8. AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia CIOMS III -yleisyyssuokkien mukaisesti
Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Infektiot	
Yleinen	Suun hiivasieni-infektio
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Neutropenia, anemia, leukopenia
Yleinen	Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Yleinen	Huimaus
Melko harvinainen	Parestesiat
Silmät	
Yleinen	Retiniitti
Verisuonisto	
Yleinen	Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi
Yleinen	Ripuli, stomatiitti, oksentelu, suun haavaumat, vatsakipu, kielitulehdus, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Alopesia, ihottuma
Melko harvinainen	Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Astenia, kuume, akuutit infuusioreaktiot
Tutkimukset	
Yleinen	Painon aleneminen

Muita harvemmin ($< 5\%$) todettuja haittavaikutuksia ovat allergiset reaktiot mukaan lukien anafylaktiset reaktiot. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on tässä populaatiossa raportoitu harvinaisena rakkulaista ihottumaa.

Kliinisesti merkitseviä muutoksia laboratoriotesteissä todettiin usein ($\geq 5\%$). Näitä olivat kohonnut alkalinen fosfataasi sekä kohonnut ASAT-arvot ja bilirubiinipitoisuudet, joiden kuitenkin oletettiin johtuvan perussairaudesta eikä Caelyx pegylated liposomal -valmisteesta. Hemoglobiinipitoisuuden ja verihiutalemärien laskua havaittiin harvemmin ($< 5\%$). Leukopeniaan liittyvää sepsistä ilmeni

harvoin (< 1 %). Jotkut näistä muutoksista saattavat kuitenkin liittyä potilaiden HIV-infektioon eikä Caelyx pegylated liposomal -hoitoon.

Kaikki potilaat

100 potilaalla niistä 929 potilaasta (10,8 %), joilla oli kiinteitä kasvaimia, raportoitiin infuusioreaktioita Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana määritettynä seuraavilla Costart-termeillä: yliherkkyysoireet, anafylaktoidinen reaktio, astma, kasvojen turvotus, hypotensio, vasodilataatio, urtikaria, selkäkipu, rintakipu, vilunväreet, kuume, kohonnut verenpaine, takykardia, dyspepsia, pahoinvointi, huimaus, dyspnea, nielutulehdus, ihottuma, kutina, hikoilu, pistokohdan reaktio ja lääkeaineiden yhteisvaikutus. Pysyviä hoidon keskeytyksiä raportoitiin harvoin (2 %). Rintasyöpätutkimusohjelmassa raportoitiin saman verran infuusioreaktioita (12,4 %) ja hoidon keskeytyksiä (1,5 %). Multipple myelooma -potilailla, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ja bortetsomibia, infuusioreaktioita raportoitiin 3 %:lla. AIDS-KS-potilailla infuusioreaktioille oli tunnusomaista punastelu, hengästyminen, kasvojen turvotus, päänsärky, vilunväreet, selkäkipu, puristava tunne rinnassa ja kurkussa ja/tai hypotensio ja niitä voidaan odottaa esiintyvän 5–10 %:lla. Erittäin harvoin on infuusioreaktioiden yhteydessä havaittu kouristuskohtauksia. Kaikilla potilailla infuusion liittyviä reaktioita todettiin erityisesti ensimmäisen infuusion aikana. Infuusion tilapäinen keskeyttäminen parantaa yleensä nämä oireet ilman muuta hoitoa. Lähes kaikilla potilailla Caelyx pegylated liposomal -hoitoa voidaan jatkaa, kun kaikki oireet ovat parantuneet uusiutumatta. Infuusioreaktiot toistuvat harvoin ensimmäisen Caelyx pegylated liposomal -hoitosyklin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Caelyx pegylated liposomal -hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu anemiaan, trombositopeniaan, leukopeniaan ja harvinaisena kuumeiseen neutropeniaan liittyvää luuydinsuppressiota.

Stomatiittia on raportoitu potilailla, jotka saavat tavanomaista doksorubisiinihydrokloridia jatkuvana infuusiona, sekä usein myös Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saaneilla potilailla. Stomatiitti ei ole estänyt hoidon antamista. Se ei yleensä vaadi annosmuutoksia, ellei se vaikeuta potilaan syömistä. Tällöin annosväliä voidaan pidentää 1–2 viikolla tai pienentää annosta (ks. kohta 4.2).

Doksorubisiinihoidon kumulatiivisiin, yli 450 mg/m² elinaikaisiin annoksiin tai jo alhaisempiin annoksiin liittyy kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan suurentunut ilmaantuvuus potilailla, joilla on sydänsairauksien riskitekijöitä. Yhdeksässä kymmenestä yli 460 mg/m² kumulatiivisen Caelyx pegylated liposomal -annoksen saaneesta AIDS-KS-potilaasta otetussa sydänlihaskihtiassa ei näkynyt merkkejä antrasykliinien aiheuttamasta kardiomyopatiasta. Suositeltu Caelyx pegylated liposomal -annos AIDS-KS-potilaille on 20 mg/m² kahden–kolmen viikon välein. Näille AIDS-KS-potilaille kardiotoxiciteettiä mahdollisesti aiheuttava kumulatiivinen annos (> 400 mg/m²) vastaa yli 20 Caelyx pegylated liposomal -hoitojaksoa 40–60 viikon aikana.

Sydänlihaskihti otettiin myös kahdeksalta potilaalta, joilla oli kiinteä kasvain ja jotka saivat kumulatiivisia antrasykliiniannoksia 509 mg/m² – 1680 mg/m². Billinghamin kardiotoxiciteetin arvoasteikon pisteet olivat välillä 0–1,5. Nämä pistemäärät sopivat sekä lievään kardiotoxiciteettiin että tilanteeseen, että kardiotoxiciteettiä ei ole.

Keskeisessä faasi III:n tutkimuksessa vertailuvalmisteenä oli doksorubisiini. 509 satunnaistetusta potilaasta 58 (11,4 %) täytti tutkimussuunnitelmassa määritellyt sydäntoksisuuden kriteerit hoidon ja/tai seurantavaiheen aikana (10 potilasta sai Caelyx pegylated liposomal -valmistetta 50 mg/m² joka neljäs viikko ja 48 potilasta sai doksorubisiinia 60 mg/m² joka kolmas viikko). Sydäntoksisuus määritettiin vähintään 20 pisteen alenemana lähtöarvosta, jos lepotilan LVEF-arvo säilyi normaalirajoissa tai vähintään 10 pisteen alenemana, jos LVEF-arvo oli poikkeava (alle normaalin alarajan). Kenellekään niistä 10:stä Caelyx pegylated liposomal -potilaasta, joilla oli sydäntoksisuutta LVEF-arvoin määriteltynä, ei kehittynyt sydämen vajaatoiminnan (CHF) merkkejä tai oireita. Sen sijaan 10:lle niistä 48:sta doksorubisiinia saaneesta potilaasta, joilla oli sydäntoksisuutta LVEF-arvoin määriteltynä, kehittyi myös CHF:n merkkejä ja oireita.

Niillä potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien rinta- ja munasarjasyöpöpotilaiden alaryhmä, joita hoidettiin 50 mg/m²/sykli -annoksella ja joiden kumulatiivinen elinaikainen antrasykliiniannos oli enintään 1532 mg/m², kliinisesti merkitsevien sydämen toimintahäiriöiden määrä oli vähäinen. Niistä 418 potilaasta, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmistetta 50 mg/m²/sykli ja joilla määritettiin vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) lähtöarvo ja joilla vähintään yksi seurantamittaus arvioitiin MUGA:lla, 88 sai kumulatiivisen yli 400 mg/m² annoksen antrasykliiniä. Tämä on altistumistaso, johon liittyy lisääntynyt kardiovaskulaarisen toksisuuden riski tavanomaisella doksorubisiinilla. Vain 13:lla näistä 88 potilaasta (15 %) todettiin vähintään yksi kliinisesti merkitsevä muutos LVEF-arvoissa, joksi määriteltiin LVEF-arvo enintään 45 %:n tai vähintään 20 pisteen aleneminen lähtöarvosta. Lisäksi vain yksi potilas (944 mg/m² kumulatiivinen antrasykliiniannos) keskeytti tutkimushoidon kliinisten sydämen vajaatoiminnan oireiden vuoksi.

Yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana 4 231 potilasta, jotka olivat saaneet Caelyx pegylated liposomal -valmistetta rintasyövän, munasarjasyövän, multippelin myelooman tai AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoitoon. Kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydämentykytystä, sydämen vajaatoimintaa, sydämenpysähdyksiä, oikean puolen haarakatkoksia ja pienentynyttä ejektiofraktiota raportoitiin melko harvoin, ja eteis-kammiokatkoksia, syanoosia ja johtumishäiriöitä raportoitiin harvoin.

Kuten muillakin DNA:ta vahingoittavilla antineoplastisilla aineilla, sekundaarisia akuutteja myeloosia leukemoita ja myelodysplasioita on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa doksorubisiinin kanssa. Siksi jokaisen doksorubisiinia saavan potilaan veriarvoja on seurattava.

Vaikkakin ekstravasaation aiheuttamaa paikallista nekroosia on raportoitu erittäin harvoin, Caelyx pegylated liposomal -valmistetta on pidettävä ärsyttävänä aineena. Eläinkokeet osoittavat, että doksorubisiinihydrokloridin annostelu liposomimuodossa vähentää ekstravasaatioon liittyvän vaurion mahdollisuutta. Jos merkkejä tai oireita ekstravasaatiosta ilmenee (esim. pistelyä, eryteemaa), infuusio tulee välittömästi keskeyttää ja aloittaa se uudelleen toiseen laskimoon. Ekstravasaatiokohdan hoito jääpussilla noin 30 minuutin ajan saattaa lievittää paikallisreaktiota. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle.

Aikaisempi sädehoidon aiheuttama ihoreaktio on harvoissa tapauksissa uusiutunut Caelyx pegylated liposomal -hoidon yhteydessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset on kuvattu taulukossa 9. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen	≥ 1/10
Yleinen	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen	≥ 1/10 000, < 1/1,000
Hyvin harvinainen	< 1/10 000, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset

Taulukko 9. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Hyvin harvinainen	Sekundaariset suun kasvaimet ¹
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Laskimotromboembolia, mukaan lukien thromboflebiitti, laskimotromboosi ja keuhkoembolia

Iho ja ihonalainen kudos	
Harvinainen	Likenoidi keratoosi
Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

¹ Sekundaarisia suun kasvaimia on raportoitu potilailla, jotka ovat altistuneet pitkäaikaisesti Caelyx pegylated liposomal -valmisteelle (hoito on kestänyt yli vuoden) tai jotka ovat saaneet yli 720 mg/m² kumulatiivisen annoksen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutti doksorubisiinihydrokloridin yliannostus pahentaa toksisia vaikutuksia, kuten mukosiittia, leukopeniaa ja trombosytopeniaa. Akuutista yliannoksesta kärsivän vaikeasti luuydinsuppressoidun potilaan hoito tapahtuu sairaalassa. Hoitoon kuuluu antibioottien käyttö, verihäviö- ja granulosityttitransfuusiot ja mukosiitin oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat (antrasykliinit ja vastaavat aineet), ATC-koodi: L01DB01.

Vaikutusmekanismi

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen vaikuttava aine on doksorubisiinihydrokloridi. Se on sytotoksinen antrasykliiniantibiootti, jota tuottaa *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Doksorubisiinin tarkkaa antituumorivaikutuksen mekanismia ei tunneta. Yleisesti oletetaan, että DNA-, RNA- ja proteiinisynteesin esto aiheuttaa suurimman osan sytotoksisista vaikutuksista. Tämä johtuu todennäköisesti antrasykliinin asettumisesta vierekäisten emäsparien väliin DNA:n kaksoiskierteessä ja siitä johtuvasta kaksoiskiirteen avautumisen estymisestä replikaation yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasi III:n satunnaistettu tutkimus Caelyx pegylated liposomal vs. doksorubisiini tehtiin 509:llä metastasoitunutta rintasyöpää sairastavalla potilaalla. Tutkimussuunnitelmassa määritetty tavoite osoittaa Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja doksorubisiinin yhdenvertaisuus (non-inferiority) saavutettiin. Taudin etenemisen pysähtymistä kuvaavan suureen PFS:n (progression-free survival) riskisuhde HR (hazard ratio) oli 1,00 (95 % CI =0,82–1,22). Hoidon riskisuhteen PFS, kun se mukautettiin ennustaviin muuttujiin, oli yhtäpitävä ITT-perusjoukon PFS:n kanssa.

Sydäntoksisuutta arvioiva perusanalyysi osoitti sydäntapahtuman kehittymisen vaaran kumulatiivisen antrasykliiniannoksen funktiona olevan Caelyx pegylated liposomal -valmisteella merkittävästi alhaisempi kuin doksorubisiinilla (HR=3,16, p < 0,001). Kun kumulatiiviset annokset olivat suurempia kuin 450 mg/m², Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ei havaittu sydänvaikutuksia.

Faasi III:n vertaileva tutkimus Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ja topotekaanilla tehtiin 474 potilaalla, joilla oli epiteliaalinen munasarjasyöpä ja joilla ensisijainen platinayhdisteeseen perustunut kemoterapiahoito oli epäonnistunut. Caelyx pegylated liposomal -potilailla kokonaiselossaoloajassa saavutettu hyöty (overall survival, OS) oli suurempi kuin topotekaanilla saaneilla potilailla; tätä kuvasi riskisuhde (HR) 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), p = 0,050. Yhden,

kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat Caelyx pegylated liposomal -valmisteella 56,3 %, 34,7 % ja 20,2 % sekä topotekaanilla vastaavasti 54,0 %, 23,6 % ja 13,2 %.

Platinasensitiivisten potilaiden alaryhmässä ero oli suurempi: riskisuhde HR oli 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat Caelyx pegylated liposomal -valmisteella 74,1 %, 51,2 % ja 28,4 % sekä topotekaanilla vastaavasti 66,2 %, 31,0 % ja 17,5 %.

Hoidot platinarefraktoristen potilaiden alaryhmässä olivat samanlaiset: riskisuhde HR oli 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat Caelyx pegylated liposomal -valmisteella 41,5 %, 21,1 % ja 13,8 % sekä topotekaanilla vastaavasti 43,2 %, 17,2 % ja 9,5 %.

646 potilaalla tehdyssä faasi III:n satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmä- ja monikeskustutkimuksessa verrattiin Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa pelkkään bortetsomibiin multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa ja joilla tauti ei edennyt antrasykliinihoidon aikana. Ensisijaisena päätepisteenä olleessa muuttujassa, ajassa taudin etenemiseen (TTP, time to progression), todettiin merkitsevä paraneminen potilailla, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkää bortetsomibia saaneisiin. Tämän osoitti riskin aleneminen (RR, risk reduction) 35 % (95 % CI: 21–47 %), $p < 0,0001$ (perustui 407 TTP-tapahtumaan). Mediaani TTP oli 6,9 kuukautta pelkkää bortetsomibia saaneilla potilailla ja 8,9 kuukautta Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Tutkimussuunnitelman mukainen välianalyysi (perustui 249 TTP-tapahtumaan) aiheutti tutkimuksen keskeyttämisen ennenaikaisesti tehon vuoksi. Tämä välianalyysi osoitti TTP:n riskin alenemaksi 45 % (95 % CI: 29–57 %), $p < 0,0001$. TTP:n mediaani oli 6,5 kuukautta pelkkää bortetsomibia saaneilla potilailla ja 9,3 kuukautta Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ja bortetsomibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla. Nämä tulokset, vaikka eivät olleetkaan täysiaikaisia, muodostivat tutkimussuunnitelmassa määritellyn loppuanalyysin. Seuranta-ajan (8,6 vuotta, mediaani) jälkeen tehty kokonaiselossaoloajan (OS) loppuanalyysi ei osoittanut kokonaiselossaoloajassa merkittäviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä. Bortetsomibimonoterapiaa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 30,8 kuukautta (95 % CI: 25,2–36,5 kuukautta), ja Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ja bortetsomibia yhdistelmähoitona saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 33,0 kuukautta (95 % CI: 28,9–37,1 kuukautta).

5.2 Farmakokinetiikka

Caelyx pegylated liposomal on doksorubisiinihydrokloridin pitkävaikutteinen pegyloitu liposomaalinen muoto. Pegyloidun liposomin pinnalle on istutettu hydrofiilisiä metoksipolyetyleeniglykolipolymeerijaksoja (MPEG). Nämä liposomipinnan lineaariset MPEG-ryhmät muodostavat suojaavan kerroksen, joka vähentää interaktioita lipidikaksoiskerroksen ja plasman komponenttien välillä. Tästä syystä Caelyx pegylated liposomal -valmisteen liposomit pysyvät kauemmin verenkierrossa. Pegyloidut liposomit ovat niin pieniä (keskimääräinen halkaisija noin 100 nm), että ne kulkeutuvat kokonaisina tuumorin vaurioituneen verisuonen seinämän läpi. Pegyloitujen liposomien on osoitettu penetroituvan verisuonista kudokseen ja kertyvän tuumoreihin hiirten C - 26 paksusuolisyövässä sekä transgeenisissä hiirissä, joilla on KS:n kaltaisia leesioita. Pegyloiduilla liposomeilla on myös heikosti läpäisevä lipidimatriksi sekä sisäinen vesiliukoinen puskurisysteemi, jotka yhdessä pitävät doksorubisiinihydrokloridin kapseloituna liposomiin niin kauan kuin ne ovat verenkierrossa.

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikka plasmassa poikkeaa merkittävästi kirjallisuudessa esitetystä tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin kinetiikasta. Pienimmillä annoksilla (10–20 mg/m²) Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikka on lineaarista. 10–60 mg/m² annosalueella Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikka ei ole lineaarista. Tavanomainen doksorubisiinihydrokloridi jakautuu laajasti kudoksiin

(jakaantumistilavuus 700–1100 l/m²) ja sillä on nopea puhdistuma (24–73 l/h/m²). Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokineettinen profiili sen sijaan osoittaa, että Caelyx pegylated liposomal pysyy etupäässä verenkierrossa ja doksorubisiinin puhdistuma verestä riippuu kantajaliposomista. Doksorubisiinin pääsee vaikuttamaan vasta, kun liposomit pääsevät kudokseen.

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen plasmapitoisuus ja AUC-arvot, jotka edustavat pääasiassa pegyloitua liposomaalista doksorubisiinihydrokloridia (sisältää 90–95 % mitatusta doksorubisiinista), ovat vastaavilla annoksilla merkittävästi korkeampia kuin tavanomaisilla doksorubisiinihydrokloridivalmisteilla.

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei tule käyttää vaihdellen toisentyyppisten doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden muotojen kanssa.

Populaatiofarmakokinetiikka

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa tutkittiin 120 potilaalla 10:stä eri kliinisestä tutkimuksesta käyttäen populaatiofarmakokineettistä lähestymistapaa. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa 10–60 mg/m² annosalueella kuvasi parhaiten kaksiosainen ei-lineaarinen malli, jossa 0-kertaluokan vaihetta seuraa Michaelis-Mentenin eliminaatio. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,030 l/h/m² (vaihteluväli 0,008–0,152 l/h/m²) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 1,93 l/m² (vaihteluväli 0,96–3,85 l/m²) vastaten plasman tilavuutta. Näennäinen puoliintumisaika vaihteli välillä 24–231 tuntia, keskiarvo 73,9 tuntia.

Rintasyöpäpotilaat

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikka määritettiin 18 rintasyöpäpotilaalla ja se oli samanlainen kuin suuressa 120:n eri syöpiä sairastavien potilaiden populaatiossa määritetty. Sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,016 l/h/m² (vaihteluväli 0,008–0,027 l/h/m²) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 1,46 l/m² (vaihteluväli 1,10–1,64 l/m²). Näennäisen puoliintumisaikan keskiarvo oli 71,5 tuntia (vaihteluväli 45,2–98,5 tuntia).

Munasarjasyöpäpotilaat

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikka määritettiin 11 munasarjasyöpäpotilaalla ja se oli samanlainen kuin suuressa 120:n eri syöpiä sairastavien potilaiden populaatiossa määritetty. Sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,021 l/h/m² (vaihteluväli 0,009–0,041 l/h/m²) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo 1,95 l/m² (vaihteluväli 1,67–2,40 l/m²). Näennäisen puoliintumisaikan keskiarvo oli 75,0 tuntia (vaihteluväli 36,1–125 tuntia).

AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavat potilaat

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa plasmassa tutkittiin 23 KS-potilaalla, jotka saivat 20 mg/m² -kerta-annoksia 30 minuutin infuusiona. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokineettiset muuttujat (pääasiassa pegyloitu liposomaalinen doksorubisiinihydrokloridi ja vapaa doksorubisiinihydrokloridi matalina pitoisuuksina) 20 mg/m² annosten jälkeen on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10. Farmakokineettiset muuttujat Caelyx pegylated liposomal -hoitoa saaneilla AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla

	Keskiarvo ± SE
Muuttuja	20 mg/m ² (n=23)
Plasman huippupitoisuus* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmapuhdistuma (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Jakaantumistilavuus (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml · h)	590 ± 58,7
λ ₁ puoliintumisaikat (h)	5,2 ± 1,4
λ ₂ puoliintumisaikat (h)	55,0 ± 4,8

* Mitattu 30 minuutin infuusion lopussa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa Caelyx pegylated liposomal -valmisteen toksisuusprofiili toistetuilla annoksilla on hyvin samankaltainen kuin ihmisillä, jotka saavat pitkäaikaista tavanomaista doksorubisiinihydrokloridihoitoa infuusioina. Caelyx pegylated liposomal -valmisteessa pegyloituihin liposomeihin kapseloitu doksorubisiinihydrokloridi muuttaa vaikutusten voimakkuutta seuraavasti.

Kardiotoksisuus

Tutkimukset kaniineilla ovat osoittaneet, että kardiotoksisuus on Caelyx pegylated liposomal -valmisteella vähäisempää kuin tavanomaisilla doksorubisiinihydrokloridivalmisteilla.

Ihotoksisuus

Eläinkokeissa Caelyx pegylated liposomal -valmisteen toistetut annokset kliinistä käyttöä vastaavilla annoksilla aiheuttivat rotille ja koirille vaikeita ihotulehduksia ja haavaumia. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa näiden leesioiden esiintyvyys ja vaikeusaste pienenevät, kun annosta vähennettiin ja annosvälejä pidennettiin. Samantapaisia kämmenten ja jalkapohjien punoittavia, laikukkaita iholeesioita on kuvattu potilailla, jotka saivat Caelyx pegylated liposomal -valmistetta pitkäaikaisesti laskimonsisäisinä infuusioina (ks. kohta 4.8).

Anafylaktinen vaikutus

Annettaessa lumelääkkeenä pegyloituja liposomeja toistettuina annoksina koirille, ne aiheuttivat akuuttia hypotensiota, limakalvojen kalpeutta, syljen eritystä, oksentamista sekä ajoittaista yliaktiivisuutta ja sitä seuraavaa aktiivisuuden vähenemistä ja letargiaa. Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ja tavanomaisella doksorubisiinilla hoidetuissa koirissa huomattiin vastaava, mutta vähäisempi vaikutus.

Edeltävä antihistamiinihoito vähensi hypotensiota. Vaikutukset eivät kuitenkaan olleet hengenvaarallisia, ja koirat toipuivat nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Paikallinen toksisuus

Ihonalaiset siedettävyysskokeet osoittavat, että Caelyx pegylated liposomal -valmiste aiheuttaa mahdollisen ekstrasitaation jälkeen vähemmän paikallista ärsytystä tai kudოსvaurioita kuin tavanomainen doksorubisiinihydrokloridi.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tutkimuksia Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ei ole tehty. Doksorubisiinihydrokloridi, Caelyx pegylated liposomal -valmisteen vaikuttava aine, on mutageeninen ja karsinogeeninen. Pegyloidut liposomit eivät ole mutageenisia eivätkä genotoksisia.

Vaikutukset lisääntymiskykyyn

Caelyx pegylated liposomal -valmiste aiheutti 36 mg/kg kerta-annoksella hiirille munasarjojen ja kivesten atrofiaa, jonka vaikeusaste vaihteli lievästä kohtalaiseen. Toistetut $\geq 0,25$ mg/kg/vrk -annokset aiheuttivat kivesten painon alenemista ja hypospermiaa rotilla. Siementiehyiden diffuusioita degeneraatiota ja merkittävää siittiötuotannon vähenemistä havaittiin koirissa, joille annettiin 1 mg/kg/vrk toistettuina annoksina (ks. kohta 4.6).

Munuaistoksisuus

Tutkimus on osoittanut, että yksittäinen laskimoon annettu Caelyx pegylated liposomal -annos, joka on yli kaksinkertainen hoitoannokseen verrattuna, aiheuttaa munuaistoksisuutta apinoissa. Munuaistoksisuutta on havaittu jopa pienemmälläkin doksorubisiinihydrokloridin kerta-annoksilla rotissa ja kaniineissa. Koska Caelyx pegylated liposomal -valmisteen markkinoillaolon aikaiset turvallisuustiedot ihmisellä eivät viittaa merkittävään munuaistoksisuuden vaaraan, näillä apinoilla tehdyillä löydöksillä ei mahdollisesti ole merkitystä arvioitaessa riskiä ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

α -(2-[1,2-distearoyyli-*sn*-glysero(3)fosfo-oksi]etylikarbamoyyli)- ω -metoksipoly(oksietyleeni)-40 natriumsuola (MPEG-DSPE)
täysin hydrattu soijafosfatidylikoliini (HSPC)
kolesteroli
ammoniumsulfaatti
sakkarooosi
histidiini
injektionesteisiin käytettävä vesi
kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

20 kuukautta.

Laimentamisen jälkeen:

- Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2°C – 8°C:ssa.
- Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2°C – 8°C:ssa.
- Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo, tyyppi I lasia, jossa silikonoitu harmaa bromobutyylitulppa ja alumiinisuljin. Pullosta saatava määrä on 10 ml (20 mg) tai 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta on saatavilla yksittäispakkauksena ja kymmenen injektiopullon pakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä liuosta, jossa on merkkejä saostumisesta tai vastaavasta.

Caelyx pegylated liposomal -liuoksen käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttö on tarpeen. Jos Caelyx pegylated liposomal -valmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, pese alueet välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta tulee

käsitellä ja se tulee hävittää vastaavalla tavalla kuin muut syöpälääkkeet paikallisten vaatimusten mukaan.

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen määrä riippuu suositellusta annoksesta ja potilaan kehon pinta-alasta. Ota tarvittava määrä Caelyx pegylated liposomal -valmistetta steriiliin ruiskuun. Työskentele aseptisesti, sillä Caelyx pegylated liposomal -valmiste ei sisällä säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineita. Sopiva määrä Caelyx pegylated liposomal -infuusiokonsentraattia on laimennettava 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteeseen ennen infuusiota. Jos annos on alle 90 mg, laimenna Caelyx pegylated liposomal -valmiste 250 ml:aan, ja jos annos on vähintään 90 mg, laimenna Caelyx pegylated liposomal -valmiste 500 ml:aan. Liuos voidaan antaa 60 tai 90 minuutin infuusiona kuten kohdassa 4.2 esitetään.

Muiden laimennusliuosten kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen käyttö, tai bakteriostaattiset aineet, kuten bentsyylialkoholi, voivat aiheuttaa valmisteessa saostumista.

On suositeltavaa, että Caelyx pegylated liposomal -infuusioletku yhdistetään 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuhaaraan. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Älä käytä laskimolinjassa suodatinta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.6.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL -VALMISTEEN KOTELO 20 mg/10 ml –
1 injektiopullo**
**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL -VALMISTEEN KOTELO 20 mg/10 ml –
10 injektiopulloa**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
doxorubicin. hydrochlorid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra Caelyx pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg doksorubisiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: α -(2-[1,2-distearoyyli-*sn*-glysero(3)fosfo-oksi]etyylikarbamoyyli)- ω -metoksipoly(oksietyleeni)-40 natriumsuola, täysin hydrattu soijafosfatidylikoliini, kolesteroli, ammoniumsulfaatti, sakkaroosi, histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo
10 injektiopulloa
20 mg/10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridimuotojen kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sytostaatti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/011/001 (1 injektiopullo)
EU/1/96/011/002 (10 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL -VALMISTEEN KOTELO 50 mg/25 ml –

1 injektiopullo

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL -VALMISTEEN KOTELO 50 mg/25 ml –

10 injektiopulloa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
doxorubicin. hydrochlorid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra Caelyx pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg dokсорubisiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: α -(2-[1,2-distearoyyli-*sn*-glysero(3)fosfo-oksi]etyylikarbamoyyli)- ω -metoksipoly(oksietyleeni)-40 natriumsuola, täysin hydrattu soijafosfatidylikoliini, kolesteroli, ammoniumsulfaatti, sakkaroosi, histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo

10 injektiopulloa

50 mg/25 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä vaihdellen muiden dokсорubisiinihydrokloridimuotojen kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sytostaatti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/011/003 (1 injektiopullo)
EU/1/96/011/004 (10 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL -VALMISTEEN NIMILIPPU – 20 mg/10 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steriili konsentraatti
doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/10 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL -VALMISTEEN NIMILIPPU – 50 mg/25 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steriili konsentraatti
doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/25 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten Doksorubisiinihydrokloridi (doxorubicin. hydrochlorid.)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Caelyx pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Caelyx pegylated liposomal -valmistetta
3. Miten Caelyx pegylated liposomal -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Caelyx pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään

Caelyx pegylated liposomal on kasvainten hoitoon käytettävä valmiste.

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta käytetään rintasyövän hoitoon potilaille, joilla on sydänongelmien vaara. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös munasarjasyövän hoitoon. Se tappaa syöpäsoluja, pienentää kasvaimen kokoa, hidastaa kasvaimen kasvua ja pidentää elossaoloaika.

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös yhdessä toisen lääkkeen, bortetsomibin, kanssa multippelin myelooman, erään verisyövän, hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös lievittämään Kaposin sarkooman oireita. Lääkkeen toivottuihin vaikutuksiin kuuluvat mm. kasvainten oheneminen, vaaleneminen ja jopa kutistuminen. Myös muut Kaposin sarkooman oireet, kuten kasvainta ympäröivä turvotus, saattavat lieventyä tai kadota kokonaan.

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen sisältämä lääkeaine pystyy tappamaan syöpäsoluja valikoivasti. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen sisältämä doksorubisiinihydrokloridi on pakattu pieneenpieniin rasvapallosiin, joita kutsutaan pegyloiduiksi liposomeiksi. Niiden avulla lääke saadaan kulkeutumaan verenkierrosta syöpäkudokseen paremmin kuin normaaliin kudokseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Caelyx pegylated liposomal -valmistetta

Älä käytä Caelyx pegylated liposomal -valmistetta

- jos olet allerginen doksorubisiinihydrokloridille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille

- jos saat hoitoa sydän- tai maksasairauteen
- jos sairastat diabetesta, sillä Caelyx pegylated liposomal -valmiste sisältää sokeria. Tällöin muutokset diabeteksesi hoidossa saattavat olla tarpeen.
- jos sinulla on Kaposin sarkooma ja pernasi on poistettu
- jos huomaat suussasi haavaumia, värimuutoksia tai epämukavia tuntemuksia.

Lapset ja nuoret

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää lasten ja nuorten hoitoon, koska lääkkeen vaikutuksia tähän potilasryhmään/ikäryhmään ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Caelyx pegylated liposomal

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt
- muista, sekä aikaisemmista että nykyisistä syöpälääkkeistäsi. Erityisesti on huomattava sellaiset hoidot, jotka alentavat valkosolujen määrää, sillä tällöin valkosolujen määrä saattaa entisestään laskea. Jos olet epävarma saamistasi lääkkeitä tai sairauksista, joita sinulla on ollut, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Koska Caelyx pegylated liposomal -valmisteen aktiivinen aineosa, doksorubisiinihydrokloridi, saattaa olla vahingollinen sikiölle, on tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos luulet olevasi raskaana. Sinun tulee välttää raskautta, kun sinua tai partneriasi hoidetaan Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ja vielä 6 kuukauden ajan hoidon loputtua.

Koska doksorubisiinihydrokloridi saattaa olla vahingollinen imeväiselle, imetys tulee lopettaa ennen Caelyx pegylated liposomal -hoidon aloittamista. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat, että HIV-infektioituneet naiset eivät missään tilanteissa imettäisi lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n siirtyminen lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi tai uniseksi Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana.

Caelyx pegylated liposomal -valmiste sisältää soijaöljyä ja natriumia

Caelyx pegylated liposomal sisältää soijaöljyä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

Caelyx pegylated liposomal sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Caelyx pegylated liposomal -valmistetta käytetään

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen valmistemuoto on ainutlaatuinen eikä sitä tule käyttää vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden kanssa.

Miten paljon Caelyx pegylated liposomal -valmistetta annetaan

Jos sinua hoidetaan rintasyövän tai munasarjasyövän takia, Caelyx pegylated liposomal -annos on 50 mg neliömetrille laskettuna kehosi pinta-alasta (pituutesi ja painosi mukaan). Annos annetaan joka neljäs viikko niin kauan kuin tauti ei etene ja siedät hoidon.

Jos sinua hoidetaan multipppelin myelooman takia ja olet jo saanut aiemmin vähintään yhtä hoitoa, Caelyx pegylated liposomal -annos on 30 mg neliömetrille laskettuna kehosi pinta-alasta (pituutesi ja painosi mukaan) tunnin kestoisena infuusiona laskimoon 3 viikon pituisen bortetsomibi-hoitojakson 4. päivänä heti bortetsomibi-infuusion jälkeen. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin saat tyydyttävän vasteen ja siedät hoidon.

Jos sinua hoidetaan Kaposin sarkooman vuoksi, Caelyx pegylated liposomal -annos on 20 mg neliömetrille laskettuna kehosi pinta-alasta (pituutesi ja painosi mukaan). Saat infuusion joka toinen tai kolmas viikko 2–3 kuukauden ajan ja sen jälkeen niin usein kun on tarpeen voitisi kohentumisen (hoitovasteen) ylläpitämiseksi.

Miten Caelyx pegylated liposomal -valmistetta annetaan

Lääkäri antaa sinulle Caelyx pegylated liposomal -valmistetta tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Annoksesta ja käyttöaiheesta riippuen tähän kuluu aikaa 30 minuutista yli tuntiin (90 minuuttiin).

Jos käytät enemmän Caelyx pegylated liposomal -valmistetta kuin sinun pitäisi

Äkillinen doksorubiinihydrokloridin yliannostus pahentaa haittavaikutuksia, kuten suun haavaumia, tai alentaa valkosolujen ja verihiutaleiden määrää. Hoitoon kuuluu antibioottien käyttö, verihiutaleiden siirrot, valkosolujen tuotantoa stimuloivien tekijöiden käyttö sekä suun haavaumien oireenmukainen hoito.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Caelyx pegylated liposomal -infuusion aikana saattaa ilmetä seuraavia oireita: kasvojen punoitusta, hengästyneisyyttä, päänsärkyä, vilunväristyksiä, selkäsärkyä, puristavaa tunnetta rinnassa ja/tai kurkussa, kurkkukipua, verenpaineen laskua tai kohoamista, sydämen nopealyöntisyyttä, kasvojen turvotusta, kuumetta, huimausta, pahoinvointia, ruuansulatushäiriöitä, kutinaa, ihottumaa ja hikoilua. Erittäin harvinaisina tapauksina on ilmennyt kouristuskohtauksia. Injektiokohdassa saattaa myös tuntua ihon pistelyä tai turvotusta. Jos tunnet pistelyä tai kipua Caelyx pegylated liposomal -tiputuksen aikana, kerro siitä välittömästi lääkärillesi.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos:

- käsiesi tai jalkojesi iho tulee araksi ja punoittavaksi
- saat kivuliasta punoitusta iholle ja/tai rakkuloita keholle tai suuhun
- saat sydänoireita
- suuhusi tulee haavoja
- kuumeesi nousee tai ilmaantuu muita infektion merkkejä
- hengästyit äkillisesti tai tunnet pistävää rintakipua, joka saattaa pahentua syvään hengittämisen tai yskimisen yhteydessä
- tunnet turvotusta, lämmöntunnetta tai aristusta säären pehmytkudoksissa, joskus myös kipua, joka pahenee seistessä tai kävellessä.

Muut haittavaikutukset

Infusioiden väliaikoina saattaa ilmetä seuraavia oireita:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- kämmenten ja jalkapohjien punoitus, turvotus ja haavaumat. Nämä ovat usein esiintyviä ja toisinaan vaikeita haittavaikutuksia. Vaikeina haittoina ne saattavat haitata tiettyjä päivittäisiä toimia. Ne saattavat kestää jopa 4 viikkoa tai pidempään ennen täydellistä paranemista. Lääkäri

saattaa lykätä seuraavan hoidon aloitusta ja/tai pienentää annosta (ks. Toimenpiteet käsi- jalkaoireyhtymän ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi, alla).

- kipu tai haavaumat suussa tai kurkussa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, ruokahalun väheneminen, painon aleneminen
- valkosolujen määrän väheneminen, joka saattaa lisätä infektioriskiä. Anemia (punasolujen määrän väheneminen) saattaa aiheuttaa väsymystä ja verihiutaleiden määrän väheneminen voi lisätä verenvuotoriskiä. Alhainen valkosolujen määrä saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa vaikean tulehduksen. Koska verisoluissa saattaa tapahtua muutoksia, verikokeita otetaan säännöllisesti. AIDS-KS-potilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen mukaan, jossa verrattiin Caelyx pegylated liposomal -valmistetta muihin hoitoihin (bleomysiini/vinkristiini), joidenkin infektioiden todennäköisyys saattaa olla suurempi Caelyx pegylated liposomal -valmisteella. Toisin kuin AIDS-KS-potilailla saadut kokemukset osoittivat, verrattaessa Caelyx pegylated liposomal -valmistetta munasarjasyövän hoidossa käytettävään tavanomaiseen hoitoon (topotekaani), Caelyx pegylated liposomal -potilailla infektioiden mahdollisuus oli huomattavasti alhaisempi. Alhaisten veriarvojen ja infektioiden mahdollisuus oli vähäinen myös rintasyöpätutkimuksissa. Jotkut mainituista vaikutuksista saattavat johtua sairaudestasi eivätkä Caelyx pegylated liposomal -valmisteesta.
- väsymyksen tunne, heikkous, pistelyn tunne tai kipu käsissä ja jalkaterissä
- hiusten lähteminen.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- vatsakivut
- suun sammas (sieni-infektio suussa), haavaumat nenässä, nenäverenvuoto, yskänrokko ja kielen tulehdus
- maksan toimintaa mittaavien kokeiden laboratorioarvot voivat suurentua tai pienentyä Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana
- uneliaisuus, huimaus, pyörtyminen, luukipu, rintakipu, poikkeava lihasjännitys, lihaskipu, suonenveto tai turvotus jaloissa, yleinen turvotus, verkkokalvon (valoa havaitseva kalvo silmässä) tulehdus, silmien vuotaminen, näön sumentuminen, pistelyn tunne tai kipu käsissä ja jalkaterissä
- karvojen juuritoppien tulehdus, ihon hilseily, ihon tulehdus tai ihottuma, ihon epänormaali pigmentaatio (ihon värimuutos) ja kynsisairaus
- sydänoireet, esim. epäsäännöllinen syke, laajentuneet verisuonet
- kuume, lämmön nousu tai muut infektio-oireet, jotka saattavat johtua sairaudestasi
- hengityselinten oireet, esim. hengitysvaikeudet tai yskä, jotka saattavat johtua sairauteesi liittyvistä infektioista
- elimistön kuivuminen (dehydraatio), huomattava painon lasku ja lihaskato, veren alhainen kalsium-, magnesium-, kalium- tai natriumpitoisuus, veren korkea kaliumpitoisuus
- ruokatorven tulehdus, mahan limakalvon tulehdus, nielemisvaikeudet, suun kuivuminen, ilmavaivat, ientulehdus (gingiviitti), makuaistin muutos
- emätintulehdus
- virtsaamiskipu
- jos sinulla on aikaisemmin ollut iho-oireita, esim. kipuja, punoitusta ja ihon kuivumista sädehoidon aikana, näitä oireita saattaa ilmetä myös Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana
- Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmäkäytössä saattaa ilmetä nivelkipua, vähentynyttä tai muuttunutta tuntoaistimusta, sarveiskalvon tulehdusta, silmän punoitusta ja kivespussin punoitusta.

Kun käytetään pelkästään Caelyx pegylated liposomal -valmistetta, jotkut näistä vaikutuksista ovat vähemmän todennäköisiä ja joitain ei ole esiintynyt ollenkaan.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- sekavuus
- verisuonien tulehtuminen ja veritulppien muodostuminen, joka voi estää veren pääsyä keuhkoihin ja aiheuttaa hengitysvaikeuksia, rintakipua ja sydämentykytystä

- sydämen rytmihäiriö, sydämen syke tuntuu nopealta tai epätasaiselta (sydämentykytys), sydämen vajaatoiminta, josta aiheutuu hengenahdistusta ja voi aiheutua säärtien turvotusta, sydänpysähdys.

Harvinaiset hättävähäikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)

- ihon ja limakalvojen sinerrys veren happivajeen vuoksi
- ihon paksuuntumislaukut.

Hyvin harvinaiset hättävähäikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10 000:sta)

- vakavia ihoreaktioita, kuten ihon laaja-alaista kuoriutumista, rakkuloita sekä limakalvojen haavaumia (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- suusyöpä voi ilmetä, jos Caelyx pegylated liposomal -hoito jatkuu pitkään (yli vuoden).

Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävähäikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävähäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähäikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Toimenpiteitä käsi-jalkaoireyhtymän ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi ovat mm.:

- käsien ja/tai jalkojen liottaminen kylmää vettä sisältävässä vadissa aina kun mahdollista (esim. katsoessasi televisiota, lukiessasi tai kuunnellessasi radiota)
- käsien ja jalkojen pitäminen paljaina (ilman käsineitä, sukkia, jne.)
- viileässä pysyttelemine
- kuumina päivinä viileiden kylpyjen ottaminen
- sellaisen rankan liikunnan välttäminen, joka voisi aiheuttaa jalkavamman (esim. juokseminen)
- ihon hyvin kuumalle vedelle altistumisen (esim. kylpy, sauna) välttäminen
- tyköistuvien jalkineiden tai korkeakantaisten kenkien välttäminen.

Pyridoksiini (B6-vitamiini):

- B6-vitamiinia on saatavilla ilman reseptiä.
- Ota 50–150 mg päivittäin heti ensimmäisten punoitus- tai pistelyoireiden ilmaannuttua.

5. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2°C–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2°C–8°C:ssa. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat merkkejä saostumisesta tai muista hiukkasista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Caelyx pegylated liposomal -valmiste sisältää

- Vaikuttava aine on dokсорubisiinihydrokloridi. Yksi millilitra Caelyx pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg dokсорubisiinihydrokloridia pegyloituna liposomaalisena muotona.
- Muut aineet ovat α -(2-[1,2-distearoyyli-*sn*-glysero(3)fosfo-oksi]etyylikarbamoyyli)- ω -metoksipoly(oksietyleeni)-40 natriumsuola (MPEG-DSPE), täysin hydrattu soijafosfatidyylikoliini (HSPC), kolesteroli, ammoniumsulfaatti, sakkaroosi, histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön). Ks. kohta 2.

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten: pullosta saatava määrä on 10 ml (20 mg) tai 25 ml (50 mg).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Infuusioliuos on steriili, läpikuultava ja punainen. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta on saatavilla yhden sekä kymmenen injektiopullon pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
P-2740-262 Porto Salvo
Tel: +351 214 368 600

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille (ks. kohta 3):

Caelyx pegylated liposomal -liuoksen käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttö on tarpeen. Jos Caelyx pegylated liposomal -valmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, pese alueet välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta tulee käsitellä ja se tulee hävittää vastaavalla tavalla kuin muut syöpälääkkeet paikallisten vaatimusten mukaan.

Caelyx pegylated liposomal -valmisteen määrä riippuu suositellusta annoksesta ja potilaan kehon pinta-alasta. Ota tarvittava määrä Caelyx pegylated liposomal -valmistetta steriiliin ruiskuun. Työskentele aseptisesti, sillä Caelyx pegylated liposomal ei sisällä säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineita. Sopiva määrä Caelyx pegylated liposomal -infuusiokonsentraattia on laimennettava 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteeseen ennen infuusiota. Jos annos on alle 90 mg, laimenna Caelyx pegylated liposomal -valmiste 250 ml:aan, ja jos annos on vähintään 90 mg, laimenna Caelyx pegylated liposomal -valmiste 500 ml:aan.

Jotta infuusioreaktioiden vaara olisi mahdollisimman pieni, aloitusannos annetaan enintään 1 mg/minuutti nopeudella. Jos tällöin ei ole havaittavissa infuusioreaktiota, seuraavat Caelyx pegylated liposomal -annokset voidaan antaa 60 minuutin infuusiona.

Rintasyövän tutkimusohjelmassa sallittiin seuraavanlainen infuusion muuttaminen niille potilaille, joille ilmaantui infuusioreaktio: 5 % kokonaisannoksesta annettiin hitaana infuusiona ensimmäisten 15 minuutin aikana. Jos potilas sietä tämän ilman reaktioita, infuusionopeus kaksinkertaistettiin seuraavan 15 minuutin ajaksi. Jos potilas edelleen sietä tämän, loput infuusiosta annettiin seuraavan tunnin aikana, jolloin infuusion kokonaiskesto oli 90 minuuttia.

Jos potilaalle ilmaantuu varhaisia infuusioreaktion oireita tai merkkejä, infuusio keskeytetään välittömästi, annetaan asianmukainen esilääkitys (antihistamiini ja/tai lyhytvaikutteinen kortikosteroidi) ja infuusio käynnistetään uudelleen hitaammalla nopeudella.

Muiden laimennusliuosten kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen käyttö tai bakteriostaattiset aineet, kuten bentsyylialkoholi, voivat aiheuttaa valmisteessa saostumista.

On suositeltavaa, että Caelyx pegylated liposomal -infuusioletku yhdistetään 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuhaaraan. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Älä käytä laskimolinjassa suodatinta.