

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 -valmisteeissa 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 soijafosfatidylikoliinia (soijapavuista), ks. kohta 4.3.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Steriili, läpikuultava, punainen dispersio.

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 -valmisteeilla on ainutlaatuiset farmakokineettiset ominaisuudet eikä sitä tule käyttää vaihdellen toisentyypisten dokсорubisiinihydrokloridivalmisteiden 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 erytrodysestesia (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 kliinisisissä tutkimuksissa rinta- tai munasarjasyövän 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 kliinisisissä tutkimuksissa ainoastaan rinta- tai munasarjasyöpäpotilaiden hoidossa käytettyä annoksen muuttamista. Annoksen muuttaminen AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla on esitetty taulukon 4 jälkeen. .

Taulukko 1. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia

Haittavaikutuksen aste nykyisen arvion mukaan	Viikkoa edellisen Caelyx pegylated liposomal -annoksen jälkeen		
	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)	Odot vielä yksi viikko	Odot 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)	Odot vielä yksi viikko	Odot vielä yksi viikko	Lopeta hoito
Luokka 4 (leviävä tai paikallinen prosessi, joka aiheuttaa infektiokomplikaatioita, tai potilas on vuoteenomana tai sairaalahoitossa)	Odot vielä yksi viikko	Odot 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)	Odot vielä yksi viikko	Odot 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)	Odot vielä yksi viikko	Odot vielä yksi viikko	Lopeta hoito

Luokka 4 (tarvitaan parenteraalista tai enteraalista tukihoidoa)	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 valmisteyhteenvedo.
--	--------------------------	---

*lisätietoja bortetsomibin annostuksesta ja annoksen muuttamisesta, katso bortetsomibin valmisteyhteenvedo

Caelyx pegylated liposomal -hoitoa saavilla AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla hematologinen toksisuus saattaa vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tai hoidon siirtämistä myöhempään ajankohtaan. Caelyx pegylated liposomal -hoito tulee väliaikaisesti lopettaa potilailla, joiden absoluuttinen neutrofiilimäärä on $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ($< 1 \times 10^9/\text{l}$) ja/tai verihiutalemäärä on $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ($< 50 \times 10^9/\text{l}$). G-CSF (tai GM-CSF) -kasvutekijää voidaan antaa seuraavissa sykleissä samanaikaisena tukihoitona verenkuvamuutoksiin, kun neutrofiilimäärä on $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ($< 1 \times 10^9/\text{l}$).

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.

Läkkäät

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 dispersiona. On suositeltavaa, että Caelyx pegylated liposomal -infuusioletku yhdistetään 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuhaaraan lisälaimennuksen aikaansaamiseksi sekä tromboosi- ja ekstravasatiovaaran 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 infuusioina.

Niille potilaille, joille ilmaantuu infuusioreaktio, infuusion antamista tulisi muuttaa seuraavasti: 5 % kokonaisannoksesta annetaan hitaana infuusiona 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 infuusiona 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 sydänlihاسبiopsiaa, jolla varmimmin voidaan todeta antrasykliinin aiheuttama sydänlihaskvaurio.

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/m².

Yllämainitut sydämen toiminnan seurantamenetelmät antrasykliinihoidon aikana tulee ottaa käyttöön seuraavassa järjestyksessä: EKG, vasemman kammion ejektiofraktion mittaaminen, sydänlihاسبiopsia. Jos testien tulokset viittaavat Caelyx pegylated liposomal -valmisteen käyttöön liittyvään sydänvaurioon, hoidon jatkamisen hyödyllisyys on huolellisesti arvioitava suhteessa sydänlihaskvaurion 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 kongestiivista 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/antrakioneilla 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 munasarjasyövän 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 topotekaaniiryhmässä. 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 hättävähaittavaikutus (ks. kohta 4.8). Luuydinsuppressioriskin vuoksi verenkuvan tulee tarkistaa useasti Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana ja vähintään ennen jokaista Caelyx pegylated liposomal -annosta.

Jatkuva vaikea luuydinsuppressio saattaa johtaa superinfektiin 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 myeloidisia 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 suusyöpä 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, urtikariatyyppinen 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. Oireet häviävät yleensä keskeyttämällä infuusio väliaikaisesti, eikä muuta lääkitystä tarvita. Näiden oireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. antihistamiineja, kostikosteroideja, adrenaliinia ja antikonvulsantteja) 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).

Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE)

Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesialle tyypillistä ovat kivuliaat ja punoittavat makulaariset iho-oireet. Mikäli potilaalle ilmaantuu tällaisia oireita, ilmenevät ne yleensä kahden tai kolmen hoitosyklin jälkeen. Oireet häviävät tavallisesti 1–2 viikossa, mutta joissakin tapauksissa niiden täydelliseen häviämiseen voi kulua 4 viikkoa tai pidempään. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesian hoitona ja estohoitona on käytetty pyridoksiinia 50–150 mg päiväannostuksella sekä kortikosteroideja. Näitä hoitoja ei kuitenkaan ole tutkittu vaiheen III tutkimuksissa. Muita tapoja estää ja hoitaa kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa ovat käsien ja jalkojen pitäminen viileinä viileän veden avulla (liottaminen, kylvyt tai uiminen), liiallisen lämmön tai kuumen veden välttäminen ja jalkoihin ja käsiin kohdistuvan paineen välttäminen (ei puristavia sukkia, käsineitä tai kenkiä). Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia näyttää liittyvän pääasiassa hoitoaikatauluun, joten oireyhtymää voidaan vähentää pidentämällä hoidon antoväliä 1–2 viikkoa (ks. kohta 4.2). Reaktio voi kuitenkin olla joillakin potilailla vaikea-asteinen ja invalidisoiva ja vaatia hoidon keskeyttämisen (ks. kohta 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavilla potilailla on todettu interstitiaalista keuhkosairautta (ILD), joka voi alkaa äkillisesti. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt (ks. kohta 4.8). Jos potilailla esiintyy hengitystieoireiden kuten hengenahdistuksen tai kuivan yskän pahenemista tai kuumetta, Caelyx pegylated liposomal -hoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava viipymättä. Jos interstitiaalinen keuhkosairaus varmistuu, Caelyx pegylated liposomal -hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

Ekstravasaatio

Vaikka ekstravasaation jälkeistä paikallista nekroosia on raportoitu hyvin harvoin, Caelyx pegylated liposomal -valmisteen katsotaan ärsyttävän kudoksia. Eläinkokeet osoittavat, että doksorubisiinihydrokloridin liposomaalisen koostumuksen käyttö vähentää ekstravasaatiovamman todennäköisyyttä. Jos ekstravasaation oireita tai löydöksiä (esim. pistely, punoitus) ilmaantuu, lopeta infuusion anto heti ja aloita infuusio toiseen laskimoon. Ekstravasaatiokohtaan voidaan laittaa jäitä noin 30 minuutin ajaksi paikallisen reaktion lievittämiseksi. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle.

Diabeetikpotilaat

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

Apuaineet

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

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 / ehkäisy miehillä ja naisilla

Doksorubisiinihydrokloridin genotoksisen potentiaalin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana sekä 8 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttää lapsen siirtämistä Caelyx pegylated liposomal -hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Caelyx pegylated liposomal -valmiste ihmisen rintamaitoon. 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 koneidenkäyttökykyyn

Caelyx pegylated liposomal -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 haittavaikutukset ($\geq 20\%$) olivat neutropenia, pahoinvointi, leukopenia, anemia ja väsymys.

Vaikea-asteisia haittavaikutuksia (luokan 3/4 haittavaikutuksia, joita esiintyi $\geq 2\%$:lla potilaista) olivat neutropenia, kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesesia, leukopenia, lymfopenia, anemia, trombositopenia, stomatiitti, väsymys, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, kuume, hengenahdistus ja keuhkokuume. Harvemmin raportoituja vaikea-asteisia haittavaikutuksia olivat *Pneumocystis jirovecii*

-keuhkokuume, vatsakipu, sytomegalovirusinfektio, mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti, astenia, sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia, tromboflebiitti, laskimotromboosi, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 esitetään tiivistelmä haittavaikutuksista, joita esiintyi Caelyx pegylated liposomal -valmistetta saaneilla 4 231 potilaalla, jotka saivat valmistetta rintasyövän, munasarjasyövän, multipppelin myelooman tai AIDSiin liittyvän KS:n hoitoon. Myös valmisteen markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset mainitaan, ja ne on merkitty ”b”. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Oleelliset haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Haittavaikutukset Caelyx pegylated liposomal -hoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmä -luokka	Esiintyvyys, kaikki vaikeusasteet	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Sepsis
		Keuhkokuume
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume
		Sytomegalovirusinfektio, mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti
		<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin infektiot
		Kandidiaasi
		Vyöruusu (<i>Herpes zoster</i>)
		Virtsatieinfektio
		Infektio
		Ylähengitysteiden infektiot
		Samma
		Folikuliitti
		Nielutulehdus
	Nenänielun tulehdus	
	Melko harvinainen	Yskänrokko (<i>Herpes simplex</i>)
Sieni-infektio		
Harvinainen	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , stafylokokit, toksoplasma, tuberkuloosi) ^a	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Akuutti myeloinen leukemia ^b
		Myelodysplastinen oireyhtymä ^b
		Suun kasvain ^b
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia
		Neutropenia
		Lymfopenia
		Anemia (mukaan lukien hypokrominen anemia)
	Yleinen	Trombosytopenia
		Kuumeinen neutropenia
	Melko harvinainen	Pansytopenia
		Trombosytoosi
	Harvinainen	Luuytimen vajaatoiminta

Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
		Anafylaktinen reaktio
	Harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Yleinen	Kakeksia
		Dehydraatio
		Hypokalemia
		Hyponatremia
		Hypokalsemia
Melko harvinainen	Hyperkalemia	
		Hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Sekavuustila
		Ahdistuneisuus
		Masennus
		Unettomuus
Hermosto	Yleinen	Perifeerinen neuropatia
		Perifeerinen sensorinen neuropatia
		Neuralgia
		Paraestesiät
		Hypestesia
		Makuhäiriö
		Päänsärky
		Letargia
		Huimaus
	Melko harvinainen	Polyneuropatia
		Kouristukset
		Pyörtyminen
		Tuntohäiriö
Uneliaisuus		
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus
	Melko harvinainen	Näön sumeneminen
		Lisääntynyt kyynelvuoto
Harvinainen	Retiniitti	
Sydän ^a	Yleinen	Takykardia
	Melko harvinainen	Sydämentykytys
		Sydämenpysähdys
		Sydämen vajaatoiminta
		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
		Kardiomyopatia
		Sydäntoksisuus
	Harvinainen	Kammioperäiset rytmihäiriöt
		Oikea haarakatkos
		Johtumishäiriö
Eteis-kammiokatkos		
	Syanoosi	
Verisuonisto	Yleinen	Korkea verenpaine
		Matala verenpaine
		Kasvojen punoitus
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia
		Infuusiokohdan nekroosi (mukaan lukien pehmytkudosnekroosi ja ihonekroosi)
		Flebiitti
		Ortostaattinen hypotensio
	Harvinainen	Tromboflebiitti

		Laskimotromboosi	
		Vasodilataatio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus	
		Rasitushengenahdistus	
		Nenäverenvuoto	
		Yskä	
	Melko harvinainen	Astma	
		Epämukavat tuntemukset rintakehässä	
	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus	
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleinen	Stomatiitti	
		Pahoinvointi	
		Oksentelu	
		Ripuli	
		Ummetus	
	Yleinen	Gastriitti	
		Aftainen stomatiitti	
		Suun haavaumat	
		Dyspepsia	
		Dysfagia	
		Ruokatorvitulehdus	
		Vatsakipu	
		Ylävatsakipu	
		Suun kipu	
		Suun kuivuminen	
	Melko harvinainen	Ilmavaivat	
		Ientulehdus	
	Harvinainen	Kielitulehdus	
		Huulen haavaumat	
	Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia ^a
			Ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen ja papulaarinen)
			Alopesia
		Yleinen	Ihon kesiminen
			Rakkulat
			Kuiva iho
			Punoitus
			Kutina
Liikahikoilu			
Ihon hyperpigmentaatio			
Melko harvinainen		Ihotulehdus	
		Kesivä ihottuma	
		Akne	
		Ihon haavauma	
		Allerginen ihotulehdus	
		Nokkosihottuma	
		Ihon värimuutos	
		Petekia	
		Pigmenttihäiriö	
		Kynsien häiriöt	
Harvinainen		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
		Erythema multiforme	
		Rakkulainen ihotulehdus	

		Likenoidi keratoosi
	Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^b
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeetaalinen kipu (mukaan lukien muskuloskeetaalinen rintakehän kipu, selkäkipu, raajakipu)
		Yleinen
		Myalgia
		Artralgia
		Luukipu
	Melko harvinainen	Lihashaikkous
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Virtsaamisvaivat
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Rintakipu
	Harvinainen	Emättimen infektio Kivespussin eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
		Väsytys
	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio
		Kipu
		Rintakehän kipu
		Influenssan kaltainen sairaus
		Vilunväreet
		Limakalvotulehdus
		Astenia
		Huonovointisuus
		Turvotus
		Raajojen turvotus
	Melko harvinainen	Antokohdan ekstravasaatio
		Injektiokohdan reaktio
Kasvojen turvotus		
Hypertermia		
Harvinainen	Limakalvojen häiriö	
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku
	Melko harvinainen	Pienentynyt ejektiofraktio
	Harvinainen	Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa (mukaan lukien suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus)
		Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Sädehoidon aiheuttama ihoreaktio ^a

^a Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

^b Valmisteen markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesiesia

Rintoja/munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesiesia. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesiesian kokonaisilmaantuvuudeksi raportoitiin munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 41,3 % ja rintoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 51,1 %. Nämä haittavaikutukset olivat pääosin lieviä. Vaikea-asteisia (luokka 3) tapauksia raportoitiin 16,3 %:lla (munasarjoja koskeneissa kliinisissä

tutkimuksissa) ja 19,6 %:lla potilaista (rintoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa). Henkeä uhkaavien (luokka 4) haittavaikutusten raportoitu ilmaantuvuus oli < 1 %. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia johti hoidon keskeyttämiseen harvoin (1,9 % ja 10,8 %). Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa raportoitiin 16 %:lla multipplia myeloomaa sairastavista potilaista, jotka saivat hoitona Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmää. Luokan 3 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa raportoitiin 5 %:lla potilaista. Luokan 4 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa ei raportoitu. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesian esiintyvyys oli AIDSiin liittyvää KS:ää sairastavilla potilailla merkittävästi pienempi (kaikki luokat: 1,3 %, luokan 3 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia: 0.4 %, luokan 4 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa ei esiintynyt). Ks. kohta 4.4.

Opportunisti-infektiot

Caelyx pegylated liposomal -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa esiintyi yleisesti hengityselimistön haittavaikutuksia, ja AIDS-potilailla ne saattoivat liittyä opportunisti-infektioihin. Opportunisti-infektioita havaitaan KS-potilailla Caelyx pegylated liposomal -valmisteen antamisen jälkeen, ja ne ovat yleisiä potilailla, joilla on HIV-infektiosta aiheutunut immuunikato. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaittuja opportunisti-infektioita olivat kandidiaasi, sytomegalovirus, yskänrokko (*herpes simplex*), *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume ja *mycobacterium avium* -kompleksi.

Sydäntoksisuus

Dokсорubisiinihoidon 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 sydänlihaskiopsiassa ei näkynyt merkkejä antrasykliinin aiheuttamasta kardiomyopatiasta. Suositeltu Caelyx pegylated liposomal -annos AIDS-KS-potilaille on 20 mg/m² kahden–kolmen viikon välein. Näille AIDS-KS-potilaille kardiotoxicisuutta mahdollisesti aiheuttava kumulatiivinen annos (> 400 mg/m²) vastaa yli 20 Caelyx pegylated liposomal -hoitajaksoa 40–60 viikon aikana.

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

Keskeisessä faasi III:n tutkimuksessa vertailuvalmisteena oli dokсорubisiini. 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 dokсорubisiinia 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 dokсорubisiinia 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 dokсорubisiinilla. 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.

Sädehoidon aiheuttama ihoreaktion uusiutuminen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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, verihutiä- 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 peuceitius* 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 merkitsevästi 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 kokonaisuudessaan 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 multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa ja joilla tauti ei edennyt antrasykliinihoidon aikana. Ensisijaisena päätepiirteenä 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 enneaikaisesti 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. Doksorubisiini pääsee vaikuttamaan vasta, kun liposomit pääsevät kudokseen.

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

Caelyx pegylated liposomal -valmistetta ei tule käyttää vaihdellen toisentyyppisten dokсорubisiinihydrokloridivalmisteiden 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 puoliintumisaajan 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 puoliintumisaajan 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 infuusioina. Caelyx pegylated liposomal -valmisteen farmakokineettiset muuttujat (pääasiassa pegyloitu liposomaalinen dokсорubisiinihydrokloridi ja vapaa dokсорubisiinihydrokloridi matalina pitoisuuksina) 20 mg/m² annosten jälkeen on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. 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 ekstravasaation jälkeen vähemmän paikallista ärsytystä tai kudosaaurioita 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 diffuusioa 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 pienemmilläkin 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]etyylikarbamoyyli)- ω -metoksipoly(oksietyleeni)-40 natriumsuola (MPEG-DSPE)

täysin hydrattu soijafosfatidyylikoliini (HSPC)
kolesteroli
ammoniumsulfaatti
sakkarooosi
histidiini
injektionesteisiin käytettävä vesi
kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä 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 valmiste 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 -dispersion 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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(T) VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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 velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 dokсорubisiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: α -(2-[1,2-distearoyyli-*sn*-glysero(3)fosfo-oksi]etyylikarbamoyyli)- ω -
metoksipoly(oksietyleeni)-40 natriumsuola, täysin hydrattu soijafosfatidyylikoliini, 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 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Alankomaat

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

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 soijafosfatidyylikoliini, 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 jäättyä.

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

Sytostaatti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Alankomaat

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

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 tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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 pienenpieniin 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.

Interstitiaalisen keuhkosairauden tapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on todettu pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavilla potilailla. Interstitiaalisen keuhkosairauden oireita ovat yskä ja hengenhädistys ja joskus kuume, jotka eivät johdu fyysisestä rasituksesta. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee oireita, jotka saattavat viitata interstitiaaliseen keuhkosairauteen.

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.

Naisten on vältettävä raskaaksi tulemistä ja käytettävä ehkäisyä Caelyx pegylated liposomal -valmisteen käytön aikana ja vielä kahdeksan kuukauden ajan Caelyx pegylated liposomal -hoidon loputtua.

Miesten on käytettävä ehkäisyä Caelyx pegylated liposomal -valmisteen käytön aikana ja vielä kuuden kuukauden ajan Caelyx pegylated liposomal -hoidon loputtua, jotta heidän kumppaninsa ei tule raskaaksi.

Koska doksorubisiinihydrokloridi saattaa olla vahingollinen imeväiselle, imetys tulee lopettaa ennen Caelyx pegylated liposomal -hoidon aloittamista. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat, että HIV-infektoituneet 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 multippelin 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 doksorubisiinihydrokloridin 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:

- vaikea-asteisia allergisia reaktioita, joita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- tulehtuneet ja ahtaantuneet keuhkojen ilmatiehyet, josta aiheutuu yskää, hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta (astma)
- kasvojen punoitusta, hikoilua, vilunväristyksiä tai kuumetta
- kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia rintakehässä
- selkäkipua
- korkea tai matala verenpaine
- nopea sydämen syke
- kouristuskohtauksia.

Injektionestettä voi vuotaa laskimoista ihonalaiseen kudokseen. Jos tunnet pistelyä tai kipua Caelyx pegylated liposomal -tiputuksen aikana, kerro siitä välittömästi lääkärillesi.

Lääkəriin pitää ottaa heti yhteyttä, jos havaitaan jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- kuumetta, väsymystä tai mustelmia tai merkkejä verenvuodosta (hyvin yleinen)
- ihon punoitusta, turvotusta, kuoriutumista tai arkuutta pääasiassa käsissä tai jalkaterissä (käsi-jalkaoireyhtymä). Tällaisia vaikutuksia on havaittu hyvin yleisesti ja ne ovat toisinaan vaikea-asteisia. Vaikea-asteisissa tapauksissa ne voivat häiritä tiettyjä arkiaskareita ja kestää 4 viikkoa tai pidempään ennen kuin häviävät kokonaan. Lääkäri saattaa siirtää seuraavan hoitoannoksen

annon aloittamista myöhemmäksi ja/tai pienentää annosta (ks. jäljempänä Toimenpiteitä käsi- jalkaoireyhtymän estämiseksi ja hoitamiseksi)

- suun haavaumia, vaikeaa ripulia tai oksentelua tai pahoinvointia (hyvin yleinen)
- infektioita (yleinen), mukaan lukien keuhkoinfektioita (keuhkokuume) tai näkökykyyn mahdollisesti vaikuttavia infektioita
- hengenahdistusta (yleinen)
- voimakasta vatsakipua (yleinen)
- voimakasta heikotusta (yleinen)
- vaikea-asteisia allergisia reaktioita, joita voivat olla mm. kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma) (melko harvinainen)
- sydämenpysähdys (sydän lakkaa lyömästä), sydämen vajaatoimintaa, jolloin sydän ei pumpkaa riittävästi verta muualle elimistöön, mistä aiheutuu hengenahdistusta ja mahdollisesti säärtien turvotus (melko harvinainen)
- veritulppia, jotka siirtyvät keuhkoihin, aiheuttavat kipua rintakehässä sekä hengenahdistusta (melko harvinainen)
- säärtien pehmytkudosten turvotusta, kuumotusta tai arkuutta, toisinaan kipua, joka pahenee seistessä tai kävellessä (harvinainen)
- vaikea-asteista tai hengenvaarallista ihottumaa, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä) tai suurimmassa osassa kehoa (toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (harvinainen).

Muut haittavaikutukset

Infuusioiden väliaikoina saattaa ilmetä seuraavia oireita:

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

- vähentynyt veren valkosolumäärä, joka voi lisätä infektioiden todennäköisyyttä. Pieni veren valkosolumäärä voi harvinaisissa tapauksissa johtaa vaikeaa-asteisiin infektioihin. Anemia (vähentynyt veren punasolujen määrä) voi aiheuttaa väsymystä, ja vähentynyt verihiutalemäärä voi lisätä verenvuotoriskiä. Koska verisoluissa saattaa tapahtua tällaisia muutoksia, pitää sinun käydä säännöllisesti verikokeissa.
- ruokahalun väheneminen
- ummetus
- ihottumat, mukaan lukien ihon punoitus, allerginen ihottuma, punainen tai koholla oleva ihottuma
- hiustenlähtö
- kipu, mukaan lukien lihasten ja rintakehän lihasten, nivelten, käsivarsien tai säärtien kipu
- voimakas väsymyksen tunne.

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

- infektiot, mukaan lukien koko elimistön vaikea-asteinen infektio (sepsis), keuhkoinfektiot, vyöruusu (*herpes zoster* -virusinfektiot), eräänlainen bakteeri-infektio (*mycobacterium avium* -kompleksin infektio), virtsatieinfektio, sieni-infektiot (mukaan lukien hiivasieni-infektio ja sammas), hiusjuuren infektio, nielun infektio tai ärsytys, nenän, sivuonteloiden tai nielun tulehdus (nuhakuume)
- tietynlaisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähyys, johon liittyy kuumetta
- vaikea-asteinen painon lasku ja lihasten kuihtuminen, elimistön kuivuminen (dehydraatio), pieni veren kalium-, natrium- tai kalsiumpitoisuus
- sekavuuden tunne, ahdistuneisuuden tunne, masennus, univaikeudet
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta, kipua tai kiputunteiden häviäminen, hermokipu, epätavallinen tuntemus ihossa (kuten pistelyn tai kihelmöinnin tunne), heikentynyt tuntoaisti tai tuntoherkkyys, etenkin ihossa
- makuuain muutos, päänsärky, voimakas väsymyksen tunne ja tarmottomuus, huimaus
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- nopea sydämen syke
- korkea tai matala verenpaine, kasvojen punoitus

- hengenahdistus, joka voi aiheutua fyysisestä rasituksesta, nenäverenvuoto, yskä
- mahan limakalvon tai ruokatorven tulehdus, haavaumat suussa, ruoansulatusvaivat, nielemisvaikeudet, suukipu, suun kuivuminen
- iho-ongelmat, mukaan lukien hilseilevä tai kuiva iho, ihon punoitus, rakkulat tai haavaumat iholla, kutina, tummat iholaikut
- voimakas hikoilu
- lihasspasmit tai -särky
- kipu, mukaan lukien lihas-, luu- tai selkäkipu
- kipu virtsaamisen yhteydessä
- allerginen reaktio lääkeinfuusiolle, flunssan kaltainen sairaus, vilunväristykset, elimistön onteloiden ja tiehyiden, kuten nenän, suun tai henkitorven, limakalvojen tulehdus, heikotuksen tunne, yleinen sairaudentunne, nesteen elimistöön kertymisestä aiheutuva turvotus, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- painon lasku.

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)

- yskänrokko tai sukupuolielinten herpesinfektio (*herpes simplex* -virusinfektiot), sieni-infektio
- kaikenlaisten verisolujen vähyys, suurentunut verihiutaleiden määrä (verihiutaleet ovat veren hyytymiseen osallistuvia soluja)
- allerginen reaktio
- suuri veren kaliumpitoisuus, pieni veren magnesiumipitoisuus
- hermovaurio, joka vaikuttaa useampaan kuin yhteen kehonosaan
- kouristuskohtaukset, pyörtyminen
- epämiellyttävät tai kivuliaat tuntoaistimukset, etenkin kosketukselle, uneilaisuus
- näön sumeneminen, silmien vetistäminen
- sydämen sykkeen tuntuminen nopealta tai epätasaiselta (sydämentykytys), sydänlihassairaus, sydänvaurio
- kudosaivario (nekroosi) injektion antokohdassa, verisuonitulehdus, josta aiheutuu turvotusta ja kipua, huimaus istumaan tai seisomaan noustessa
- epämukavat tuntemukset rintakehässä
- ilmavaivat, ientulehdus (gingiviitti)
- iho-ongelmat tai ihottumat, mukaan lukien ihon hilseily tai kuoriutumisen, allerginen ihottuma, haavaumat ihossa tai nokkosihottuma, ihon värimuutos, ihon luonnollisen värin (pigmentin) muutos, ihonalaisista verenvuodoista aiheutuvat pienet punaiset tai purppuranväriset pisteet, kynsiongelmat, akne
- lihasheikkous
- rintojen kipu
- ärsytys tai kipu injektion antokohdassa
- kasvojen turvotus, kuume
- oireet (kuten tulehdus, punoitus tai kipu) uusiutuvat kehonosassa, johon on aiemmin annettu sädehoitoa tai jota injektiona laskimoon annettava solunsalpaaja on aiemmin vaurioittanut.

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

- infektio, joka ilmenee immuunijärjestelmän ollessa heikko
- luuytimessä muodostuvien verisolujen vähyys
- verkkokalvotulehdus, josta voi aiheutua näkökyvyn muutoksia tai sokeutuminen
- sydämen rytmihäiriöt, poikkeava EKG-käyrä (sydänsähkökäyrä), johon voi liittyä hidaskäyrä, sydämen syke, sydämen sykkeeseen ja rytmiin vaikuttava sydänsairaus, hapen vähydestä veressä aiheutuva ihon ja limakalvojen sinisyys
- verisuonten laajeneminen
- puristava tunne kurkussa
- kielen arkuus ja turpoaminen, haavauma huulella
- ihottuma, johon liittyy nesteen täyttymiä rakkuloita
- emätininfektio, kivesten punoitus

- ongelmat elimistön onteloiden ja tiehyiden, kuten nenän, suun tai henkitorven, limakalvoissa
- poikkeavat maksan toimintaa kuvastavien verikokeiden tulokset, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verisyöpä, joka kehittyy nopeasti ja vaikuttaa verisoluihin (akuutti myeloinen leukemia), luuydinsairaus, joka vaikuttaa verisoluihin (myelodysplastinen oireyhtymä), suu- tai huulisyöpä
- yskä ja hengenahdistus, mahdollisesti myös kuume, jotka eivät johdu fyysisestä rasituksesta (interstitiaalinen keuhkosairaus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista 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 jäättyä.

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 pidä 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 doksorubisiinihydrokloridi. Yksi millilitra Caelyx pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg doksorubisiinihydrokloridia 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 pakkauskoko (-koot)

Caelyx pegylated liposomal -valmiste on steriili, läpikuultava ja punainen. Caelyx pegylated liposomal -valmistetta on saatavilla yhden sekä kymmenen injektiopullon pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Alankomaat

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Ελλάδα

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

España

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

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Nederland

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

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

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

Caelyx pegylated liposomal -dispersion 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.

LIITE IV
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt doksorubisiinia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat, interstitiaalista keuhkosairautta koskevat tiedot, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista, joista osassa oli nähtävissä läheinen ajallinen yhteys, PRAC katsoo, että pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin ja interstitiaalisen keuhkosairauden välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoo, että pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Doksorubisiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että doksorubisiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.