

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml lijeka Caelyx pegylated liposomal sadrži 2 mg doksorubicinklorida u obliku pegiliranih liposoma.

Caelyx pegylated liposomal je liposomalna formulacija pri čemu je doksorubicinklorid inkapsuliran u liposomima na čiju je površinu vezan metokspolietilen glikol (MPEG). Taj se postupak naziva pegilacija i štiti liposome od mononuklearnog fagocitnog sustava, što produljuje vrijeme njihove cirkulacije u krvi.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadrži potpuno hidrogenirani sojin fosfatidilkolin (iz zrna soje) – vidjeti dio 4.3

Sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Suspenzija je sterilna, prozirna i crvena.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Caelyx pegylated liposomal je indiciran:

- Kao monoterapija u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke kod kojih postoji povećani rizik od srčanih poremećaja.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika u žena u kojih liječenje prvom linijom kemoterapije na bazi platine nije bilo uspješno.
- U kombinaciji s borteomibom za liječenje progresivnog multiplog mijeloma u bolesnika koji su prethodno primili najmanje jednu liniju liječenja i koji su prošli presađivanje koštane srži ili za isto nisu bili pogodni.
- Za liječenje Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om u bolesnika s niskim brojem CD4 stanica (< 200 CD4 limfocita/mm³) i proširenom mukokutanom ili visceralnom bolešću.

Caelyx pegylated liposomal se može koristiti kao prva linija sistemske kemoterapije ili kao druga linija kemoterapije u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om u kojih je bolest napredovala unatoč prethodnoj kombiniranoj sistemske kemoterapiji koja je uključivala najmanje dva od ovih lijekova: vinka alkaloid, bleomicin i standardni doksorubicin (ili drugi antraciklin), ili koji nisu podnosili tu terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Caelyx pegylated liposomal se smije primjenjivati samo pod nadzorom specijaliste onkologa s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova.

Caelyx pegylated liposomal ima jedinstvena farmakokinetička svojstva i ne smije se zamjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Doziranje

Karcinom dojke/karcinom jajnika

Caelyx pegylated liposomal se primjenjuje intravenski u dozi od 50 mg/m² jedanput svaka 4 tjedna, do progresije bolesti odnosno dok bolesnik podnosi liječenje.

Multipli mijelom

Caelyx pegylated liposomal se primjenjuje u dozi od 30 mg/m² u obliku jednosatne infuzije koja se daje 4. dana trotjednog protokola s bortezomibom, neposredno nakon infuzije bortezomiba. Protokol s bortezomibom sastoji se od primjene 1,3 mg/m² bortezomiba 1., 4., 8. i 11. dan svaka 3 tjedna. Ovu dozu treba ponavljati sve dok bolesnici pokazuju zadovoljavajući terapijski odgovor i podnose liječenje. Primjena tih dvaju lijekova može se 4. dan odgoditi do 48 sati, ako je to medicinski opravdano. Doze bortezomiba primjenjuju se u razmaku od najmanje 72 sata.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Caelyx pegylated liposomal se primjenjuje intravenski u dozi od 20 mg/m² svaka dva do tri tjedna. Izbjegavajte intervale kraće od 10 dana, jer se u tom slučaju ne može isključiti nakupljanje lijeka i povećana toksičnost. Preporučuje se liječiti bolesnike dva do tri mjeseca kako bi se postigao terapijski odgovor. Liječenje nastavite kako je potrebno za održavanje terapijskog odgovora.

Za sve bolesnike

Ako bolesnik pokazuje rane simptome ili znakove reakcije na infuziju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), odmah prekinite infuziju i primijenite odgovarajuću premedikaciju (antihistaminik i/ili kratkodjelujući kortikosteroid) te nastavite s infuzijom, ali smanjite brzinu protoka.

Smjernice za prilagodbu doze lijeka Caelyx pegylated liposomal

Zbog liječenja nuspojava kao što su palmarno-plantarna eritrodizesteziya (PPE), stomatitis ili hematološka toksičnost, dozu je moguće smanjiti ili odgoditi primjenu lijeka. Smjernice za prilagodbu doze lijeka Caelyx pegylated liposomal, zbog ovih nuspojava prikazane su u tablicama koje slijede. Stupnjevanje toksičnosti u tim tablicama temelji se na Općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria - NCI-CTC*).

U tablicama za PPE (tablica 1) i stomatitis (tablica 2) opisan je način prilagodbe doze primjenjen u kliničkim ispitivanjima liječenja karcinoma dojke ili jajnika (prilagodba preporučenog četverotjednog ciklusa liječenja): ako se takve toksičnosti pojave u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om, preporučeni ciklus liječenja od 2 do 3 tjedna može se prilagoditi na sličan način.

Tablica za hematološku toksičnost (tablica 3) prikazuje način prilagodbe doze primjenjen u kliničkim ispitivanjima liječenja bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika. Prilagodba doze u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om prikazana je u dijelu 4.8.

Tablica 1. Palmarno – plantarna eritrodizesteziya

Procjena postojećeg stupnja toksičnosti	Tjedan nakon prethodne doze lijeka Caelyx pegylated liposomal		
	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
1. stupanj (blagi eritem, oticanje ili ljuštenje koje ne ometa svakodnevne aktivnosti)	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao 3. ili 4. stupanj kožne toksičnosti, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao 3. ili 4. stupanj kožne toksičnosti, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval

2. stupanj (eritem, ljuštenje ili oticanje koji ometaju, ali ne sprječavaju normalne fizičke aktivnosti; mjehurići ili ulceracije promjera manjeg od 2 cm)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval
3. stupanj (nastanak mjehurića, ulceracija ili oticanje koji ometaju hodanje ili normalne svakodnevne aktivnosti; ne može nositi uobičajenu odjeću)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu
4. stupanj (difuzni ili lokalni proces koji uzrokuje infekcijske komplikacije, ili vezanost za krevet ili hospitalizacija)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu

Tablica 2. Stomatitis

Procjena postojećeg stupnja toksičnosti	Tjedan nakon prethodne doze lijeka Caelyx pegylated liposomal		
	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
1. stupanj (bezbolni ulkusi, eritem ili blaga osjetljivost)	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao stomatitis 3. ili 4. stupnja, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao stomatitis 3. ili 4. stupnja, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval ili prekinuti primjenu ovisno o procjeni liječnika
2. stupanj (bolni eritem, edemi ili ulkusi, ali bolesnik može jesti)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval ili prekinuti primjenu ovisno o procjeni liječnika
3. stupanj (bolni eritem, edemi ili ulkusi, bolesnik ne može jesti)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu
4. stupanj (potrebna parenteralna ili enteralna potpora)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu

Tablica 3. Hematološka toksičnost (apsolutni broj neutrofila [ANC] ili broj trombocita) – Liječenje bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika

STUPANJ	ANC	TROMBOCITI	PRILAGODBA
----------------	------------	-------------------	-------------------

1. stupanj	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Nastaviti liječenje bez smanjenja doze.
2. stupanj	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Pričekati dok ANC bude ≥ 1500 i trombociti $\geq 75 000$; nastaviti primjenu bez smanjenja doze.
3. stupanj	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Pričekati dok ANC bude ≥ 1500 i trombociti $\geq 75 000$; nastaviti primjenu bez smanjenja doze.
4. stupanj	< 500	< 25 000	Pričekati dok ANC bude ≥ 1500 i trombociti $\geq 75 000$; smanjiti dozu za 25% ili nastaviti punom dozom uz potporu čimbenikom rasta.

U bolesnika s multiplim mijelomom koji se liječe lijekom Caelyx pegylated liposomal u kombinaciji s bortezomibom i koji razviju PPE ili stomatitis, dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal potrebno je prilagoditi kako je opisano u gornjoj tablici 1, odnosno 2. Tablica 4 pokazuje druge prilagodbe doze primjenjene u kliničkom ispitivanju liječenja bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali kombinaciju lijekova Caelyx pegylated liposomal i bortezomib. Za detaljnije informacije o doziranju i prilagodbi doze bortezomiba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

Tablica 4. Prilagodbe doze kod kombiniranog liječenja lijekovima Caelyx pegylated liposomal i bortezomib – bolesnici s multiplim mijelomom

Stanje bolesnika	Caelyx pegylated liposomal	bortezomib
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i ANC $< 1000/\text{mm}^3$	Nemojte primijeniti dozu u ovom ciklusu ako su navedene nuspojave uočene prije 4. dana ciklusa; ako se jave nakon 4. dana, smanjite sljedeću dozu za 25%.	Smanjite sljedeću dozu za 25%.
Bilo koji dan primjene lijeka nakon 1. dana svakog ciklusa: Broj trombocita $< 25 000/\text{mm}^3$ Hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Nemojte primijeniti dozu u ovom ciklusu ako su navedene nuspojave uočene prije 4. dana ciklusa; ako se jave nakon 4. dana, smanjite sljedeću dozu za 25% u sljedećim ciklusima ako je doza bortezomiba smanjena zbog hematološke toksičnosti.*	Nemojte primijeniti dozu; ako 2 ili više doza tijekom jednog ciklusa nisu primjenjene, smanjite dozu za 25% u sljedećim ciklusima.
3. ili 4. stupanj nehematološke toksičnosti povezane s lijekom	Nemojte primijeniti dozu prije oporavka do $< 2.$ stupnja toksičnosti i smanjite sve sljedeće doze za 25%.	Nemojte primijeniti dozu prije oporavka na $< 2.$ stupnja toksičnosti i smanjite sve sljedeće doze za 25%.
Neuropatska bol ili periferna neuropatija	Nije potrebna prilagodba doze.	Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

* Za dodatne informacije o doziranju i prilagodbama doze bortezomiba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal utvrđena na malom broju bolesnika s povišenom razinom ukupnog bilirubina ne razlikuje se od one u bolesnika s normalnom razinom ukupnog bilirubina. Međutim, bez dodatnog iskustva, a na temelju uočenog u programu kliničkih ispitivanja liječenja karcinoma dojke i jajnika, u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebno je smanjiti dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal na sljedeći način: kod uvođenja lijeka, ako je bilirubin između 1,2 – 3,0 mg/dl prva se doza smanjuje za 25%. Ako je bilirubin $> 3,0 \text{ mg/dl}$, prva se doza smanjuje za 50%. Ako bolesnik podnese prvu dozu bez povećanja razine serumskog bilirubina ili vrijednosti jetrenih enzima, doza se u 2. ciklusu može povećati na sljedeću višu razinu, tj. ako je prva doza bila smanjena za 25%, povećajte je na punu dozu u 2. ciklusu; ako je prva doza bila smanjena za 50%, povećajte je

na 75% pune doze u 2. ciklusu. Dozu je moguće povećati do pune doze u sljedećim ciklusima ukoliko se lijek dobro podnosi. Caelyx pegylated liposomal se može primijeniti u bolesnika s metastazama u jetri i istovremeno povišenom razinom bilirubina i jetrenih enzima do 4 puta iznad gornje granice normale. Prije primjene lijeka Caelyx pegylated liposomal, provjerite funkciju jetre pomoću uobičajenih laboratorijskih pretraga, kao što su određivanje ALT/AST, alkalne fosfataze i bilirubina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Budući da se doksorubicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, nije potrebno prilagođivati dozu. Podaci populacijske farmakokinetike (ispitane u rasponu klirensa kreatinina od 30 - 156 ml/min) pokazuju da funkcija bubrega ne utječe na klirens lijeka Caelyx pegylated liposomal. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min.

Bolesnici s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om koji su splenektomirani

Budući da nema iskustva s primjenom lijeka Caelyx pegylated liposomal u bolesnika koji su imali splenektomiju, ne preporučuje se liječenje ovim lijekom.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Caelyx pegylated liposomal se ne preporučuje u bolesnika mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Populacijska analiza pokazuje da dob u ispitivanom rasponu (21 – 75 godina) ne mijenja značajno farmakokinetiku lijeka Caelyx pegylated liposomal.

Način primjene

Caelyx pegylated liposomal se primjenjuje u obliku intravenske infuzije. Za daljnje upute za pripremu i posebne mjere za rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

Nemojte primjenjivati Caelyx pegylated liposomal u obliku bolus injekcije ili nerazrijeđene otopine. Preporučuje se infuzijsku cijev za Caelyx pegylated liposomal spojiti preko postraničnog otvora infuzijske cijevi za intravensku primjenu 5%-tne (50 mg/ml) glukoze, kako bi se postiglo dodatno razrjeđenje i smanjio rizik za trombozu i ekstravazaciju. Infuzija se može primijeniti kroz perifernu venu. Nemojte primjenjivati putem infuzijske cijevi s ugrađenim filterom. Caelyx pegylated liposomal se ne smije davati intramuskularnim ili supkutanim putem (vidjeti dio 6.6).

Za doze < 90 mg: Caelyx pegylated liposomal razrijediti u 250 ml 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju.

Za doze ≥ 90 mg: Caelyx pegylated liposomal razrijediti u 500 ml 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju.

Karcinom dojke/karcinom jajnika/multipli mijelom

Kako bi se smanjio rizik za reakciju na infuziju, početna se doza primjenjuje brzinom koja ne prelazi 1 mg/minuta. Ako nema reakcije na infuziju, sljedeće infuzije lijeka Caelyx pegylated liposomal mogu se primijeniti u trajanju od 60 minuta.

U bolesnika s reakcijom na infuziju, istu je potrebno prilagoditi na sljedeći način:

5% ukupne doze treba dati polaganom infuzijom tijekom prvih 15 minuta. Ukoliko nema reakcije na infuziju, brzina infuzije može se tijekom sljedećih 15 minuta udvostručiti. U slučaju dobrog podnošenja infuzije istu je moguće dovršiti tijekom sljedećih sat vremena, uz ukupno trajanje cijele infuzije od 90 minuta.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Doza lijeka Caelyx pegylated liposomal razrjeđuje se u 250 ml 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju i primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki ili soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Caelyx pegylated liposomal se ne smije primjenjivati za liječenje Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om koji se može učinkovito liječiti lokalnom terapijom ili sistemskim alfa-interferonom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom na razlike u farmakokinetičkom profilu i rasporedu doziranja, Caelyx pegylated liposomal se ne smije naizmjenično primjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Kardiotoksičnost

Preporučuje se rutinsko ponavljanje EKG pregleda u svih bolesnika koji primaju Caelyx pegylated liposomal. Prolazne promjene u EKG nalazu, kao što su izravnavanje T-vala, depresija S-T segmenta i benigne aritmije, ne smatraju se obaveznim indikacijama za prekid liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal. Međutim, skraćivanje QRS kompleksa smatra se indikativnijim za srčanu toksičnost. Nastupi li ova promjena, potrebno je razmotriti primjenu biopsije endomiokarda, pretrage koja će definitivno potvrditi radi li se o antraciklinskom oštećenju miokarda.

Postupci procjene i praćenja srčanih funkcija koji su specifičniji od EKG-a su ehokardiografsko mjerenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke ili, po mogućnosti, višekanalna angiografija (MUGA). Ovi se postupci moraju rutinski primijeniti prije početka liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal i redovito ponavljati tijekom liječenja. Procjena funkcije lijeve klijetke smatra se obvezatnom prije svake primjene lijeka Caelyx pegylated liposomal koja premašuje doživotnu kumulativnu dozu antraciklina od 450 mg/m².

Gore spomenute pretrage i postupci praćenja rada srca tijekom liječenja antraciklinima primjenjuju se sljedećim redoslijedom: EKG pregled, mjerenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke, biopsija endomiokarda. Ako rezultat neke pretrage pokaže moguće oštećenje srca povezano s liječenjem lijekom Caelyx pegylated liposomal, potrebno je pažljivo procijeniti korist od nastavka liječenja u odnosu na rizik od oštećenja miokarda.

U bolesnika sa srčanom bolešću kojima je potrebno liječenje, primijenite Caelyx pegylated liposomal samo kada je korist od liječenja veća od rizika za bolesnika.

Budite oprezni kod bolesnika s oštećenom srčanom funkcijom koji primaju Caelyx pegylated liposomal.

U slučaju sumnje na kardiomiopatiju, npr. kad je ejekcijska frakcija lijeve klijetke znatno smanjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja i/ili je niža od prognostički važne vrijednosti (npr., < 45%), moguće je razmotriti biopsiju endomiokarda, a korist od nastavka liječenja mora se pažljivo procijeniti u odnosu na rizik od razvoja ireverzibilnog srčanog oštećenja.

Kongestivno zatajenje srca zbog kardiomiopatije može nastupiti iznenada, bez prethodnih promjena u EKG-u, a može se pojaviti i nekoliko tjedana nakon prekida liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika koji su primali druge antracikline. Ukupna doza doksorubicinklorida uključuje i svako prethodno (ili istovremeno) liječenje kardiotoksičnim spojevima, kao što su drugi antraciklini/antrakini ili npr., 5-fluorouracil. Kardiotoksičnost može nastati i pri kumulativnim dozama antraciklina manjim od 450 mg/m² u bolesnika koji su prethodno prošli zračenje sredopsrja ili onih koji istovremeno primaju ciklofosamid.

Kardiološki sigurnosni profil kod preporučenog rasporeda doziranja za karcinom dojke i karcinom jajnika (50 mg/m²) sličan je sigurnosnom profilu doze od 20 mg/m² u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om (vidjeti dio 4.8).

Mijelosupresija

Mnogi bolesnici koji se liječe lijekom Caelyx pegylated liposomal na početku liječenja imaju mijelosupresiju zbog čimbenika kao što su postojeća infekcija HIV-om ili brojni lijekovi koje uzimaju istovremeno ili su ih prije uzimali, ili tumori koji zahvaćaju koštanu srž. U pivotalnom kliničkom ispitivanju u bolesnica s karcinomom jajnika liječenih dozom od 50 mg/m² mijelosupresija je općenito bila blaga do umjerena, reverzibilna i nije bila povezana s epizodama neutropenijske infekcije ili sepse. Štoviše, u kontroliranom kliničkom ispitivanju lijeka Caelyx pegylated liposomal u usporedbi s topotekanom, incidencija sepse povezane s liječenjem bila je znatno manja u bolesnica s karcinomom jajnika liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal nego u skupini liječenoj topotekanom. Slično niska incidencija mijelosupresije nađena je u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke koje su primale Caelyx pegylated liposomal kao prvu liniju u kliničkom ispitivanju. Za razliku od iskustva u bolesnica s karcinomom dojke ili karcinomom jajnika, čini se da je mijelosupresija nuspojava koja ograničava dozu u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om (vidjeti dio 4.8). Zbog moguće supresije koštane srži, za vrijeme trajanja liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal potrebne su česte kontrole krvne slike, a obavezno prije primjene svake doze lijeka Caelyx pegylated liposomal.

Trajna teška mijelosupresija može dovesti do superinfekcije ili krvarenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om u usporedbi s protokolom bleomicin/vinkristin, oportunističke infekcije bile su prividno češće za vrijeme liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal. Bolesnici i liječnici moraju biti svjesni ove povećane incidencije i prema potrebi poduzeti odgovarajuće korake.

Sekundarne hematološke zloćudne bolesti

Kao i kod drugih antineoplastičkih sredstava koji izazivaju oštećenje DNK, u bolesnika koji su istovremeno bili liječeni doksorubicinom zabilježene su sekundarne akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplazije. Stoga svaki bolesnik koji se liječi doksorubicinom treba biti pod hematološkim nadzorom.

Sekundarne neoplazme u ustima

Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi sekundarnog karcinoma usta u bolesnika koji su dugotrajno (duže od jedne godine) izloženi lijeku Caelyx pegylated liposomal ili u onih koji primaju ukupnu dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal veću od 720 mg/m². Slučajevi sekundarnog karcinoma usta bili su dijagnosticirani i tijekom liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal, kao i do 6 godina nakon posljednje doze. Bolesnici se moraju pregledavati u redovitim intervalima na prisutnost ulceracija u ustima ili bilo koje nelagode u ustima koja bi mogla ukazivati na sekundarni karcinom usta.

Reakcije povezane s infuzijom

Nakon početka infuzije lijeka Caelyx pegylated liposomal, u roku od nekoliko minuta mogu nastupiti ozbiljne, po nekad po život opasne reakcije na infuziju, nalik alergijskim ili anafilaktoidnim reakcijama, uz simptome koji uključuju astmu, napade crvenila, urtikariju, bolove u prsištu, vrućicu, hipertenziju, tahikardiju, svrbež, znojenje, nedostatak daha, edem lica, zimice, bolove u leđima, stezanje u prsištu i grlu i/ili hipotenziju. Vrlo rijetko primijećene su i konvulzije povezane s reakcijama na infuziju (vidjeti dio 4.8). Privremeni prekid infuzije obično dovodi do povlačenja ovih simptoma bez daljnjeg liječenja. Međutim, pri ruci treba imati lijekove za hitno liječenje ovih simptoma (npr. antihistaminike, kortikosteroide, adrenalin i antikonvulzive), kao i opremu za pružanje hitne pomoći. U većine bolesnika liječenje se može nastaviti nakon što se svi simptomi povuku bez ponavljanja. Reakcije na infuziju rijetko se ponavljaju nakon prvog ciklusa liječenja. U svrhu smanjenja rizika za reakciju na infuziju, početnu dozu treba primijeniti brzinom koja nije veća od 1 mg u minuti (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s dijabetesom

Imajte na umu da svaka bočica lijeka Caelyx pegylated liposomal sadrži saharozu i da se doza primjenjuje u 5%-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze za infuziju.

Za česte nuspojave zbog kojih je potrebno prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu, vidjeti dio 4.8.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija drugih lijekova s lijekom Caelyx pegylated liposomal, iako su provedena kombinirana ispitivanja faze II s konvencionalnim kemoterapijskim sredstvima u bolesnica sa zloćudnim ginekološkim bolestima. Budite oprezni kod istovremene primjene lijekova za koje se zna da ulaze u interakciju sa standardnim doksorubicinkloridom. Caelyx pegylated liposomal, kao i drugi pripravci doksorubicinklorida, mogu pojačati toksičnost drugih antitumorskih terapija. Za vrijeme kliničkih ispitivanja u bolesnica sa solidnim tumorima (uključujući karcinom dojke i jajnika), koje su istovremeno primale ciklofosamid ili taksane, nisu primijećeni nikakvi dodatni znakovi toksičnosti. U bolesnika s AIDS-om, pogoršanje hemoragijskog cistitisa izazvanog ciklofosamidom i pojačanje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina zabilježeni su uz primjenu standardnog doksorubicinklorida. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni drugih citotoksičnih sredstava, osobito onih mijelotoksičnih..

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji sumnja da doksorubicinklorid uzrokuje ozbiljne urođene mane kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Stoga se Caelyx pegylated liposomal ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće osim ako ne postoji jasna potreba.

Žene reproduktivne dobi

Ženama u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati izbjegavanje trudnoće dok one ili njihov muški partner primaju Caelyx pegylated liposomal te tijekom šest mjeseci nakon prestanka terapije lijeka Caelyx pegylated liposomal (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Caelyx pegylated liposomal u majčino mlijeko. Zbog toga što se mnogi lijekovi, uključujući antracikline, izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene djece, majke moraju prekinuti dojenje prije početka liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal. Ženama s HIV infekcijom liječnici preporučuju da ne doje svoju djecu ni u kojim okolnostima, kako bi izbjegle prijenos HIV-a.

Plodnost

Učinak doksorubicinklorida na plodnost u ljudi nije procijenjena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Caelyx pegylated liposomal ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u do sada provedenim kliničkim ispitivanjima omaglica i pospanost nisu bile često povezane (< 5%) s primjenom lijeka Caelyx pegylated liposomal. Bolesnici koji pate od ovih simptoma moraju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježena nuspojava u kliničkim ispitivanjima u bolesnica s karcinomom dojke/jajnika (50 mg/m² svaka 4 tjedna) bila je palmarno-plantarna eritrodizestezija (PPE). Zabilježena je ukupna incidencija PPE od 44,0% - 46,1%. PPE je većinom bio blag, s time da su teški slučajevi (stupanj 3) zabilježeni u 17% - 19,5%. Zabilježena incidencija životno opasnih slučajeva (stupanj 4) bila je < 1%. PPE je manje često prouzročio trajni prekid liječenja (3,7% - 7,0%). PPE karakteriziraju bolne, makularne erupcije po koži. U bolesnica s ovom nuspojavom, ona općenito nastane nakon dva ili tri ciklusa liječenja. Poboľšanje obično nastupi u roku od jednog do dva tjedna, a u nekim slučajevima može biti potrebno i do 4 tjedna ili dulje do potpunog povlačenja. Za profilaksu i liječenje PPE primjenjivani su piridoksin u dozi od 50 - 150 mg na dan i kortikosteroidi, međutim, ova liječenja nisu ocjenjivana u ispitivanjima faze III. Druge metode sprječavanja i liječenja PPE uključuju hlađenje šaka i stopala izlaganjem hladnoj vodi (namakanje, kupke ili plivanje), izbjegavanje pretjerane

topline/vruće vode i nepokriivanje (ne nositi čarape, rukavice ili uske cipele). Čini se da je PPE primarno povezan s rasporedom doza i može se ublažiti produljenjem intervala između doza za 1 - 2 tjedna (vidjeti dio 4.2). Međutim, ova reakcija u nekih bolesnika može biti teška i onesposobljavajuća te može zahtijevati prekid liječenja. Stomatitis/mukozitis i mučnina također su često uočavani u populacije bolesnika s karcinomom dojke/jajnika, dok je u programu liječenja Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om (20 mg/m² svaka 2 tjedna) mijelosupresija (većinom leukopenija) bila najčešća nuspojava (vidi Karposijev sarkom povezan s AIDS-om). PPE je bio uočen u 16% bolesnika s multiplim mijelomom liječenih kombinacijom lijekova Caelyx pegylated liposomal i bortezomib. PPE 3. stupnja bio je uočen u 5% bolesnika. Nije bilo 4. stupnja PPE. Najčešće zabilježene nuspojave (povezane s lijekom koje se javljaju za vrijeme liječenja) u kombiniranoj terapiji (Caelyx pegylated liposomal + bortezomib) bile su mučnina (40%), proljev (35%), neutropenija (33%), trombocitopenija (29%), povraćanje (28%), umor (27%) i zatvor (22%).

Program liječenja karcinoma dojke

U kliničkom ispitivanju faze III (I97-328), 509 bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke koje prethodno nisu primale kemoterapiju zbog metastatske bolesti bile su liječene lijekom Caelyx pegylated liposomal (n=254) u dozi od 50 mg/m² svaka 4 tjedna ili doksorubicinom (n=255) u dozi od 60 mg/m² svaka 3 tjedna. Sljedeće su nuspojave bile učestalije s doksorubicinom nego s lijekom Caelyx pegylated liposomal: mučnina (53% naspram 37%; stupanj 3/4 5% naspram 3%), povraćanje (31% naspram 19%; stupanj 3/4 4% naspram manje od 1%), bilo kakva alopecija (66% naspram 20%), izražena alopecija (54% naspram 7%), i neutropenija (10% naspram 4%; stupanj 3/4 8% naspram 2%).

Mukozitis (23% naspram 13%; stupanj 3/4 4% naspram 2%) i stomatitis (22% naspram 15%; stupanj 3/4 5% naspram 2%) bili su češći uz Caelyx pegylated liposomal nego uz doksorubicin. Prosječno trajanje najčešćih teških (stupanj 3/4) promjena u obje skupine bilo je 30 dana ili kraće. Vidjeti tablicu 5 za potpuni popis nuspojave zabilježenih u bolesnika liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal.

Incidencija životno opasnih (stupanj 4) hematoloških posljedica bila je < 1,0%, a sepsa je zabilježena u 1% bolesnika. Potpora čimbenikom rasta bila je neophodna u 5,1% bolesnika, a potpora transfuzijom za 5,5% (vidjeti dio 4.2).

Učestalost klinički značajnih laboratorijskih poremećaja (stupanj 3 i 4) u ovoj skupini bila je niska, uz povišeni ukupni bilirubin uočen u 2,4%, AST u 1,6% i ALT u < 1% bolesnika. Nisu uočena klinički značajna povećanja kreatinina u serumu.

Tablica 5. Nuspojave povezane s liječenjem, uočene u kliničkim ispitivanjima karcinoma dojke (50 mg/m² svaka 4 tjedna) (bolesnice liječene lijekom Caelyx pegylated liposomal) po stupnju težine, MedDRA klasifikaciji organskih sustava i MedDRA izrazu vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)

CIOMS III

Nuspojave prema organskom sustavu	Karcinom dojke svi stupnjevi težine n=254 (≥ 5%)	Karcinom dojke stupanj 3/4 n=254 (≥ 5%)	Karcinom dojke n=404 (1-5%) prethodno nezabilježeni u kliničkim ispitivanjima
Infekcije i infestacije			
Često	faringitis		folikulitis, gljivična infekcija, groznica na usnama (neherpetična), infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često		faringitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			

Često	leukopenija, anemija, neutropenija, trombocitopenija	leukopenija, anemija	trombocitopenija
Manje često		neutropenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	anoreksija		
Često		anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava			
Često	parestezija	parestezija	periferna neuropatija
Manje često	somnolencija		
Poremećaji oka			
Često			suzenje, zamagljen vid
Srčani poremećaji			
Često			ventrikularna aritmija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Često			epistaksa
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	mučnina, stomatitis, povraćanje		
Često	bolovi u trbuhu, konstipacija, proljev, dispepsija, ulceracije u ustima	bolovi u trbuhu, proljev, mučnina, stomatitis	bol u ustima
Manje često		ulceracije u ustima, zatvor, povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Vrlo često	PPE*, alopecija, osip	PPE*	
Često	suha koža, promjene boje kože, poremećaj pigmentacije, eritem	osip	bulozna erupcija, dermatitis, eritematozni osip, poremećaj noktiju, ljuskava koža
Manje često		poremećaj pigmentacije, eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Često			grčevi u nogama, bolovi u kostima, mišićno-koštana bol
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Često			bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	astenija, umor, nespecificirani mukozitis		
Često	slabost, vrućica, bol	astenija, nespecificirani mukozitis	edem, edem nogu.
Manje često		umor, slabost, bol	

* palmarno-plantarna eritrodizestezijska (sindrom šake i stopala).

Program liječenja karcinoma jajnika

512 bolesnica s karcinomom jajnika (podskupina od 876 bolesnica sa solidnim tumorom) primalo je Caelyx pegylated liposomal u dozi od 50 mg/m² u kliničkim ispitivanjima. Vidjeti tablicu 6 zbog nuspojave uočenih u bolesnica liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal.

Tablica 6 Nuspojave povezane s liječenjem uočene u kliničkim ispitivanjima karcinoma jajnika (50 mg/m² svaka 4 tjedna) (bolesnice liječene lijekom Caelyx pegylated liposomal) po stupnju težine, MedDRA klasifikaciji organskih sustava i MedDRA izrazu
Vrlo često (≥ 1/10); Često (≥ 1/100, < 1/10); Manje često (≥ 1/1000, < 1/100)

CIOMS III

Nuspojave po organskim sustavima	Karcinom jajnika svi stupnjevi težine n=512 (≥ 5%)	Karcinom jajnika stupanj 3/4 n=512 (≥ 5%)	Karcinom jajnika n=512 (1-5%)
Infekcije i infestacije			
Često	faringitis		infekcija, oralna monilijaza, herpes zoster, infekcija mokraćnih puteva
Manje često		faringitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	leukopenija, anemija, neutropenija, trombocitopenija	neutropenija	
Često		leukopenija, anemija, trombocitopenija	hipokromna anemija
Poremećaji imunološkog sustava			
Često			alergijske reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	anoreksija		
Često			dehidracija, kaheksija
Manje često		anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji			
Često			tjeskoba, depresija, nesаница
Poremećaji živčanog sustava			
Često	parestezija, somnolencija		glavobolja, omaglica, neuropatija, hipertoniја
Manje često		parestezija, somnolencija	
Poremećaji oka			
Često			konjunktivitis
Srčani poremećaji			
Često			kardiovaskularni poremećaj
Krvožilni poremećaji			
Često			vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			

Često			dispneja, učestalo kašljanje
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	konstipacija, proljev, mučnina, stomatitis, povraćanje		
Često	bolovi u trbuhu, dispepsija, ulceracije u ustima	mučnina, stomatitis, povraćanje, bolovi u trbuhu, proljev	ulceracije u ustima, ezofagitis, mučnina i povraćanje, gastritis, disfagija, suha usta, nadutost, gingivitis, promjene okusa
Manje često		konstipacija, dispepsija, ulceracije u ustima	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Vrlo često	PPE*, alopecija, osip	PPE*	
Često	suha koža, promjene boje kože	alopecija, osip	vezikulobulozni osip, pruritus, ekfolijativni dermatitis, kožni poremećaj, makulopapularni osip, znojenje, akne, kožni ulkus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Često			križobolja, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva			
Često			dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Često			vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	astenija, poremećaj sluznica		
Često	vrućica, bol	astenija, poremećaj sluznica, bol	zimice, bolovi u prsištu, malaksalost, periferni edemi
Manje često		vrućica	
Pretrage			
Često			smanjenje tjelesne težine

* palmarno-plantarna eritrodizestezija (sindrom šaka-stopalo).

Mijelosupresija je uglavnom bila blaga do umjerena i lako liječiva. Sepsa povezana s leukopenijom nije bila česta (< 1%). Potpora čimbenikom rasta nije bila često potrebna (< 5%), dok je potpora transfuzijom bila potrebna u približno 15% bolesnika (vidjeti dio 4.2).

U podskupini od 410 bolesnika s karcinomom jajnika, klinički značajni laboratorijski poremećaji koji su se javili u kliničkim ispitivanjima lijeka Caelyx pegylated liposomal uključivali su povećanje

ukupnog bilirubina (obično u bolesnica s metastazama u jetri) (5%) i razine kreatinina u serumu (5%). Povećanje razine AST bilo je manje često (< 1%).

Bolesnice sa solidnim tumorima: u većoj kohorti od 929 bolesnica sa solidnim tumorima (uključujući karcinom dojke i karcinom jajnika), pretežno liječenih dozom od 50 mg/m² svaka 4 tjedna, sigurnosni profil i incidencija nuspojava bile su usporedive s onima u bolesnica liječenih u pivotalnim ispitivanjima karcinoma dojke i karcinoma jajnika.

Program liječenja multiplog mijeloma

U kliničkom ispitivanju faze III, od 646 bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije, 318 bolesnika liječeno je kombiniranom terapijom lijeka Caelyx pegylated liposomal u dozi od 30 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije primijenjene 4. dan nakon bortezomiba koji se primjenjivao u dozi od 1,3 mg/m² 1., 4., 8. i 11. dana svaka tri tjedna, ili monoterapijom bortezomiba. Vidjeti tablicu 7 za nuspojave uočene u ≥ 5% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom lijekovima Caelyx pegylated liposomal i bortezomib.

Neutropenija, trombocitopenija i anemija bile su najčešće hematološke nuspojave kako uz kombinirano liječenje lijekom Caelyx pegylated liposomal i bortezomibom, tako i uz monoterapiju bortezomibom. Incidencija neutropenije 3. i 4. stupnja bila je veća u skupini liječenoj kombiniranom terapijom nego u skupini koja je primala monoterapiju (28% naspram 14%). Incidencija trombocitopenije 3. i 4. stupnja bila je veća u skupini liječenoj kombinacijom lijekova nego u skupini koja je primala monoterapiju (22% naspram 14%). Incidencija anemije bila je slična u obje skupine (7% naspram 5%).

Stomatitis je bio češći u skupini s kombiniranim liječenjem (16%) nego u skupini koja je primala monoterapiju (3%), a težina stomatitisa je u većini slučajeva bila 2. stupnja ili manja. Stomatitis 3. stupnja zabilježen je u 2% bolesnika u skupini koja je primala kombiniranu terapiju. Nije bio zabilježen niti jedan slučaj stomatitisa 4. stupnja.

Mučnina i povraćanje bili su češći u skupini koja je primala kombiniranu terapiju (40% i 28%) nego u skupini koja je primala monoterapiju (32% i 15%) i bili su uglavnom 1. i 2. stupnja težine.

Liječenje s jednim ili oba lijeka moralo se prekinuti zbog nuspojava u 38% bolesnika. Česte nuspojave, koje su dovele do prekida liječenja bortezomibom i lijekom Caelyx pegylated liposomal, uključivale su PPE, neuralgiju, perifernu neuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, trombocitopeniju, smanjenu ejekcijsku frakciju i umor.

Tablica 7. Nuspojave povezane s liječenjem multiplog mijeloma u kliničkim ispitivanjima (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² u kombinaciji s bortezomibom svaka 3 tjedna) po stupnju težine, MedDRA klasifikaciji organskih sustava i MedDRA izrazu
Vrlo često (≥ 1/10); Često (≥ 1/100, < 1/10); Manje često (≥ 1/1000, < 1/100)

CIOMS III

Nuspojave po organskim sustavima	Svi stupnjevi težine n=318 (≥ 5%)	Stupanj 3/4** n=318 (≥ 5%)	Svi stupnjevi težine n=318 (1-5%)
Infekcije i infestacije			
Često	herpes simpleks, herpes zoster	herpes zoster	pneumonija, nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih puteva, oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	anemija, neutropenija, trombocitopenija	neutropenija, trombocitopenija	

Često	leukopenija	anemija, leukopenija	febrilna neutropenija, limfopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	anoreksija		
Često	smanjen apetit	anoreksija	dehidracija, hipokalijemija, hiperkalijemija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija, hipokalcemija
Manje često		smanjen apetit	
Psihijatrijski poremećaji			
Često	nesanica		tjeskoba
Poremećaji živčanog sustava			
Vrlo često	periferna senzorna neuropatija, neuralgija, glavobolja		
Često	periferna neuropatija, neuropatija, parestezija, polineuropatija, omaglica, dizgeuzija	neuralgija, periferna neuropatija, neuropatija	letargija, hipoestezija, sinkopa, disestezija
Manje često		glavobolja, periferna senzorna neuropatija, parestezija, omaglica	
Poremećaji oka			
Često			konjunktivitis
Krvožilni poremećaji			
Često			hipotenzija, ortostatska hipotenzija, napadi crvenila, hipertenzija, flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			
Često	dispneja		kašalj, epistaksa, dispneja pri naporu
Manje često		dispneja	
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, stomatitis		
Često	bolovi u trbuhu, dispepsija	mučnina, proljev, povraćanje, stomatitis	bolovi u gornjem dijelu trbuha, ulceracije u ustima, suha usta, disfagija, aftozni stomatitis
Manje često		konstipacija, bolovi u trbuhu, dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			

Vrlo često	PPE*, osip		
Često	suha koža	PPE*	pruritus, papularni osip, alergijski dermatitis, eritem, hiperpigmentacija kože, petehije, alopecija, erupcija izazvana lijekom
Manje često		osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Često	bol u ekstremitetima		artralgija, mialgija, spazmi mišića, mišićna slabost, mišićno-koštana bol, mišićno-koštana bol u prsištu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Često			eritem skrotuma
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	astenija, umor, pireksija		
Često		astenija, umor	periferni edemi, zimice, bolest slična gripi, malaksalost, hipertermija
Manje često		pireksija	
Pretrage			
Često	snižena tjelesna težina		povišena aspartat aminotransferaza, smanjena ejakcijska frakcija, povišen kreatinin u krvi, povišena alanin aminotransferaza

* Palmarno-plantarna eritrodizestezija (sindrom šaka-stopalo).

** Nuspojave 3./4. stupnja temelje se na uvjetima za nuspojave svih stupnjeva težine uz ukupnu incidenciju $\geq 5\%$ (vidjeti popis nuspojava u prvom stupcu).

Program liječenja Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om

Klinička ispitivanja u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om liječenih dozom od 20 mg/m^2 lijeka Caelyx pegylated liposomal pokazuju da je mijelosupresija bila najčešća nuspojava koja se smatra povezanom s lijekom Caelyx pegylated liposomal i koja se javljala vrlo često (u približno jedne polovice bolesnika).

Leukopenija je najčešća nuspojava lijeka Caelyx pegylated liposomal u ove populacije; primijećene su i neutropenija, anemija i trombocitopenija. Ovi se učinci mogu javiti na početku liječenja. Zbog hematološke toksičnosti može biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti ili odgoditi terapiju. Privremeno prekinite liječenje bolesnika lijekom Caelyx pegylated liposomal kad im je $\text{ANC} < 1.000/\text{mm}^3$ i/ili broj trombocita $< 50.000/\text{mm}^3$. U sljedećim se ciklusima može istovremeno dati G-CSF (ili GM-CSF) kako bi se poboljšala krvna slika kad je $\text{ANC} < 1.000/\text{mm}^3$. Hematološka toksičnost teža je kod bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om nego kod bolesnika s karcinomom jajnika (vidjeti gore dio za bolesnice s karcinomom jajnika).

Nuspojave dišnog sustava bile su česte u kliničkim ispitivanjima lijeka Caelyx pegylated liposomal i mogu biti povezane s oportunističkim infekcijama (OI, od engl. *opportunistic infections*) u populacije

s AIDS-om. Oportunističke infekcije znaju se javiti u bolesnika s Kaposijevim sarkomom nakon primjene lijeka Caelyx pegylated liposomal, a često se opaze u bolesnika s imunodeficijencijom prouzročenom HIV-om. Najčešće oportunističke infekcije u kliničkim ispitivanjima bile su kandidijaza, infekcija citomegalovirusom, herpes simpleks infekcija, upala pluća prouzročena *Pneumocystis carinii* i infekcija *Mycobacterium avium* kompleksom.

Tablica 8. Nuspojave primijećene u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om prema kategorijama učestalosti po CIOMS III

vrlo često (> 1/10); često (> 1/100, < 1/10); manje često (> 1/1000, < 1/100)

Infekcije i infestacije	
često	oralna monilijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često	neutropenija, anemija, leukopenija
često	trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	
manje često	konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	
često	omaglica
manje često	parestezija
Poremećaji oka	
često	retinitis
Krvožilni poremećaji	
često	vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
često	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	mučnina
često	proljev, stomatitis, povraćanje, ulceracije u ustima, bolovi u trbuhu, glositis, konstipacija, mučnina i povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	alopecija, osip
manje često	palmaro-plantarna eritrodizestezijska (PPE)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	astenija, vrućica, akutne reakcije povezane s infuzijom
Pretrage	
često	smanjenje tjelesne težine

Druge manje česte (< 5%) nuspojave bile su reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju. Nakon stavljanja lijeka u promet, u ove je populacije rijetko bila uočena bulozna erupcija.

Klinički značajni laboratorijski poremećaji bili su česti ($\geq 5\%$), uključujući povećanje razine alkalne fosfataze, AST i bilirubina za koje se vjeruje da je povezano s osnovnom bolešću, a ne lijekom Caelyx pegylated liposomal. Smanjenje hemoglobina i trombocita zabilježeno je manje često (< 5%). Sepsa povezana s leukopenijom rijetko je bila primijećena (< 1%). Neke od ovih abnormalnosti mogu biti povezane s osnovnom infekcijom HIV-om, a ne s lijekom Caelyx pegylated liposomal.

Svi bolesnici

Tijekom liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal, u 100 od 929 bolesnika (10,8%) sa solidnim tumorima prijavljene su reakcije povezane s infuzijom definirane u skladu sa sljedećim Costart izrazima: alergijska reakcija, anafilaktoidna reakcija, astma, edem lica, hipotenzija, vazodilatacija, urtikarija, križobolja, bol u prsištu, zimice, vrućica, hipertenzija, tahikardija, dispepsija, mučnina, vrtoglavica, dispneja, faringitis, osip, svrbež, znojenje, reakcije na mjestu primjene injekcije i interakcije s lijekovima. Trajni prekid liječenja nije bio čest, zabilježene učestalosti od samo 2%. Slična incidencija reakcija na infuziju (12,4%) i prekida liječenja (1,5%) primijećena je u programu liječenja karcinoma dojke. U bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali Caelyx pegylated liposomal i bortezomib, reakcije povezane s infuzijom zabilježene su s učestalošću od 3%. U bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om, reakcije povezane s infuzijom bile su obilježene napadima crvenila, nedostatkom daha, edemom lica, glavoboljom, zimicama, bolom u leđima, stezanjem u prsištu i grlu i/ili hipotenzijom, s očekivanom učestalošću od 5% do 10%. Vrlo su rijetko su bile uočene konvulzije povezane s reakcijom na infuziju. U svih bolesnika reakcije povezane s infuzijom prvenstveno su se pojavile tijekom prve infuzije. Privremenim prekidom infuzije ovi simptomi obično nestanu bez dodatne terapije. U gotovo svih bolesnika liječenje lijekom Caelyx pegylated liposomal može se nastaviti nakon što se svi simptomi povuku, bez ponovne pojave. Reakcije na infuziju rijetko se ponavljaju nakon prvog ciklusa liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal zabilježena je mijelosupresija praćena anemijom, trombocitopenijom, leukopenijom i, rijetko, febrilnom neutropenijom.

Stomatitis je bio uočen u bolesnika koji su primali kontinuiranu infuziju konvencionalnog doksorubicinklorida i bio je čest u bolesnika koji su primali Caelyx pegylated liposomal. To nije spriječilo dovršavanje liječenja u tih bolesnika i obično nije bilo potrebno smanjivati dozu, osim ako zbog stomatitisa bolesnik nije mogao jesti. U tom se slučaju razmak između doza može produljiti za 1 - 2 tjedna ili se može smanjiti doza (vidjeti dio 4.2).

Povećana incidencija kongestivnog zatajenja srca povezana je s liječenjem doksorubicinom u doživotnim kumulativnim dozama $> 450 \text{ mg/m}^2$ ili pri nižim dozama u bolesnika s rizičnim čimbenicima za srčanu bolest. Biopsije endomiokarda u devet od deset bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om koji su primili kumulativnu dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal veću od 460 mg/m^2 nisu pokazale prisutnost antraciklinom prouzročene kardiomiopatije. Preporučena doza lijeka Caelyx pegylated liposomal za bolesnike s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om iznosi 20 mg/m^2 svaka dva do tri tjedna. Kumulativna doza pri kojoj bi kardiotsičnost bila razlog za zabrinutost u ovih bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om ($> 400 \text{ mg/m}^2$) bila bi doza primljena u više od 20 ciklusa liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal tijekom 40 do 60 tjedana.

Dodatno su učinjene biopsije endomiokarda u 8 bolesnika sa solidnim tumorima koji su primili kumulativne doze antraciklina od $509 \text{ mg/m}^2 - 1,680 \text{ mg/m}^2$. Prema Billinghamovoj ljestvici bodovanja kardiotsičnost je bila stupnja 0 – 1,5. Ovi stupnjevi odgovaraju stanju odsutnosti srčane toksičnosti ili blage srčane toksičnosti.

U pivotalnom ispitivanju faze III usporedbe s doksorubicinom, 58/509 (11,4%) randomiziranih ispitanika (10 liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal u dozi od 50 mg/m^2 /svaka 4 tjedna nasuprot 48 liječenih doksorubicinom u dozi od 60 mg/m^2 /svaka 3 tjedna) ispunilo je za vrijeme liječenja ili praćenja kriterije za kardiotsičnost definirane planom ispitivanja. Kardiotsičnost je bila definirana kao smanjenje za 20 ili više bodova u odnosu na početno stanje ako je LVEF u mirovanju i dalje bio u normalnom rasponu, ili kao smanjenje za 10 ili više bodova ako je došlo do promjene LVEF (ispod donje granice normale). Niti jedan od 10 ispitanika liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal koji su pokazivali znakove kardiotsičnosti prema LVEF kriterijima, nije razvio znakove i simptome kroničnog zatajenja srca. Nasuprot tomu, 10 od 48 ispitanika liječenih doksorubicinom koji su pokazivali znakove kardiotsičnosti prema LVEF kriterijima razvilo je i znakove i simptome kroničnog zatajenja srca.

U bolesnika sa solidnim tumorima, uključujući podskupinu bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika, liječenih dozom od 50 mg/m² po ciklusu uz doživotnu kumulativnu dozu antraciklina do 1532 mg/m², incidencija klinički značajno poremećene srčane funkcije bila je niska. Od 418 bolesnika liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal u dozi od 50 mg/m² po ciklusu, kojima je na početku ispitivanja izmjerena ejijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) i učinjeno najmanje jedno MUGA mjerenje tijekom praćenja, 88 bolesnika primilo je kumulativnu dozu antraciklina od > 400 mg/m², što predstavlja razinu izloženosti povezanu s povećanim rizikom od kardiovaskularne toksičnosti kod konvencionalnog doksorubicina. Samo je 13 od ovih 88 bolesnika (15%) imalo najmanje jednu klinički značajnu promjenu u LVEF nalazu, koja je definirana kao vrijednost LVEF manja od 45% ili smanjenje LVEF za najmanje 20 bodova u odnosu na početno stanje. Nadalje, samo je u jednog bolesnika (kumulativna doza antraciklina od 944 mg/m²) prekinuto ispitivano liječenje zbog kliničkih simptoma kongestivnog zatajenja srca.

U analizi objedinjenih podataka 4231 bolesnika koji su primali Caelyx pegylated liposomal za karcinom dojke, karcinom jajnika, multipli mijelom ili KS povezanog s AIDS-om, manje često su prijavljivane ventrikularna aritmija, palpitacije, zatajenje srca, srčani zastoj, blok desne grane snopa i smanjena ejijska frakcija, a rijetko su prijavljivani atrioventrikularni blok, cijanoza i poremećaj provođenja.

Kao i s drugim antineoplastičkim lijekovima koji oštećuju DNK, u bolesnika koji su primili kombinirano liječenje doksorubicinom zabilježene su sekundarne akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplazije. Stoga svaki bolesnik koji se liječi doksorubicinom treba biti pod hematološkim nadzorom.

Premda je lokalna nekroza nakon ekstravazacije bila vrlo rijetka, Caelyx pegylated liposomal se smatra iritansom. Ispitivanja na životinjama pokazuju da primjena doksorubicinklorida u liposomalnom obliku smanjuje mogućnost oštećenja zbog ekstravazacije. Ako se pojave bilo kakvi znakovi ili simptomi ekstravazacije (npr. bockanje, eritem), odmah prekinite infuziju i nastavite s primjenom lijeka kroz drugu venu. Primjena leda na mjesto ekstravazacije tijekom približno 30 minuta može pomoći u ublažavanju lokalne reakcije. Caelyx pegylated liposomal se ne smije davati intramuskularnim ili supkutanim putem.

Recidiv kožne reakcije zbog prethodne terapije zračenjem rijetko se javlja uz primjenu lijeka Caelyx pegylated liposomal.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka Caelyx pegylated liposomal u promet opisane su u Tablici 9. Učestalosti su prikazane prema slijedećoj konvenciji:

Vrlo često	≥ 1/10
Često	≥ 1/100 i < 1/10
Manje često	≥ 1/1000 i < 1/100
Rijetko	≥ 1/10 000 < 1/1000
Vrlo rijetko	< 1/10 000 uključujući izolirane prijave

Tablica 9. Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka Caelyx pegylated liposomal u promet

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
vrlo rijetko	sekundarna neoplazma u ustima ¹
Krvožilni poremećaji	
manje često	venska tromboembolija, uključujući tromboflebitis, vensku trombozu i plućnu emboliju
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
rijetko	lihenoidna keratoza
vrlo rijetko	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

¹ Slučajevi sekundarnog karcinoma u ustima bili su prijavljeni u bolesnika koji su dugotrajno (duže od jedne godine) izloženi lijeku Caelyx pegylated liposomal ili u onih kod koji primaju ukupnu dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal veću od 720 mg/m² (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje doksorubicinkloridom pogoršava toksične učinke mukozitisa, leukopenije i trombocitopenije. Liječenje akutnog predoziranja teško mijelosuprimiranih bolesnika sastoji se od hospitalizacije, antibiotika, transfuzija trombocita i granulocita i simptomatskog liječenja mukozitisa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citotoksični antibiotici (antraciklini i slični pripravci), ATK oznaka: L01DB01.

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar u lijeku Caelyx pegylated liposomal je doksorubicinklorid, citotoksični antraciklinski antibiotik koji se dobiva iz *Streptomyces peuceii* var. *caesius*. Točan mehanizam antitumorskog djelovanja doksorubicina nije poznat. Općenito se vjeruje da je inhibicija sinteze DNK, RNK i sinteze bjelančevina odgovorna za većinu citotoksičnih učinaka. To je vjerojatno rezultat interkalacije antraciklina između susjednih parova baza u dvostrukoj uzvojnici DNK, čime se sprječava njihovo razdvajanje kod replikacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano ispitivanje faze III u kojem je Caelyx pegylated liposomal uspoređivan s doksorubicinom u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke dovršilo je 509 bolesnika. Cilj određen planom ispitivanja bio je pokazati neinferiornost lijeka Caelyx pegylated liposomal u odnosu na doksorubicin te je i postignut, a omjer rizika (HR) za preživljenje bez napredovanja bolesti iznosio je 1,00 (95% CI za HR=0,82 – 1,22). Omjer rizika za preživljenje bez napredovanja bolesti pri liječenju, nakon prilagođivanja na prognostičke varijable bio je u skladu s preživljenjem bez napredovanja bolesti u cjelokupne populacije uključene u ispitivanje (ITT populacija).

Primarna analiza kardiotoksičnosti pokazala je da je rizik od razvoja srčanog poremećaja kao posljedice kumulativne doze antraciklina bio značajno niži uz Caelyx pegylated liposomal nego doksorubicin (HR=3,16, p < 0,001). U kumulativnim dozama većima od 450 mg/m² nije bilo srčanih poremećaja uz Caelyx pegylated liposomal.

Komparativno ispitivanje faze III u kojem je Caelyx pegylated liposomal uspoređivan s topotekanom u bolesnika s epitelnim karcinomom jajnika nakon neuspješne prve linije kemoterapije na bazi platine, dovršile su 474 bolesnice. Postojala je korist za opće preživljenje (OS) u bolesnica liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal u odnosu na bolesnice liječene topotekanom, kako je pokazao omjer rizika (HR) od 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), p=0,050. Postotak preživljenja bolesnica koje su primale Caelyx pegylated liposomal na kraju 1. godine ispitivanja iznosio je 56,3%, na kraju 2. godine 34,7%, a na kraju 3. godine 20,2% u usporedbi s postotkom preživljenja od 54,0%, 23,6% odnosno 13,2% u bolesnica liječenih topotekanom.

U podskupini bolesnica koje su reagirale na platinu, razlika je bila veća: HR od 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), p=0,017. Postotci preživljenja bolesnica koje su primale Caelyx pegylated liposomal iznosili

su 74,1% na kraju 1. godine, 51,2% na kraju 2. godine i 28,4% na kraju 3. godine u usporedbi s 66,2%, 31,0% i 17,5% u bolesnica liječenih topotekanom.

Liječenje je bilo slično u podskupini bolesnica otpornih na platinu: HR od 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Postotci preživljenja bolesnica koje su primale Caelyx pegylated liposomal iznosili su 41,5% na kraju 1. godine, 21,1% na kraju 2. godine i 13,8% na kraju 3. godine u usporedbi s preživljenjem od 43,2%, 17,2% i 9,5% u bolesnica liječenih topotekanom.

Randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III otvorenog tipa na usporednim skupinama kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene kombiniranog liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal i bortezumibom s monoterapijom bortezumibom u bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili barem 1 liniju liječenja i u kojih bolest nije napredovala za vrijeme liječenja antraciklinima, uključilo je 646 bolesnika. U bolesnika liječenih kombiniranom terapijom lijeka Caelyx pegylated liposomal i bortezumiba nastupilo je značajno poboljšanje vremena do napredovanja bolesti (TTP) kao primarnog ishoda ispitivanja u usporedbi s bolesnicima liječenima monoterapijom bortezumibom, kao što je pokazalo smanjenje rizika (RR) za 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$, na temelju 407 TTP događaja. Medijan za TTP iznosio je 6,9 mjeseci u bolesnika liječenih monoterapijom bortezumibom u usporedbi s 8,9 mjeseci u bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Caelyx pegylated liposomal i bortezumiba. Planom ispitivanja definirana privremena analiza (na temelju 249 TTP događaja) potaknula je prijevremeni prekid ispitivanja zbog djelotvornosti. Ova privremena analiza pokazala je smanjenje rizika za TTP od 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Medijan za TTP iznosio je 6,5 mjeseci kod bolesnika liječenih monoterapijom bortezumibom u usporedbi s 9,3 mjeseca kod bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Caelyx pegylated liposomal i bortezumiba. Ovi rezultati, premda nisu konačni, čine završnu analizu određenu planom ispitivanja. Konačna analiza za ukupno preživljenje (OS) napravljena nakon medijana praćenja u trajanju od 8,6 godina nije pokazala značajnu razliku u OS između dviju liječenih skupina. Medijan OS bio je 30,8 mjeseci (95% CI: 25,2-36,5 mjeseci) za bolesnike na monoterapiji bortezumibom i 33,0 mjeseci (95% CI: 28,9-37,1 mjeseci) za bolesnike na kombiniranom liječenju lijekom Caelyx pegylated liposomal s bortezumibom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Caelyx pegylated liposomal je pegilirani liposomalni oblik doksorubicinklorida koji se dugo zadržava u krvotoku. Na površini pegiliranih liposoma nalaze se umetnuti segmenti hidrofilnog polimera metokspolietilen glikola (MPEG). Ove linearne skupine MPEG-a pružaju se s površine liposoma, stvarajući zaštitni omotač koji smanjuje interakcije između dvoslojne lipidne membrane i komponenata plazme. To omogućuje liposomima lijeka Caelyx pegylated liposomal da dulje vrijeme cirkuliraju krvotokom. Pegilirani liposomi dovoljno su mali (prosječni promjer od približno 100 nm) da neoštećeni prođu (ekstravazacija) kroz krhke krvne žile koje opskrbljuju tumor. Prodiranje pegiliranih liposoma iz krvnih žila i njihov ulazak i nakupljanje u tumoru dokazano je u miševa s C-26 karcinomima debelog crijeva i u transgeničnih miševa s lezijama sličnim Kaposijevom sarkomu. Osim toga, pegilirani liposomi imaju slabo propusni lipidni matriks i unutarnji vodeni puferski sustav, koji zajedno čine omotač oko doksorubicinklorida i čuvaju ga dok se liposomi nalaze u krvotoku.

Farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal u plazmi u ljudi značajno se razlikuje od farmakokinetike standardnih pripravaka doksorubicinklorida zabilježene u literaturi. Farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal u manjim dozama ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$) je linearna. U rasponu doza od $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$, farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal je nelinearna. Standardni doksorubicinklorid opsežno se raspodjeljuje u tkiva (volumen raspodjele: 700 do 1100 l/m^2) i brzo eliminira klirensom (24 do 73 l/h/m^2). Nasuprot tomu, farmakokinetički profil lijeka Caelyx pegylated liposomal pokazuje da je Caelyx pegylated liposomal uglavnom ograničen na vaskularni volumen tekućine i da klirens doksorubicina u krvi ovisi o liposomalnom nosaču. Doksorubicin se oslobađa nakon što liposomi izađu iz krvotoka i uđu u tkivo.

U ekvivalentnim dozama, vrijednosti plazmatske koncentracije i AUC lijeka Caelyx pegylated liposomal koje uglavnom predstavljaju pegilirani liposomalni doksorubicinklorid (sadrži 90% do 95%

izmjerenog doksorubicina), značajno su veće od onih koje se postižu standardnim pripravcima doksorubicinklorida.

Caelyx pegylated liposomal se ne može primjenjivati naizmjenice s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Populacijska farmakokinetika

Farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal procijenjena je populacijskim farmakokinetičkim pristupom u 120 bolesnika u 10 različitim kliničkim ispitivanjima. Farmakokinetiku lijeka Caelyx pegylated liposomal u rasponu doza od 10 mg/m² do 60 mg/m² najbolje opisuje nelinearni model u dva odjeljka s eliminacijom prema kinetici nultog reda i Michaelis-Mentenovoj kinetici. Prosječni intrinzički klirens lijeka Caelyx pegylated liposomal bio je 0,030 l/h/m² (raspon 0,008 do 0,152 l/h/m²), a prosječni centralni volumen raspodjele bio je 1,93 l/m² (raspon 0,96 – 3,85 l/m²) i približavao se vrijednosti plazmatskog volumena. Prividni poluvijek kretao se u rasponu 24 – 231 sat, uz prosjek od 73,9 sati.

Bolesnice s karcinomom dojke

Farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal utvrđena u 18 bolesnica s karcinomom dojke bila je slična farmakokinetici utvrđenoj u većoj populaciji od 120 bolesnika s raznim karcinomima. Prosječni intrinzički klirens bio je 0,016 l/h/m² (raspon 0,008 – 0,027 l/h/m²), prosječni centralni volumen raspodjele bio je 1,46 l/m² (raspon 1,10 – 1,64 l/m²). Prosječni poluvijek bio je 71,5 sati (raspon 45,2 – 98,5 sati).

Bolesnice s karcinomom jajnika

Farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal utvrđena u 11 bolesnica s karcinomom jajnika bila je slična farmakokinetici utvrđenoj u većoj populaciji od 120 bolesnika s raznim karcinomima. Prosječni intrinzički klirens bio je 0,021 l/h/m² (raspon 0,009 – 0,041 l/h/m²), a prosječni centralni volumen raspodjele bio je 1,95 l/m² (raspon 1,67 – 2,40 l/m²). Prosječni prividni poluvijek bio je 75,0 sati (raspon 36,1 – 125 sati).

Bolesnici s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om

Farmakokinetika lijeka Caelyx pegylated liposomal u plazmi utvrđena je u 23 bolesnika s Kaposijevim sarkomom koji su primili jednokratnu dozu od 20 mg/m² primijenjenu infuzijom u trajanju od 30 minuta. Farmakokinetički parametri lijeka Caelyx pegylated liposomal (koji primarno predstavljaju pegilirani liposomalni doksorubicinklorid i niske razine neinkapsuliranog doksorubicinklorida) izmjereni nakon doze od 20 mg/m² prikazani su u tablici 10.

Tablica 10. Farmakokinetički parametri u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal

Parametar	Srednja vrijednost ± standardna pogreška
	20 mg/m ² (n=23)
Maksimalna koncentracija u plazmi* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Klirens iz plazme (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volumen raspodjele (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ poluvijek (sati)	5,2 ± 1,4
λ ₂ poluvijek (sati)	55,0 ± 4,8

*Mjereni na kraju 30-minutne infuzije

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze na životinjama, profil toksičnosti lijeka Caelyx pegylated liposomal čini se vrlo sličnim profilu zabilježenom u ljudi koji dugotrajno primaju infuzije standardnog doksorubicinklorida. Kod lijeka Caelyx pegylated liposomal, inkapsuliranost doksorubicinklorida u pegiliranim liposomima razultira različitim jačinom ovih učinaka, kako je dalje navedeno.

Kardiotoksičnost

Ispitivanja u kunića pokazala su da je Caelyx pegylated liposomal manje kardiotoksičan nego konvencionalni pripravci doksorubicinklorida.

Toksični učinci na kožu

U ispitivanjima provedenima nakon ponovljene primjene lijeka Caelyx pegylated liposomal u štakora i pasa, ozbiljne kožne upale i stvaranje ulkusa opažene su uz klinički značajne doze. U ispitivanju na psima, nastanak i težina tih lezija smanjili su se sniženjem doze ili produljenjem razmaka između primjene doza. Slične lezije na koži, koje su opisane kao palmarno-plantarna eritrodizestezija, uočene su i u bolesnika nakon dugotrajne intravenske infuzije (vidjeti dio 4.8).

Anafilaktoidni odgovor

Za vrijeme ispitivanja toksičnosti ponovljene doze u pasa, nakon primjene pegiliranih liposoma (placebo) primijećen je akutni odgovor obilježen hipotenzijom, bljedoćom sluznica, salivacijom, povraćanjem i razdobljima hiperaktivnosti nakon kojih su slijedile hipoaktivnost i letargija. Sličan, ali manje težak odgovor bio je primijećen i u pasa liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal i standardnim doksorubicinom.

Premedikacija antihistaminicima smanjila je jačinu hipotenzivnog odgovora. Međutim, reakcija nije bila opasna po život i psi su se brzo oporavili nakon prekida liječenja.

Lokalna toksičnost

Ispitivanja potkožne podnošljivosti pokazuju da Caelyx pegylated liposomal, nasuprot standardnom doksorubicinkloridu, uzrokuje blažu lokalnu nadraženost ili oštećenje tkiva nakon eventualne ekstravazacije.

Mutagenost i kancerogenost

Premda ova ispitivanja nisu provedena s lijekom Caelyx pegylated liposomal, doksorubicinklorid, farmakološki djelatan sastojak lijeka Caelyx pegylated liposomal, mutagen je i kancerogen. Pegilirani placebo liposomi niti su mutageni niti genotoksični.

Reproduktivna toksičnost

Caelyx pegylated liposomal je izazvao blagu do umjerenu atrofiju jajnika i testisa u miševa nakon jednokratne doze od 36 mg/kg. Smanjena težina testisa i hipospermija bile su prisutne u štakora nakon ponovljenih doza $\geq 0,25$ mg/kg na dan, a difuzna degeneracija sjemenih kanalića i izrazito smanjenje spermatogeneze uočeno je u pasa nakon ponovljene doze od 1 mg/kg na dan (vidjeti dio 4.6).

Nefrotoksičnost

Ispitivanje je pokazalo da Caelyx pegylated liposomal u jednokratnoj intravenskoj dozi koja je više nego dvaput veća od kliničke doze toksično djeluje na bubrege u majmuna. Bubrežna toksičnost uočena je čak i uz niže jednokratne doze doksorubicinklorida u štakora i kunića. Budući da analiza baze podataka o sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuje na značajnu nefrotoksičnost lijeka Caelyx pegylated liposomal, navedeni nalazi dobiveni u majmuna možda nisu važni za procjenu rizika u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol (MPEG-DSPE)

potpuno hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje (HSPC)

kolesterol

amonijev sulfat

saharoza

histidin

voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

20 mjeseci.

Nakon razrjeđivanja:

- Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika, a lijek se ne smije držati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Djelomično iskorištene bočice moraju se odbaciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od stakla tipa I, svaka sa silikoniziranim sivim brombutilnim čepom i aluminijskim prstenom, s volumenom lijeka za primjenu od 10 ml (20 mg) ili 25 ml (50 mg).
Caelyx pegylated liposomal je dostupan u pakiranjima s jednom ili deset bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nemojte koristiti materijal koji pokazuje znakove taloženja ili sadrži neke druge čestice.

Potreban je oprez kod rukovanja otopinom lijeka Caelyx pegylated liposomal. Obvezatno je korištenje rukavica. Ako Caelyx pegylated liposomal dođe u dodir s kožom ili sluznicama, odmah ga temeljito isperite vodom i sapunom. Način rukovanja lijekom Caelyx pegylated liposomal i njegovo uklanjanje moraju biti sukladni načinu rukovanja i uklanjanja drugih antitumorskih lijekova sukladno nacionalnim propisima.

Odredite dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal koju ćete primijeniti (na temelju preporučene doze i površine tijela bolesnika). Izvucite odgovarajući volumen lijeka Caelyx pegylated liposomal u sterilnu štrcaljku. Morate se strogo pridržavati aseptične tehnike, budući da Caelyx pegylated liposomal ne sadrži nikakav konzervans niti bakteriostatsko sredstvo. Odgovarajuća doza lijeka Caelyx pegylated liposomal mora se prije primjene razrijediti u 5%-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze za infuziju. Za doze < 90 mg, razrijedite Caelyx pegylated liposomal u 250 ml, a za doze ≥ 90 mg, razrijedite Caelyx pegylated liposomal u 500 ml. Doza se može primijeniti infuzijom u trajanju od 60 ili 90 minuta, kako je opisano u dijelu 4.2.

Uporaba bilo kojeg drugog otapala osim 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju ili prisutnost bilo kakvog bakteriostatskog sredstva, kao što je benzilni alkohol, može izazvati taloženje lijeka Caelyx pegylated liposomal.

Preporučuje se spajanje linije za infuziju lijeka **Caelyx pegylated liposomal** preko postraničnog ulaza na cijevi za intravensku infuziju 5%-tne (50 mg/ml) glukoze. Infuzija se može dati kroz perifernu venu. Nemojte koristiti infuzijske cijevi s ugrađenim filtrima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. svibnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KUTIJA 20 mg/10 ml – 1 bočica
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KUTIJA 20 mg/10 ml – 10 bočica

1. NAZIV LIJEKA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
pegilirani liposomalni doksorubicinklorid

2. NAVODENJE DJELATNE (IH) TVARI

Jedan ml lijeka Caelyx pegylated liposomal sadrži 2 mg pegiliranog liposomalnog doksorubicinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol, potpuno hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje, kolesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica
10 bočica
20 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte primjenjivati naizmjenice s drugim formulacijama doksorubicinklorida.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KUTIJA 50 mg/25 ml – 1 bočica
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KUTIJA 50 mg/25 ml – 10 bočica

1. NAZIV LIJEKA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
pegilirani liposomalni doksorubicinklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka Caelyx pegylated liposomal sadrži 2 mg pegiliranog liposomalnog doksorubicinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol, potpuno hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje, kolesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica
10 bočica
50 mg/25 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte primjenjivati naizmjenice s drugim formulacijama doksorubicinklorida.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NALJEPNICA 20 mg/10 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
pegilirani liposomalni doksorubicinklorid

i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/10 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NALJEPNICA 50 mg/25 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
pegilirani liposomalni doksorubicinklorid

i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/25 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju pegilirani liposomalni doksorubicinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Caelyx pegylated liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Caelyx pegylated liposomal
3. Kako primjenjivati Caelyx pegylated liposomal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Caelyx pegylated liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Caelyx pegylated liposomal i za što se koristi

Caelyx pegylated liposomal je antitumorski lijek.

Caelyx pegylated liposomal se primjenjuje u liječenju raka dojke u bolesnica s rizikom za srčane tegobe. Caelyx pegylated liposomal se primjenjuje i u liječenju raka jajnika. Primjenjuje se za uništavanje stanica raka, smanjenje veličine tumora, usporavanje rasta tumora i produljenje života.

Caelyx pegylated liposomal se također primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom, bortezomibom, u liječenju multiplog mijeloma, raka krvi kod bolesnika koji su prethodno primili barem 1 liniju liječenja.

Caelyx pegylated liposomal se također primjenjuje za poboljšanje stanja kod Kaposijevog sarkoma gdje može izravnati, posvijetliti i čak smanjiti kancerozne promjene. Drugi simptomi Kaposijevog sarkoma, kao što su oticanje oko tumora, također se mogu smanjiti ili nestati.

Caelyx pegylated liposomal sadrži djelatnu tvar koja djeluje na stanice tako da ubija isključivo stanice raka. Doksorubicinklorid u lijeku Caelyx pegylated liposomal smješten je unutar sitnih kuglica koje se zovu pegilirani liposomi i koje pomažu da lijek iz krvi uđe u tkivo raka, a ne u normalno zdravo tkivo.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Caelyx pegylated liposomal

Nemojte primjenjivati Caelyx pegylated liposomal

- ako ste alergični na doksorubicinklorid, kikiriki ili soju ili neki sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Morate reći svom liječniku o sljedećem:

- ako uzimate neki lijek zbog bolesti srca ili bolesti jetre;
- ako imate šećernu bolest, zato što Caelyx pegylated liposomal sadrži šećer, zbog čega će Vam možda biti potrebno prilagoditi liječenje šećerne bolesti;
- ako imate Kaposijev sarkom i uklonili su Vam slezenu;

- ako primijetite ranice, promjenu boje ili bilo kakvu nelagodu u ustima.

Djeca i adolescenti

Caelyx pegylated liposomal se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata, jer nije poznato kako će lijek djelovati na njih.

Drugi lijekovi i Caelyx pegylated liposomal

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika

- ako uzimate, nedavno ste uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta;
- o svakom drugom lijeku za liječenje raka koji uzimate ili ste uzimali, zato što je potreban osobit oprez kad se radi o lijekovima koji smanjuju broj bijelih krvnih stanica jer ovaj lijek može prouzročiti daljnje smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Ako niste sigurni koje ste lijekove primali ili koje ste bolesti imali, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Budući da djelatna tvar doksorubicinklorid u lijeku Caelyx pegylated liposomal može prouzročiti urođene mane, važno je da obavijestite liječnika ako mislite da ste trudni. Izbjegavajte trudnoću dok Vi ili Vaš partner uzimate Caelyx pegylated liposomal, kao i tijekom šest mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal.

Budući da doksorubicinklorid može biti štetan za dojenu djecu, žene moraju prekinuti dojenje prije početka liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal. Liječnici preporučuju ženama inficiranim HIV-om da ne doje svoju djecu ni pod kojim okolnostima kako bi izbjegle prijenos HIV-a.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ni koristiti alate ni strojeve ako zbog liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal osjećate umor ili pospanost.

Caelyx pegylated liposomal sadrži sojino ulje i natrij

Caelyx pegylated liposomal sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

Caelyx pegylated liposomal sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal je jedinstveni oblik lijeka. Ne smije se naizmjenice primjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Koliko lijeka Caelyx pegylated liposomal se daje

Ako se liječite zbog raka dojke ili raka jajnika, Caelyx pegylated liposomal ćete primati u dozi od 50 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine). Doza se ponavlja svaka 4 tjedna sve dok nema napredovanja bolesti i dok Vi dobro podnosite liječenje.

Ako se liječite zbog multiplog mijeloma, a već ste prethodno primili najmanje 1 liniju liječenja, Caelyx pegylated liposomal ćete primati u dozi od 30 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine) u obliku jednosatne infuzije u venu 4. dana trodnevnog ciklusa liječenja bortezomibom, neposredno nakon infuzije bortezomiba. Doza se ponavlja sve dok imate zadovoljavajući odgovor na liječenje i dobro ga podnosite.

Ako se liječite zbog Kaposijevog sarkoma, Caelyx pegylated liposomal ćete primati u dozi od 20 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine). Doza se ponavlja svaka

2 do 3 tjedna tijekom 2 - 3 mjeseca, a potom onoliko često koliko je potrebno da se održi poboljšano stanje.

Kako se Caelyx pegylated liposomal daje

Caelyx pegylated liposomal će Vam davati liječnik putem dripa (infuzije) u venu. Ovisno o dozi i indikaciji, infuzija može trajati od 30 minuta do više od jednog sata (npr., 90 minuta).

Ako primijenite više lijeka Caelyx pegylated liposomal nego što ste trebali

Akutno predoziranje pogoršava nuspojave poput ranica u ustima ili smanjenja broja bijelih krvnih stanica i krvnih pločica. Liječenje će uključivati primjenu antibiotika, transfuziju krvnih pločica, primjenu čimbenika koji potiču proizvodnju bijelih krvnih stanica i simptomatsko liječenje ranica u ustima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Za vrijeme infuzije lijeka Caelyx pegylated liposomal mogu nastati sljedeće reakcije: crvenilo lica, nedostatak daha, glavobolja, zimice, križbolja, stezanje u prsištu i/ili grlu, grlobolja, nizak ili povišen krvni tlak, ubrzan rad srca, otok lica, vrućica, omaglica, mučnina, probavne tegobe, svrbež, osip i znojenje. U vrlo rijetkim slučajevima uočeni su napadaji (konvulzije). Mogu se pojaviti i bockanje ili oticanje kože na mjestu injekcije. Ako infuzija peče ili boli dok primete dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Odmah se javite liječniku ako:

- koža na šakama i stopalima postane crvena i bolna;
- se pojavi bolno crvenilo kože i/ili mjehuri na tijelu ili u ustima;
- se pojave srčane tegobe;
- dobijete ranice u ustima;
- razvijete vrućicu ili neki drugi znak infekcije;
- iznenada osjetite nedostatak daha ili oštru bol u prsištu koja se može pogoršavati pri dubokom disanju ili kašljanju;
- meka tkiva na nogama postanu otečena, topla ili osjetljiva na dodir, ponekad uz bolove koji se pogoršavaju pri stajanju ili hodanju.

Ostale nuspojave

Između infuzija može nastati sljedeće:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- crvenilo, oticanje i ranice na dlanovima i tabanima. Ovi se učinci često vide, a ponekad su vrlo ozbiljni. U teškim slučajevima, ti učinci mogu ometati svakodnevne aktivnosti, a mogu trajati 4 tjedna ili dulje prije nego što se potpuno povuku. Liječnik će možda željeti odgoditi početak i/ili smanjiti dozu sljedećeg ciklusa (vidjeti Strategije za sprječavanje i liječenje sindroma šaka-stopalo, niže);
- bol ili ranice u ustima ili grlu, mučnina, povraćanje, proljev, zatvor, gubitak apetita, smanjenje tjelesne težine
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može povećati mogućnost infekcije. Anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica) može prouzročiti umor, a smanjeni broj krvnih pločica može povećati rizik od krvarenja. U rijetkim slučajevima, niski broj bijelih krvnih stanica može dovesti do teške infekcije. Zbog mogućih promjena u krvnim stanicama redovito ćete raditi krvne pretrage. Iz kliničkog ispitivanja u kojem se uspoređivao Caelyx pegylated liposomal s drugim liječenjem (bleomicin/vinkristin) u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om, poznato je da može postojati povećana mogućnost nekih infekcija uz Caelyx pegylated liposomal. Međutim, za razliku od iskustva s bolesnicima koji imaju Kaposijev

sarkom povezan s AIDS-om, kad je Caelyx pegylated liposomal uspoređen sa standardnim liječenjem uznapredovalog raka jajnika (topotekan), rizik od infekcija bio je znatno niži u bolesnica liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal. Rizik od niskog broja krvnih stanica i infekcije bio je sličan u ispitivanjima raka dojke. Neki od navedenih učinaka mogu biti povezani s Vašom bolešću, a ne s lijekom Caelyx pegylated liposomal;

- opći osjećaj umora, slabost, osjećaj trnaca i mravaca ili bolovi u šakama i stopalima;
- ispadanje kose

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bolovi u trbuhu;
- soor u ustima (gljivična infekcija usta), ranice u nosu, krvarenje iz nosa, groznica na usnama i upala jezika;
- laboratorijske vrijednosti povezane s funkcijom jetre mogu biti povišene ili snižene za vrijeme liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal;
- pospanost, omaglica, nesvjestica, bolovi u kostima, bolovi u dojčkama, neuobičajena napetost mišića, bolovi u mišićima, grčevi ili oticanje nogu, oticanje općenito, upala mrežnice (dio oka koji reagira na svjetlo), pojačano lučenje suza, zamagljen vid, osjećaj trnaca i mravaca ili bolovi u šakama i stopalima;
- upala folikula dlaka, ljuskava koža, upala ili osip, poremećena pigmentacija kože (boja) i poremećaj noktiju;
- srčane tegobe, npr. nepravilan rad srca, proširene krvne žile;
- vrućica, povišena temperatura ili neki drugi znak infekcije koji može biti povezan s Vašom bolešću;
- dišne tegobe, tj., otežano disanje ili kašljanje koje može biti povezano s infekcijama koje su posljedica Vaše bolesti;
- nedostatak vode u tijelu (dehidracija), jak gubitak težine i gubitak mišićne mase, niske razine kalcija, magnezija, kalija ili natrija u krvi, visoke razine kalija u krvi;
- upaljen jednjak, upaljena sluznica želuca, poteškoće s gutanjem, suha usta, vjetrovi, upaljene desni (gingivitis), promjena u osjećanju okusa;
- upala rodnice;
- bol pri mokrenju;
- ako ste prethodno imali kožne reakcije, tj., bol, crvenilo i suhoću kože, za vrijeme terapije zračenjem, isto se može dogoditi s lijekom Caelyx pegylated liposomal;
- bol u zglobovima, smanjen ili abnormalan osjet podražaja, upalu rožnice, crvenilo oka, crvenilo mošnji mogu se javiti kada se primjenjuje kombinacija lijeka Caelyx pegylated liposomal i bortezumiba.

Kada se Caelyx pegylated liposomal primjenjuje u monoterapiji, vjerojatnost pojave nekih ovih učinaka je manja, a neki se uopće ne javljaju.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- smetenost;
- upala vena i nastanak krvnih ugrušaka koji mogu dovesti do zaustavljanja protoka krvi u pluća i uzrokovati poteškoće s disanjem, bol u prsištu i lupanje srca;
- nenormalan srčani ritam, osjećaj ubrzanog ili nepravilnog lupanja srca (palpitacije), zatajenje srca, koje uzrokuje nedostatak zraka i može dovesti do oticanja nogu, srčani zastoj.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- modra boja kože i sluznice uzrokovana niskom razinom kisika u krvi;
- kožne promjene u obliku uzdignutih zadebljanja kože.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- ozbiljne kožne reakcije poput široko rasprostranjenog ljuštenja kože, mjehurića kao i erozija membrane sluznice (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza);
- rak u ustima može se javiti kada se Caelyx pegylated liposomal primjenjuje tijekom dužeg vremena (više od jedne godine).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Strategije za sprječavanje i liječenje sindroma šaka-stopalo uključuju:

- močenje šaka i/ili stopala u hladnoj vodi kada je moguće (npr., dok gledate televiziju, čitate ili slušate radio);
- ne pokrivanje šaka i stopala (ne nosite rukavice, čarape itd.);
- boravak u hladnim prostorima;
- primjena hladnih kupki tijekom toplog vremena;
- izbjegavanje intenzivnog vježbanja kojim možete ozlijediti stopala (npr., trčanje);
- izbjegavanje izlaganja kože jako vrućoj vodi (npr., jacuzzi, sauna);
- izbjegavanje uske obuće ili cipela s visokim potpeticama.

Piridoksin (Vitamin B6):

- vitamin B6 izdaje se bez recepta;
- uzimajte 50-150 mg na dan čim se pojave prvi znakovi crvenila ili trnci.

5. Kako čuvati Caelyx pegylated liposomal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika, a lijek se ne smije držati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Djelomično iskorištene bočice moraju se odbaciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite znakove taloženja ili druge čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Caelyx pegylated liposomal sadrži

- Djelatna tvar je doksorubicinklorid. Jedan ml lijeka Caelyx pegylated liposomal sadrži 2 mg doksorubicinklorida u obliku pegiliranih liposoma.
- Pomoćne tvari: α -[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol (MPEG-DSPE), potpuno hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje (HSPC), kolesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, kloridna kiselina (za prilagodbu pH) i natrijev hidroksid (za prilagodbu pH). Pogledajte dio 2.

Caelyx pegylated liposomal koncentrat za otopinu za infuziju: bočice koje sadrže 10 ml (20 mg) ili 25 ml (50 mg).

Kako Caelyx pegylated liposomal izgleda i sadržaj pakiranja

Otopina za infuziju je sterilna, prozirna i crvena. Caelyx pegylated liposomal je dostupan u staklenim

bočicama u pakiranjima od jedne ili deset bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima (vidjeti dio 3):

Potreban je oprez kod rukovanja otopinom lijeka Caelyx pegylated liposomal. Potrebno je koristiti rukavice. Ako Caelyx pegylated liposomal dođe u dodir s kožom ili sluznicama, odmah temeljito isperite vodom i sapunom. Način rukovanja lijekom Caelyx pegylated liposomal i njegovo uklanjanje moraju biti sukladni načinu rukovanja i uklanjanja drugih antitumorskih lijekova.

Odredite dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal koja će se primijeniti (na temelju preporučene doze i površine tijela bolesnika). Izvucite odgovarajući volumen lijeka Caelyx pegylated liposomal u sterilnu štrcaljku. Morate se strogo pridržavati aseptične tehnike, budući da Caelyx pegylated liposomal ne sadrži nikakav konzervans niti bakteriostatsko sredstvo. Odgovarajuća doza lijeka Caelyx pegylated liposomal mora se razrijediti u 5%-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze za infuziju prije primjene. Za doze < 90 mg, razrijedite Caelyx pegylated liposomal u 250 ml, a za doze \geq 90 mg, razrijedite Caelyx pegylated liposomal u 500 ml.

Da bi se minimalizirao rizik od reakcije na infuziju, početna doza primjenjuje se brzinom koja nije veća od 1 mg u minuti. Ako se ne primijeti nikakva reakcija na infuziju, daljnje infuzije lijekom Caelyx pegylated liposomal mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta.

U ispitivanom programu liječenja raka dojke, prilagodba infuzije bila je dopuštena za one bolesnice koje su imale reakcije na infuziju i to na sljedeći način: 5% ukupne doze dano je infuzijom polako tijekom prvih 15 minuta. Ako se to podnijelo bez reakcije, brzina infuzije je udvostručena tijekom sljedećih 15 minuta. Ako se i to podnijelo, infuzija je dovršena tijekom sljedećih sat vremena tako da je ukupno trajanje infuzije bilo 90 minuta.

Ako bolesnik osjeti rane simptome i znakove reakcije na infuziju, odmah prekinite infuziju, primijenite odgovarajuću premedikaciju (antihistaminik i/ili kratkodjelujući kortikosteroid) i nastavite infuziju smanjenom brzinom protoka.

Uporaba bilo kojeg drugog otapala osim 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju ili prisutnost bilo kakvog bakteriostatskog sredstva, kao što je benzilni alkohol, može izazvati precipitaciju lijeka Caelyx pegylated liposomal.

Preporučuje se da linija za infuziju lijeka Caelyx pegylated liposomal bude spojena preko postraničnog otvora na cijevi za intravensku infuziju 5%-tne (50 mg/ml) glukoze. Infuzija se može dati kroz perifernu venu. Nemojte primjenjivati putem infuzijske cijevi s ugrađenim filterima.