

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 doksorubicinklorid inkapsuliran u liposomima na čiju je površinu vezan metokspolietilenglikol (MPEG). Taj se postupak naziva pegilacija i štiti liposome od mononuklearnog fagocitnog sustava, što produkuje vrijeme njihove cirkulacije u krvi.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Disperzija 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 bolesnica podnosi liječenje.

Multipli mijelom

Caelyx pegylated liposomal se primjenjuje u dozi od 30 mg/m² u obliku jednosatne infuzije koja se daje 4. dana trojednog 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 bolesnica s karcinomom dojke ili jajnika. Prilagodba doze u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om prikazana je nakon tablice 4.

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 bolesnica 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 ≥ 38 °C i ANC < 1000/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/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/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.

U bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal možda će zbog hematološke toksičnosti biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti ili odgoditi terapiju. Privremeno prekinite liječenje lijekom Caelyx pegylated liposomal ako je ANC < 1000/mm³ i/ili je broj trombocita < 50 000/mm³. U sljedećim se ciklusima može istodobno primijeniti G-CSF (ili GM-CSF) kako bi se poboljšala krvna slika kad je ANC < 1000/mm³.

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 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 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 disperzije. 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 kardiotsičnim spojevima, kao što su drugi antraciklini/antrakinoni ili npr., 5-fluorouracil. Kardiotsičnost može nastati i pri kumulativnim dozama antraciklina manjim od 450 mg/m² u bolesnika koji su prethodno prošli zračenje sredoprsja ili onih koji istovremeno primaju ciklofosfamid.

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. 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).

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE)

PPE karakterizira crvenilo kože s bolnim, makularnim erupcijama. U bolesnika s ovom nuspojavom, ona se u načelu opaža nakon dva ili tri ciklusa liječenja. Poboljšanje obično nastupa u roku od 1 - 2 tjedna, a u nekim slučajevima može proći i do 4 tjedna ili dulje do potpunog povlačenja. Za profilaksu i liječenje PPE-a primjenjivali su se piridoksin u dozi od 50 - 150 mg na dan i kortikosteroidi, no te terapije nisu ocijenjene u ispitivanjima faze III. Druge metode prevencije i liječenja PPE-a uključuju hlađenje šaka i stopala izlaganjem hladnoj vodi (namakanje, kupke ili plivanje), izbjegavanje prekomjerne topline/vruće vode i nepokrivanje (ne nositi čarape, rukavice ili uske cipele). Čini se da je PPE prvenstveno povezan s rasporedom doziranja 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 (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća (IBP)

Intersticijska bolest pluća (IBP), koja može akutno nastupiti, primijećena je u bolesnika koji su primali pegilirani liposomalni doksorubicin, uključujući smrtno ishode (vidjeti dio 4.8). Ako u bolesnika dođe do pogoršanja respiratornih simptoma poput dispneje, suhog kašlja i vrućice, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Caelyx pegylated liposomal i bolesnika hitno pregledati. Ako se potvrdi IBP, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Caelyx pegylated liposomal i bolesnika liječiti na odgovarajući način.

Ekstravazacija

Premda je lokalna nekroza nakon ekstravazacije prijavljena vrlo rijetko, Caelyx pegylated liposomal smatra se 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 mjestu ekstravazacije tijekom približno 30 minuta može pomoći ublažiti lokalnu reakciju. Caelyx pegylated liposomal ne smije se davati intramuskularnim ni supkutanim putem.

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.

Pomoćne tvari

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

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 / kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala doksorubicinklorida (vidjeti dio 5.3), žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal i tijekom 8 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarcima se preporučuje primjena učinkovite kontracepcije i izbjegavanje začeća djeteta dok primaju Caelyx pegylated liposomal i tijekom 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

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 nuspojave ($\geq 20\%$) bile su neutropenija, mučnina, leukopenija, anemija i umor.

Teške nuspojave (nuspojave 3./4. stupnja koje se javljaju u $\geq 2\%$ bolesnika) bile su neutropenija, PPE, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitis, umor, proljev, povraćanje, mučnina, pireksija, dispneja i upala pluća. Manje česte teške nuspojave uključivale su upalu pluća prouzročenu mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii*, bol u abdomenu, citomegalovirusnu infekciju uključujući citomegalovirusni koriorretinitis, asteniju, srčani zastoje, zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, plućnu emboliju, tromboflebitis, vensku trombozu, anafilaktičku reakciju, anafilaktoidnu reakciju, toksičnu epidermalnu nekrolizu i Stevens-Johnsonov sindrom.

Tablični popis nuspojava

U tablici 5 sažeto su prikazane nuspojave lijeka koje su se javile u 4231 bolesnika koji je primao Caelyx pegylated liposomal za liječenje karcinoma dojke, karcinoma jajnika, multiplog mijeloma ili Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om. Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet također su uključene i označene s „b“. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, gdje je relevantno, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave u bolesnika koji su primali Caelyx pegylated liposomal

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojava	
Infekcije i infestacije	Često	sepsa	
		upala pluća	
		upala pluća prouzročena <i>Pneumocystis jirovecii</i>	
		citomegalovirusna infekcija, uključujući citomegalovirusni korioretinitis	
		infekcija kompleksom <i>Mycobacterium avium</i>	
		kandidijaza	
		herpes zoster	
		infekcija mokraćnih putova	
		infekcija	
		infekcija gornjih dišnih putova	
		oralna kandidijaza	
		folikulitis	
		faringitis	
	nazofaringitis		
	Manje često	herpes simpleks	
gljivična infekcija			
Rijetko	oportunistička infekcija (uključujući sljedećim mikroorganizmima: <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	akutna mijeloična leukemija ^b	
		mijelodisplastični sindrom ^b	
		neoplazma u ustima ^b	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	leukopenija	
		neutropenija	
		limfopenija	
		anemija (uključujući hipokromnu anemiju)	
	Često	trombocitopenija	
		febrilna neutropenija	
	Manje često	pancitopenija	
		trombocitoza	
Rijetko	zatajenje koštane srži		
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost	
	Rijetko	anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	anafilaktoidna reakcija	
		smanjen tek	
		Često	kaheksija
		dehidracija	
		hipokalijemija	
	hiponatrijemija		
	Manje često	hipokalcijemija	
hiperkalijemija			
hipomagnezijemija			
Psihijatrijski poremećaji	Često	stanje konfuzije	
		anksioznost	

		depresija
		nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često	periferna neuropatija
		periferna senzorna neuropatija
		neuralgija
		parestezija
		hipoestezija
		dizgeuzija
		glavobolja
		letargija
	omaglica	
	Manje često	polineuropatija
konvulzije		
sinkopa		
disestezija		
somnolencija		
Poremećaji oka	Često	konjunktivitis
	Manje često	zamagljen vid
		pojačano suženje
Rijetko	retinitis	
Srčani poremećaji ^a	Često	tahikardija
	Manje često	palpitacije
		srčani zastoj
		zatajenje srca
		kongestivno zatajenje srca
		kardiomiopatija
		kardiotoksičnost
	Rijetko	ventrikularna aritmija
		blok desne grane
		poremećaj provođenja
atrioventrikularni blok		
		cijanoza
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
		hipotenzija
		navale crvenila
	Manje često	plućna embolija
		nekroza na mjestu primjene infuzije (uključujući nekrozu mekog tkiva i nekrozu kože)
		flebitis
		ortostatska hipotenzija
	Rijetko	tromboflebitis
		venska tromboza
vazodilatacija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja
		dispneja pri naporu
		epistaksa
		kašalj
	Manje često	astma
		nelagoda u prsima
	Rijetko	stezanje u grlu
	Nepoznato	intersticijska bolest pluća
	Vrlo često	stomatitis

Poremećaji probavnog sustava		mučnina
		povraćanje
		proljevanje
		konstipacija
	Često	gastritis
		aftozni stomatitis
		ulceracije u ustima
		dispepsija
		disfagija
		ezofagitis
		bol u abdomenu
		bol u gornjem dijelu abdomena
		bol u ustima
Manje često	suha usta	
	flatulencija	
	gingivitis	
Rijetko	glositis	
	ulceracije na usnama	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske ^a
		osip (uključujući eritematozni, makulopapularni i papularni osip)
		alopecija
	Često	ljuštenje kože
		mjehurići
		suha koža
		eritem
		pruritus
		hiperhidroza
		hiperpigmentacija kože
	Manje često	dermatitis
		eksfolijacijski dermatitis
		akne
		kožni ulkus
		alergijski dermatitis
		urtikarija
		promjene boje kože
		petehije
		poremećaj pigmentacije
		poremećaj noktiju
Rijetko	toksična epidermalna nekroliza	
	multiformni eritem	
	bulozni dermatitis	
	lihenoidna keratoza	
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ^b	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	mišićno-koštana bol (uključujući mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u leđima, bol u ekstremitetima)
	Često	mišićni grčevi
		mialgija
		artralgija
		bol u kostima
	Manje često	mišićna slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	dizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	bol u dojnama
	Rijetko	vaginalna infekcija eritem skrotuma
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	pireksija
		umor
	Često	reakcija na infuziju
		bol
		bol u prsištu
		bolest nalik gripi
		zimica
		upala sluznice
		astenija
		malaksalost
		edem
		periferni edem
Manje često	ekstravazacija na mjestu primjene	
	reakcija na mjestu primjene injekcije	
	edem lica	
Rijetko	hipertermija	
	poremećaj sluznice	
Pretrage	Često	smanjenje tjelesne težine
	Manje često	smanjena ejakcijska frakcija
	Rijetko	odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze)
povišene vrijednosti kreatinina u krvi		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	odzivna radijacijska upalna reakcija ^a

^a Vidjeti Opis odabranih nuspojava

^b Nuspojava zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Palmarno-plantarna eritrodizesteziya

Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma dojke/jajnika bila je palmarno-plantarna eritrodizesteziya (PPE). Ukupna prijavljena incidencija PPE-a iznosila je 41,3% u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma jajnika odnosno 51,1% u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma dojke. Učinci su većinom bili blagi, a teški slučajevi (3. stupnja) zabilježeni su u 16,3% odnosno 19,6% bolesnika. Prijavljena incidencija po život opasnih slučajeva (4. stupnja) iznosila je < 1%. PPE nije često doveo do trajnog prekida liječenja (u 1,9% odnosno 10,8% slučajeva). PPE je prijavljen u 16% bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal u kombinaciji s bortezomibom. PPE 3. stupnja prijavljen je u 5% bolesnika, a nije prijavljen nijedan događaj PPE-a 4. stupnja. Stopa PPE-a bila je znatno niža u populaciji bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om (1,3% događaja bilo kojeg stupnja, 0,4% događaja 3. stupnja PPE, nijedan događaj 4. stupnja). Vidjeti dio 4.4.

Oportunističke infekcije

Nuspojave u dišnom sustavu bile su česte u kliničkim ispitivanjima lijeka Caelyx pegylated liposomal i mogu biti povezane s oportunističkim infekcijama u populaciji bolesnika s AIDS-om. Oportunističke infekcije primijećene su u bolesnika s Kaposijevim sarkomom nakon primjene lijeka Caelyx pegylated liposomal, a često se bilježe u bolesnika s imunodeficijencijom prouzročenom HIV-om. Najčešće oportunističke infekcije u kliničkim ispitivanjima bile su kandidijaza, citomegalovirusna infekcija, herpes simpleks, upala pluća prouzročena mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii* i infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*.

Kardiotoksičnost

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 kardiotoksičnost 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 mg/m^2 – $1,680 \text{ mg/m}^2$. Prema Billinghamovoj ljestvici bodovanja kardiotoksičnost 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 kardiotoksičnost definirane planom ispitivanja. Kardiotoksičnost 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 kardiotoksičnosti prema LVEF kriterijima, nije razvio znakove i simptome kroničnog zatajenja srca. Nasuprot tomu, 10 od 48 ispitanika liječenih doksorubicinom koji su pokazivali znakove kardiotoksičnosti 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/m^2 po ciklusu uz doživotnu kumulativnu dozu antraciklina do 1532 mg/m^2 , incidencija klinički značajno poremećene srčane funkcije bila je niska. Od 418 bolesnika liječenih lijekom Caelyx pegylated liposomal u dozi od 50 mg/m^2 po ciklusu, kojima je na početku ispitivanja izmjerena ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) i učinjeno najmanje jedno MUGA mjerenje tijekom praćenja, 88 bolesnika primilo je kumulativnu dozu antraciklina od $> 400 \text{ mg/m}^2$, 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/m^2) prekinuto ispitivano liječenje zbog kliničkih simptoma kongestivnog zatajenja srca.

Odzivna radijacijska upalna reakcija

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

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 peucetius* 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 bolesnica s metastatskim karcinomom dojke doврšilo je 509 bolesnica. 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 bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika nakon neuspješne prve linije kemoterapije na bazi platine, doврšile 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 bortezomibom s monoterapijom bortezomibom 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 bortezomiba nastupilo je značajno poboljšanje vremena do napredovanja bolesti (TTP) kao primarnog ishoda ispitivanja u usporedbi s bolesnicima liječenima monoterapijom bortezomibom, 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 bortezomibom u usporedbi s 8,9 mjeseci u bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Caelyx pegylated liposomal i bortezomiba. 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 bortezomibom u usporedbi s 9,3 mjeseca kod bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Caelyx pegylated liposomal i bortezomiba. 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 bortezomibom i 33,0 mjeseci (95% CI: 28,9-37,1 mjeseci) za bolesnike na kombiniranom liječenju lijekom Caelyx pegylated liposomal s bortezomibom.

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 metoksiglietilenoglikola (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 ($24 \text{ do } 73 \text{ l/h/m}^2$). 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% izmjerene 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 6.

Tablica 6. 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

*Mjereno 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 eritrodizestezijska, 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 ekstrapozicije.

Mutagenost i kancerogenost

Premda ova ispitivanja nisu provedena s lijekom Caelyx pegylated liposomal, doksorubicinklorid, farmakološki djelatni 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 disperzijom 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

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

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 lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva 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. NAVOĐENJE 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

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

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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

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

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

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 drugi 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.

Uočeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su primali pegilirani liposomalni doksorubicin, uključujući smrtno slučajeve. Simptomi intersticijske bolesti pluća su kašalj i nedostatak zraka, ponekad praćeni vrućicom, koji nisu potaknuti tjelesnom aktivnošću. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite simptome koji mogu biti znakovi intersticijske bolesti pluća.

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.

Žene moraju izbjegavati trudnoću i koristiti kontracepciju dok uzimaju Caelyx pegylated liposomal i tijekom 8 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom Caelyx pegylated liposomal.

Muškarci moraju koristiti kontracepciju dok uzimaju Caelyx pegylated liposomal i tijekom 6 mjeseci nakon prekida uzimanja lijeka Caelyx pegylated liposomal, kako njihova partnerica ne bi zatrudnjela.

Budući da doksorubicinklorid može biti štetan za dojenju djetetu, 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:

- teške alergijske reakcije, koje mogu uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje ili disanje; kožni osip koji svrbi
- upaljeni i suženi dišni putovi u plućima, što uzrokuje kašalj, piskanje pri disanju i nedostatak zraka (astma)
- navale crvenila, znojenje, zimica ili vrućica
- bol ili nelagodnost u prsima
- bol u leđima
- povišen ili nizak krvni tlak
- ubrzani otkucaji srca
- napadaji (konvulzije)

Može doći do istjecanja injekcijske tekućine iz vene u potkožno tkivo. Ako infuzija peče ili boli dok primete dozu lijeka Caelyx pegylated liposomal, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- ako dobijete vrućicu, osjećate umor ili imate znakove modrica ili krvarenja (vrlo često);
- crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, uglavnom na šakama ili stopalima (tzv. sindrom šaka-stopalo). Ovi su učinci primijećeni vrlo često, a ponekad su i teški. U teškim slučajevima ti učinci mogu ometati neke svakodnevne aktivnosti, a mogu potrajati 4 tjedna ili dulje prije nego što se potpuno povuku. Liječnik će možda htjeti odgoditi početak i/ili smanjiti dozu sljedećeg ciklusa (vidjeti Strategije za sprječavanje i liječenje sindroma šaka-stopalo, u nastavku)
- ranice u ustima, težak proljev ili povraćanje ili mučninu (vrlo često)
- infekcije (često), uključujući infekcije pluća (upalu pluća) ili infekcije koje mogu utjecati na vid
- nedostatak zraka (često)
- jaki bolovi u trbuhu (često)
- izrazita slabost (često)
- teška alergijska reakcija koja može uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, poteškoće s gutanjem ili disanjem, kožni osip koji svrbi (manje često)

- srčani zastoj (srce prestaje kucati); zatajenje srca, kod kojega srce ne pumpa dovoljno krvi u ostatak tijela, što uzrokuje nedostatak zraka i može dovesti do oticanja nogu (manje često)
- krvni ugrušak koji se kreće prema plućima i uzrokuje bol u prsima i nedostatka zraka (manje često)
- oticanje, toplina ili osjetljivost na dodir u mekim tkivima na nogama, ponekad uz bol koja se pojačava pri stajanju ili hodanju (rijetko)
- težak ili po život opasan osip praćen mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) ili po većem dijelu tijela (toksična epidermalna nekroliza) (rijetko)

Ostale nuspojave

Između infuzija može nastati sljedeće:

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

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može povećati vjerojatnost infekcije. U rijetkim slučajevima, nizak broj bijelih krvnih stanica može dovesti do teške infekcije. Anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica) može prouzročiti umor, a smanjen broj krvnih pločica može povećati rizik od krvarenja. Zbog mogućih promjena u broju krvnih stanica redovito ćete obavljati krvne pretrage.
- smanjen tek
- zatvor
- kožni osipi, uključujući crvenilo kože, alergijski kožni osip, crveni ili izdignuti kožni osip
- gubitak kose
- bol, uključujući bol u mišićima i mišićima prsišta, zglobovima, rukama ili nogama
- izrazit umor

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

- infekcije, uključujući teške infekcije po cijelom tijelu (sepsa), infekcije pluća, virusnu infekciju herpes zoster, jednu vrstu bakterijske infekcije (infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*), infekciju mokraćnih putova, gljivičnu infekciju (uključujući infekciju kandidom i infekciju kandidom u ustima, tj. soor), infekciju korijena dlake, upaljeno ili nadraženo grlo, infekciju nosa, sinusa ili grla (prehlada)
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila), praćen vrućicom
- izrazit gubitak težine i gubitak mišićne mase, nedostatak vode u tijelu (dehidracija), niske razine kalija, natrija ili kalcija u krvi
- smetenost, tjeskoba, depresija, poteškoće sa spavanjem
- oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta boli, bolovi u živcima, neobični osjeti na koži (trnci ili mravinjanje), smanjeni osjeti ili osjetljivost, osobito kože
- promjena osjeta okusa, glavobolja, jaka pospanost uz sniženu razinu energije, omaglica
- upala očiju (konjunktivitis)
- ubrzani otkucaji srca
- nizak ili povišen krvni tlak, navale crvenila
- nedostatak zraka koji može izazvati tjelesna aktivnost, krvarenje iz nosa, kašalj
- upaljena sluznica želuca ili jednjaka, ulceracije (ranice) u ustima, probavne tegobe, poteškoće s gutanjem, bol u ustima, suha usta
- kožne tegobe, uključujući perutavu ili suhu kožu, crvenilo kože, mjehuriće ili ulceracije (ranice) na koži, svrbež, tamne mrlje na koži
- prekomjerno znojenje
- mišićni grčevi ili bolovi u mišićima
- bol, uključujući bol u mišićima, kostima ili leđima
- bol pri mokrenju
- alergijska reakcija na infuziju lijeka, bolest nalik gripi, zimica, upaljene sluznice tjelesnih šupljina i kanala kao što su nos, usta ili dušnik, osjećaj slabosti, opće loše osjećanje, oticanje zbog nakupljanja tekućine u tijelu, oticanje šaka, zglobova ili stopala
- gubitak težine

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)

- virusna infekcija herpes simpleks (herpes na usnama ili genitalni herpes), gljivična infekcija
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica, povećan broj trombocita (stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi)
- alergijska reakcija
- visoka razina kalija u krvi, niska razina magnezija u krvi
- oštećenje živaca koje zahvaća više dijelova tijela
- napadaji (konvulzije), nesvjestica
- neugodni ili bolni osjeti, osobito na dodir, pospanost
- zamagljen vid, suzne oči
- osjećaj ubrzanog ili nepravilnog kucanja srca (palpitacije), bolest srčanog mišića, oštećenje srca
- oštećenje tkiva (nekroza) na mjestu primjene injekcije, upala vena koja može uzrokovati oticanje i bol, omaglica pri posjedanju iz ležećeg položaja ili ustajanju iz sjedećeg položaja
- nelagoda u prsima
- vjetrovi, upala desni (gingivitis)
- kožne tegobe ili osipi, uključujući perutanje ili ljuštenje kože, alergijski kožni osip, ulceracije (ranice) ili koprivnjača kože, promjena boje kože, promjene prirodne boje (pigmenta) kože, male crvene ili ljubičaste pjege uzrokovane potkožnim krvarenjem, problemi s noktima, akne
- mišićna slabost
- bol u dojčkama
- nadraženost ili bol na mjestu primjene injekcije
- otečeno lice, visoka tjelesna temperatura
- ponovna pojava simptoma (kao što su upala, crvenilo ili bol) na dijelu tijela na kojem je pretdno primijenjena terapija zračenjem ili je bio oštećen uslijed injekcije kemoterapijskog lijeka u venu.

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

- infekcija koja se javlja u osoba s oslabljenim imunosnim sustavom
- nizak broj krvnih stanica koje nastaju u koštanoj srži
- upala mrežnice koja može dovesti do promjena vida ili sljepoće
- poremećaj srčanog ritma, odstupanja u nalazima EKG-a (elektrokardiogram) koja mogu biti praćena usporenim otkucajima srca, srčana tegoba koja utječe na srčane otkucaje i ritam, plavičasta boja kože i sluznica uzrokovana niskom razinom kisika u krvi
- proširenje krvnih žila
- osjećaj stezanja u grlu
- bolan i otečen jezik, ulceracija (ranica) na usni
- kožni osip praćen mjehurićima ispunjenima tekućinom
- infekcija rodnice, crvenilo skrotuma
- tegobe sa sluznicama tjelesnih šupljina i kanala kao što su nos, usta ili dušnik
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, povišena razina „kreatinina“ u krvi

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- rak krvi koji se razvija brzo i zahvaća krvne stanice (akutna mijeloična leukemija), bolest koštane srži koja zahvaća krvne stanice (mijelodisplastični sindrom), rak usta ili usana
- kašalj i nedostatak zraka, koji mogu biti praćeni vrućicom, a nisu potaknuti tjelesnom aktivnošću (intersticijska bolest pluća)

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](#). Prijavlivanjem 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 bacati 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 -(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) 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

Caelyx pegylated liposomal je sterilan, proziran i crven. 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

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija
Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Njemačka

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Portugal

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

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 disperzijom 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.

PRILOG IV.
ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za doksorubicin, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o intersticijskoj bolesti pluća iz literature i spontanih prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između pegiliranog liposomalnog doksorubicina i intersticijske bolesti pluća barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže pegilirani liposomalni doksorubicin potrebno u skladu s tim izmijeniti.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za doksorubicin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) doksorubicin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.