

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Caelyx pegylated liposomal milliliterenként 2 mg doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz pegilált liposzómás formában.

A Caelyx pegylated liposomal-ban a doxorubicin-hidroklorid olyan liposzómákba van zárva, melyeknek a felületére metoxipolietilén-glikolt (MPEG) kapcsolnak. Ez az eljárás, melyet pegilálásnak neveznek, megvédi a liposzómát attól, hogy a mononukleáris fagocita-rendszer (MPS) felismerje, s ezáltal lehetővé teszi, hogy a liposzómák hosszabb ideig keringjenek a véráramban.

Ismert hatású segédanyagok

Telített szója foszfatidilkolint (szójababból) tartalmaz – lásd 4.3 pont

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

A diszperzió steril, áttetsző és vörös színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Caelyx pegylated liposomal alkalmazása javallott:

- Monoterápiaként metasztatikus emlőkarcinómában fokozott cardialis veszélyeztetettség esetén.
- Előrehaladott ováriumkarcinóma kezelésére azokban az esetekben, amikor az első vonalú platina-alapú kezelés sikertelen volt.
- Bortezomibbal kombinációban, progresszív myeloma multiplex kezelésére olyan betegeknél, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, és már részesültek csontvelő-átültetésben, avagy arra alkalmatlanok.
- AIDS-hez társuló Kaposi-szarkóma (KS) kezelésére, ha a CD4 szám alacsony (kevesebb, mint 200 CD4 limfocita/mm³) és kiterjedt mucocutan vagy visceralis elváltozások állnak fenn.

A Caelyx pegylated liposomal alkalmazható, mint első vonalú szisztémás kemoterápia, vagy mint második vonalú kemoterápia AIDS-KS betegeknél, ha az előzőleg alkalmazott vinka alkaloid, bleomicin és doxorubicin (vagy egyéb antraciklin) közül legalább kettőt tartalmazó kombinációs szisztémás kemoterápia mellett a betegség progrediált, vagy a beteg nem tolerálta azt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Caelyx pegylated liposomal kizárólag a daganattellenes kemoterápiában jártas onkológus szakorvos felügyelete mellett adható.

A Caelyx pegylated liposomal egyedülálló farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik, ezért tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

Adagolás

Emlő-/Ováriumkarcinóma

A Caelyx pegylated liposomal adagja 50 mg/m² négyhetenként intravénásan; a kezelést a betegség

progressziójáig, ill. addig kell alkalmazni, amíg azt a beteg tolerálja.

Myeloma multiplex

A Caelyx pegylated liposomal adagja 30 mg/m² a bortezomib 3 hetes adagolási sémájának 4. napján, 1 órás infúzióban, közvetlenül a bortezomib infúzió után adva. A bortezomib séma 1,3 mg/m² adagból áll az 1., 4., 8. és 11. napon, 3 hetenként ismételve. Az adagolást addig kell folytatni, ameddig a beteg megfelelően reagál és tolerálja a kezelést. Mindkét gyógyszer 4. napi adagja legfeljebb 48 órával elhalasztható, amennyiben ez orvosilag indokolt. A bortezomib egyes adagjai között legalább 72 órának el kell telnie.

AIDS-hez társuló KS

A Caelyx pegylated liposomal-t intravénásan kell adni 20 mg/m² adagban 2 - 3 hetenként. Kerülni kell a 10 napnál rövidebb időközönként történő alkalmazását, mert a gyógyszer-felhalmozódás és toxicitásnövekedés nem zárható ki. A betegeket 2 - 3 hónapon át kezelni kell a megfelelő terápiás válasz elérése érdekében. A kezelést szükség szerint tovább kell folytatni a terápiás eredmény fenntartására.

Minden beteg esetén

Amennyiben a beteg infúziós reakció (lásd 4.4 és 4.8 pont) korai jeleit észleli, azonnal fel kell függeszteni az infúzió adását, megfelelő premedikációban (antihisztamin és/vagy rövid hatású kortikoszteroid) kell részesíteni, majd újraindítani az infúziót kisebb sebességgel.

Útmutatás a Caelyx pegylated liposomal dózisének módosításához

Mellékhatások, pl. palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE), stomatitis vagy vérképző szervi toxicitás észlelésekor csökkenthető a gyógyszeradag, ill. növelhető az egyes adagok közötti időintervallum. A Caelyx pegylated liposomal ezen mellékhatások jelentkezése miatt szükségessé váló dózismódosításához a következő táblázatok nyújtanak segítséget. A táblázatokban a NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) alapján minősítették a toxicitás súlyosságát.

A PPE-ra (1. táblázat) és stomatitisre (2. táblázat) vonatkozó táblázatokban emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek körében elvégzett klinikai vizsgálatok során alkalmazott (a 4 hetes kezelési ciklusra vonatkozó) dózismódosítási protokollok szerepelnek. Ha ezek a mellékhatások AIDS-hez társuló KS betegeken jelentkeznek, a javasolt 2 - 3 hetes kezelési ciklusok hasonlóképpen módosíthatók.

A vérképző szervi toxicitást ismertető táblázatban (3. táblázat) csak az emlő- vagy ováriumkarcinómás betegeken elvégzett klinikai vizsgálatok során alkalmazott dózismódosítási protokoll van feltüntetve. Az AIDS-KS betegeken szükségessé váló dózismódosítás a 4. táblázat után kerül bemutatásra.

1. táblázat Palmo-plantaris erythrodysaesthesia

A toxicitás súlyosságifoka a jelenlegi értékelés alapján	Az előző Caelyx pegylated liposomal-dózis beadása óta eltelt hetek száma		
	4 hét	5 hét	6 hét
1. fokú (a mindennapi életvitelt nem akadályozó enyhe erythema, duzzanat vagy hámlás)	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek 3 - 4. fokú toxikus bőrreakciót – ebben az esetben 1 hetes várakozás szükséges	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek 3 - 4. fokú toxikus bőrreakciót – ebben az esetben 1 hetes várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz

2. fokú (a szokványos fizikai aktivitást csak részben akadályozó erythema, hámlás vagy duzzanat; apró, 2 cm-nél kisebb átmérőjű hólyagok vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz
3. fokú (a járást vagy a mindennapi életvitelt akadályozó hólyag- és fekélyképződés vagy duzzanat; szokásos ruházat viselése nem lehetséges)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni
4. fokú (fertőzéses szövődményhez vezető, ágyhoz kötöttséget okozó, vagy kórházi kezelést igénylő diffúz vagy körülírt folyamatok)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni

2. táblázat Stomatitis

A toxicitás súlyossági foka a jelenlegi értékelés alapján	Az előző Caelyx pegylated liposomal-dózis beadása óta eltelt hetek száma		
	4 hét	5 hét	6 hét
1. fokú (fájdalmatlan fekélyek, erythema vagy enyhe érzékenység)	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek 3 - 4. fokú stomatitist – ebben az esetben 1 hét várakozás szükséges	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek 3 - 4. fokú stomatitist – ebben az esetben 1 hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz, vagy ha az orvos indokoltnak tartja, a beteg kezelését meg kell szüntetni
2. fokú (fájdalmas, azonban a táplálkozást nem akadályozó erythema, vizenyő vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz, vagy ha az orvos indokoltnak tartja, a beteg kezelését meg kell szüntetni
3. fokú (fájdalmas, a táplálkozást akadályozó erythema, vizenyő vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni
4. fokú (enteralis vagy parenteralis táplálás szükséges)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni

3. táblázat Vérbépző szervi toxicitás (anc vagy thrombocytaszám) – emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek kezelése

Súlyossági fok	ANC	Thrombocytaszám	Módosítás
1. fokú	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
2. fokú	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Várni, amíg ANC ≥ 1500 és a thrombocytaszám ≥ 75 000; ezt követően dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
3. fokú	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Várni, amíg ANC ≥ 1500 és a thrombocytaszám ≥ 75 000; ezt követően dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
4. fokú	< 500	< 25 000	Várni, amíg ANC ≥ 1500 és a thrombocytaszám ≥ 75 000; ezt követően 25%-kal csökkenteni kell a dózist, vagy növekedési faktor adása mellett folytatni a teljes adagú kezelést.

Azoknál a Caelyx pegylated liposomal és bortezomib kombinációval kezelt myeloma multiplexes betegeknél, akiknél palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE) vagy stomatitis lép fel, a Caelyx pegylated liposomal adagját sorrendben a fenti 1., illetve 2. táblázat szerint kell módosítani. Az alábbi, 4. táblázat a Caelyx pegylated liposomal és bortezomib kombinációval kezelt myeloma multiplexes betegeken végzett klinikai vizsgálat során alkalmazott egyéb adagolási rend módosításokat tartalmazza. A bortezomib adagolásával és adagolásának módosításával kapcsolatosan részletesebb tájékoztatást a bortezomib alkalmazási előírásában talál.

4. táblázat Dózismódosítás Caelyx pegylated liposomal + bortezomib kombinációs kezeléshez – myeloma multiplexes betegek

A beteg státusza	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Láz ≥ 38°C és Abszolút neutrofilszám < 1000/mm ³	Ha a 4. nap előtt fennáll, akkor ebben a ciklusban nem adható; ha a 4. nap után jelentkezik, akkor a következő dózist 25%-kal csökkenteni kell.	A következő dózist 25%-kal csökkenteni kell.
Minden ciklus 1. napja utáni bármelyik gyógyszeradagolási napon: Thrombocytaszám < 25 000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl Abszolút neutrofilszám < 500/mm ³	Ha a 4. nap előtt fennáll, akkor ebben a ciklusban nem adható; ha a 4. nap után jelentkezik, akkor a dózist 25%-kal csökkenteni kell a következő ciklusok során, amennyiben a bortezomib adagját haematológiai toxicitás miatt csökkentették.*	Nem adható; ha egy cikluson belül 2 vagy annál több dózist nem adtak be, akkor a következő ciklusok során a dózist 25%-kal csökkenteni kell.
3. vagy 4. fokú nem haematológiai, gyógyszerrel összefüggő toxicitás	Nem adható, ameddig a súlyosság 2. fokúnál enyhébbé nem válik, és az összes további adagot 25%-kal csökkenteni kell.	Nem adható, ameddig a súlyosság 2. fokúnál enyhébbé nem válik, és az összes további adagot 25%-kal csökkenteni kell.
Neuropátiás fájdalom vagy perifériás neuropátia	Dózismódosítás nem szükséges.	Lásd a bortezomib alkalmazási előírását.

*A bortezomib adagolásával és adagolásának módosításával kapcsolatos további információért lásd a bortezomib alkalmazási előírását.

AIDS KS-ban szenvedő, Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt betegeknél a vérbépzőszervi toxicitás a dózis csökkentését, ill. a kezelés felfüggesztését vagy elhalasztását teheti szükségessé. A Caelyx

pegylated liposomal-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha az abszolút neutrophil leukocytaszám (ANC) $<1000/\text{mm}^3$ és/vagy a thrombocytaszám $<50\ 000/\text{mm}^3$. Ha több, egymást követő cikluson keresztül az ANC $<1000/\text{mm}^3$, G-CSF (vagy GM-CSF) adható egyidejű terápiaként a fehérvérsejtszám növelésére.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A Caelyx pegylated liposomal normálnál magasabb összbilirubin-szintű betegek kis létszámú csoportján meghatározott farmakokinetikai jellemzői nem különböztek a normál bilirubinszintű kísérleti alanyokon mért értékektől. Mindazonáltal, elegendő tapasztalat megszerzéséig, károsodott májműködésű betegek kezelésekor csökkentett adagban kell alkalmazni a Caelyx pegylated liposomal-t, az emlő- és ováriumcarcinómás betegeken elvégzett klinikai vizsgálatok tapasztalata szerint, a következőképpen: a kezelés kezdetekor, 1,2 - 3,0 mg/dl közötti bilirubinszint esetén 25%-kal kell csökkenteni az első adagot. 3,0 mg/dl feletti bilirubinszint esetén 50%-kal kell csökkenteni az első adagot. Ha a beteg a szérumbilirubinszint emelkedése vagy a májenzimek aktivitásának fokozódása nélkül tolerálja az első adagot, a második ciklusban az adag a következő dózisszintre emelhető. Nevezetesen, 25%-kal csökkentett első adag alkalmazása után a második ciklusban a teljes dózis, 50%-kal csökkentett első adag után a teljes dózis 75%-a adható. Ha a beteg tolerálja a kezelést, a későbbi ciklusokban tovább növelhető az adag a teljes dózis eléréséig. Májáttétek esetén a normál tartomány felső határát legfeljebb négyszeresen meghaladó bilirubinszint és májenzim-aktivitás mellett is adható Caelyx pegylated liposomal. A Caelyx pegylated liposomal beadása előtt a szokványos klinikai laboratóriumi vizsgálatok elvégzésével - ALAT/ASAT, alkalikus foszfatáz, bilirubinszint - ellenőrizni kell a májműködést.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A doxorubicin a májban metabolizálódik és az epével ürül, ezért dózismódosításra nincs szükség. Populációs farmakokinetikai adatok alapján (a 30 - 156 ml/perc kreatinin-clearance tartományban) a Caelyx pegylated liposomal clearance-e nem függ a veseműködéstől. 30 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű betegek körében nem gyűjtöttek adatokat.

AIDS-hez társuló Kaposi-szarkómás, splenectomizált betegek

Mivel splenectomizált betegek esetében nincs tapasztalat Caelyx pegylated liposomal-kezelést illetően, a Caelyx pegylated liposomal alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A Caelyx pegylated liposomal alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

Idősek

Populációs vizsgálatok eredményei alapján az életkor (a 21 - 75 éves tartományban) nem befolyásolja számottevően a Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikai jellemzőit.

Az alkalmazás módja

A Caelyx pegylated liposomal intravénás infúzióban kerül beadásra. Az elkészítésre vonatkozó részletes utasításokat és a készítmény kezelésével kapcsolatos különleges óvintézkedéseket (lásd 6.6 pont).

A Caelyx pegylated liposomal-t nem szabad bólus injekcióban vagy hígítatlan diszperzióban adni. További hígítás elérése, valamint a thrombosis és extravasatio veszélyének minimálisra történő csökkentése érdekében a Caelyx pegylated liposomal infúziós szerelékét javasolt egy 5%-os (50 mg/ml-es) intravénás glükóz infúzió oldalsó portján keresztül csatlakoztatni. Az infúzió beadható perifériás vénán keresztül. Ne alkalmazza szerelékben lévő szűrővel. A Caelyx pegylated liposomal-t tilos intramuscularisan vagy subcutan adni (lásd 6.6 pont).

A 90 mg-nál kisebb adagokhoz: hígítsa a Caelyx pegylated liposomal-t 250 ml 5%-os (50 mg/ml) glükóz oldatos infúzióban.

A 90 mg-os vagy nagyobb adagokhoz: hígítsa a Caelyx pegylated liposomal-t 500 ml 5%-os (50 mg/ml) glükóz oldatos infúzióban.

Emlőrák/Ovária-karcinóma/Myeloma multiplex

Az infúziós reakciók kockázatának lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében a kezdő adag legfeljebb 1 mg/perc sebességgel adható be. Ha nem észlelnek infúziós reakciót, a további Caelyx pegylated liposomal infúziók 60 perc alatt adhatók be.

Azoknál a betegeknél, akinél infúziós reakciót észlelnek, az infúzió adagolását az alábbiak szerint kell módosítani:

A teljes adag 5%-át lassan, az első 15 perc alatt kell beadni. Ha a beteg reakció nélkül tolerálja, akkor az infúzió sebességét a következő 15 percben a kétszeresére lehet növelni. Ha a beteg tolerálja, a fennmaradó infúzió a következő 1 óra alatt beadható, így az infúzió beadásának teljes ideje 90 perc.

AIDS-hez társuló KS

A Caelyx pegylated liposomal dózisát 250 ml 5%-os (50 mg/ml) glükóz oldatos infúzióban fel kell hígítani, és intravénás infúzióban 30 perc alatt kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, földimogyoróval vagy szójával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Lokális kezeléssel vagy α -interferon szisztémás adásával hatékonyan kezelhető AIDS-KS esetén nem szabad Caelyx pegylated liposomal-t alkalmazni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tekintettel a farmakokinetikai profilokban és az adagolási rendekben lévő különbségekre, a Caelyx pegylated liposomal-t nem szabad más, doxorubicin-hidrokloridot tartalmazó készítményekkel helyettesíteni.

Cardiotoxicitás

Minden Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt beteg szív működését ajánlatos gyakorta EKG-vizsgálattal ellenőrizni. Az átmeneti/múló jellegű EKG-eltérések, mint pl. T-hullám ellaposodása, ST-depresszió, ill. az ártalmatlan ritmuszavarok nem feltétlenül indokolják a Caelyx pegylated liposomal-kezelés felfüggesztését. A cardiotoxicitás kórjelző tünetének tartják azonban a QRS-komplexum amplitúdójának csökkenését. Ilyen változás megjelenésekor megfontolandó az antraciklin-okozta myocardium-károsodást legbiztosabban igazoló vizsgálat, az endomyocardialis biopszia elvégzése.

A szív működés vizsgálatára és monitorozására alkalmas az EKG-nál specifikusabb diagnosztikai eljárás, a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) meghatározása echocardiographiával, ill. lehetőleg MUGA (Multigated Angiography) vizsgálattal. A Caelyx pegylated liposomal-kezelés elkezdése előtt mindig el kell végezni, ill. a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ismételni kell ezeket a vizsgálatokat. Ha a valaha adott antraciklin kumulatív összdózisa meghaladja a 450 mg/m²-t, minden egyes további Caelyx pegylated liposomal-dózis beadása előtt kötelező a bal kamra működésének ellenőrzése.

A szív működés antraciklin-kezelés során végzett monitorozásának imént említett vizsgálatait és eljárásait a következő sorrendben kell alkalmazni: EKG-monitorozás, bal kamrai ejekciós frakció mérése, endomyocardialis biopszia. Ha bármelyik vizsgálat eredménye cardiotoxicitás lehetőségét veti fel, a myocardium-károsodás kockázatát szem előtt tartva, gondosan mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit.

Kezelést igénylő szív-érrendszeri betegség esetén a Caelyx pegylated liposomal csak abban az esetben adható, ha a kezelés előnyei messze meghaladják annak veszélyeit.

Károsodott szív működésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni a Caelyx pegylated liposomal-t.

Cardiomyopathia gyanúja esetén (a kezelés előtti értékekhez képest csökkent a LVEF, és/vagy ha annak értéke alacsonyabb a prognosztikai szempontból releváns értéknél (pl. < 45%)) ajánlatos elvégezni az endomyocardialis biopsziát, és gondosan mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit az irreverzibilis myocardium-károsodás kialakulásának kockázatával szemben.

Cardiomyopathia okozta pangásos szívelégtelenség felléphet hirtelen, előzetes EKG-eltérések nélkül, és hetekkel a kezelés abbahagyása után is kialakulhat.

Más antraciklin-származékokkal korábban már kezelt betegek esetében körültekintően kell eljárni. A doxorubicin-hidroklorid összdózisának meghatározásakor a korábban (vagy jelenleg) alkalmazott cardiotoxicus szereket, mint pl. más antraciklinek/anthraquinonok, ill. 5-fluorouracil, is figyelembe kell venni. A korábban mediastinum-besugárzással, ill. egyidejűleg ciklofoszfammal is kezelt betegeken 450 mg/m²-nél alacsonyabb kumulatív antraciklindózis esetén is felléphet cardiotoxicitás.

Az emlő- és ováriumkarcinómában egyaránt javasolt adagolási séma (50 mg/m²) cardialis biztonsági jellemzői hasonlóak az AIDS-KS betegeken alkalmazott 20 mg/m² jellemzőihez (lásd 4.8 pont).

Myelosuppressio

Sok betegnél már a Caelyx pegylated liposomal-kezelés elkezdése előtt tapasztalható myelosuppressio olyan tényezők miatt, mint például HIV-fertőzés megléte, korábban vagy aktuálisan szedett számos gyógyszer, vagy a csontvelőt érintő daganatos folyamat. Az 50 mg/m²-es dózis hatásait ováriumkarcinómás betegeken értékelő, meghatározó jelentőségű klinikai vizsgálat során észlelt myelosuppressio enyhe-középsúlyos volt, reverzibilis, és nem vezetett neutropeniával járó fertőzés vagy szepszis kialakulásához. Ezenkívül, az egyik, Caelyx pegylated liposomal-t és topotecant összehasonlító vizsgálat során a Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt ováriumkarcinómás betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a kezeléssel összefüggésbe hozható szepszis kialakulásának gyakorisága. Hasonlóan alacsony volt a myelosuppressio gyakorisága egy klinikai vizsgálatban, melynek során metasztatikus emlőkarcinómás betegek részesültek első vonalú Caelyx pegylated liposomal-kezelésben. Az emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek körében gyűjtött tapasztalatokkal ellentétben az AIDS-KS betegek esetében úgy tűnik, hogy a myelosuppressio az a mellékhatás, mely határt szab a dózis növelhetőségének (lásd 4.8 pont). A csontvelő-károsodás veszélye miatt a Caelyx pegylated liposomal-kezelés ideje alatt rendszeres gyakorisággal – legalább az egyes Caelyx pegylated liposomal adagok beadása előtt – vércép vizsgálatot kell végezni.

Súlyos, perzisztáló myelosuppressio esetén felülfertőződés és vérzés jelentkezhet.

A Caelyx pegylated liposomal hatásait AIDS-hez társuló Kaposi-szarkóma miatt kezelt betegeken, a bleomicin/vinkrisztin referencia protokollal összevető kontrollált klinikai vizsgálatok során a Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt betegeken gyakrabban regisztráltak opportunist fertőzéseket. Ezt a tényt a betegeknél és kezelőorvosainak is szem előtt kell tartaniuk és megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük.

Másodlagos haematologiai malignitások

Más, DNS-károsító daganatellenes szerekhez hasonlóan doxorubicint tartalmazó kombinációkkal kezelt betegeken is észlelték szekunder akut myeloid leukaemia, ill. myelodysplasia kialakulását. Ennek megfelelően gondosan ellenőrizni kell a doxorubicinnel kezelt betegek vércépző szervi működéseit.

Másodlagos orális neoplasmák

Másodlagos orális carcinómák nagyon ritka eseteit jelentették a hosszan tartó (több mint egy éves) Caelyx pegylated liposomal-expozíciónak kitett betegeknél vagy azoknál, akik 720 mg/m²-nél nagyobb kumulatív Caelyx pegylated liposomal-dózist kaptak. Szekunder orális carcinoma eseteket diagnosztizáltak mind a Caelyx pegylated liposomal-kezelés alatt, mind legfeljebb 6 évvel az utolsó

dózis után. A betegeknél rendszeresen vizsgálni kell a szájüregi fekélyek jelenlétét vagy minden olyan orális diszkomfortot, ami szekunder orális carcinomát jelezhet.

Infúziós reakciók

Súlyos, néha életveszélyes infúziós reakciók alakulhatnak ki a Caelyx pegylated liposomal-infúzió beadásának megkezdésétől számított pár percen belül, melyek allergiás vagy anafilaktoid jellegű reakciók lehetnek az alábbi tünetekkel: asztma, kipirulás, urticariaszerű kiütés, mellkasi fájdalom, láz, vérnyomás-emelkedés, tachycardia, bőrvizketés, verejtékezés, nehézlégzés, arcödéma, hidegrázás, hátfájás, szorító érzés a mellkasban és torokban és/vagy vérnyomáscsökkenés. Az infúziós reakciókkal kapcsolatban nagyon ritkán görcsöket is megfigyeltek. Az infúzió átmeneti szüneteltetése rendszerint megszünteti ezeket a tüneteket egyéb kezelés nélkül. Mindazonáltal, a tünetek kezelésére használatos gyógyszereknek (antihisztaminok, kortikoszteroidok adrenalin és antikonvulzánsok), valamint a sürgősségi ellátás eszközeinek rendelkezésre kell állniuk. A kezelés a legtöbb beteg esetében az összes tünet megszűnése után, azok kiújulása nélkül folytatható. Az infúziós reakciók az első kezelési ciklust követően ritkán újulnak ki. Az infúziós reakciók kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében a kezdő adagot legfeljebb 1 mg/perc sebességgel kell beadni (lásd 4.2 pont).

Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPE)

A PPE-t fájdalmas, macularis, vörhenyes bőrkiütések jellemzik. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen esemény tapasztalható, az rendszerint két vagy három terápiás ciklus után észlelhető. Javulás általában 1-2 héten belül jelentkezik, és bizonyos esetekben a teljes gyógyulás akár 4 hétig vagy még hosszabb ideig is eltarthat. A PPE profilaxisára és kezelésére napi 50–150 mg-os dózisban adott piridoxint és kortikoszteroidokat alkalmaztak, ugyanakkor ezeket a kezeléseket a III. fázisú vizsgálatokban nem értékelték. A PPE profilaxisára és kezelésére irányuló, egyéb stratégiák közé tartozik a kezek és a lábak hűtése, például hideg vízzel (áztatás, fürdetés, úszás), a túlzott hőhatás/forró víz kerülése, valamint ezek fedetlenül tartása (zokni, kesztyű vagy szorosan illeszkedő cipő viselésének kerülése). Úgy tűnik, hogy a PPE elsősorban az adagolási renddel függ össze, és az adagolási intervallum 1-2 hétre történő megnyújtásával csökkenthető (lásd 4.2 pont). Ugyanakkor ez a reakció a betegek egy részénél súlyos gyengeséggel járó állapotot okozhat, és a kezelés abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.8 pont).

Extravasatio

Noha az extravasatiót követően lokális necrosisról nagyon ritkán számoltak be, a Caelyx pegylated liposomal irritációt okozónak tekinthető. Állatkísérletek azt mutatják, hogy a liposomális készítményként adott doxorubicin-hidroklorid csökkenti az extravasatiós károsodás lehetőségét. Ha az extravasatióra utaló bármilyen panasz vagy tünet jelentkezik (például szűrő fájdalom, erythema), az infúzió adását azonnal be kell fejezni, és adását egy másik vénában kell újra kezdeni. Jég alkalmazása az extravasatio helye felett, megközelítőleg 30 percen át, segíthet enyhíteni a lokális reakciót. A Caelyx pegylated liposomal-t tilos intramuscularisan vagy subcutan adni.

Cukorbeteg

Szem előtt tartandó, hogy minden Caelyx pegylated liposomal injekciós üveg tartalmaz szacharózt, ill. hogy az adagot 5%-os (50 mg/ml) glükóz oldatos infúzióval hígítva kell beadni.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, és gyakorlatilag „nátriummentes”.

A dózismódosítást, illetve a kezelés abbahagyását szükségessé tevő, gyakori mellékhatásokkal kapcsolatban lásd a 4.8 pontot.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Caelyx pegylated liposomal-lal nem végeztek célzott interakciós vizsgálatokat, bár nőgyógyászati malignomákban szenvedő betegek körében folytattak II. fázisú vizsgálatokat Caelyx pegylated liposomal és hagyományos kemoterápiás szerek kombinációival. A hagyományos doxorubicin-hidroklorid készítményekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor

körültekintően kell eljárni. A Caelyx pegylated liposomal hasonlóan más doxorubicin-hidroklorid tartalmú készítményekhez, potencírozhatja más daganatellenes szerek toxikus hatásait. A parenchymás daganat miatt kezelt (többek között emlő- és ováriumkarcinómás) betegek körében elvégzett klinikai vizsgálatok során a kiegészítő ciklofoszfamid- vagy taxán-kezelés mellett nem észleltek újabb, additív toxicitást. AIDS-betegek hagyományos doxorubicin-hidrokloriddal végzett kezelése során a ciklofoszfamid- okozta haemorrhagiás cystitis fellángolásáról, valamint a 6-mercaptopurin májkárosító hatásának fokozódásáról számoltak be. Bármilyen más citosztatikum – különösen a mielotoxikus szerek – egyidejű adásakor körültekintően kell eljárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhesség alatt alkalmazott doxorubicin-hidroklorid vélhetően súlyos születési rendellenességeket okoz. A Caelyx pegylated liposomal-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Fogamzóképes nők/ fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A doxorubicin-hidroklorid potenciális genotoxicitása miatt (lásd 5.3 pont) a fogamzóképes korban lévő nőknek a Caelyx pegylated liposomal-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés befejezését követően további 8 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Férfiaknak a Caelyx pegylated liposomal-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés befejezését követően további 6 hónapig javasolt hatékony fogamzásgátlást alkalmazni, illetve tartózkodni a gyermeknemzéstől.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Caelyx pegylated liposomal kiválasztódik-e a humán anyatejjel. Mivel számos gyógyszer, beleértve az antraciklineket is, kiválasztódnak a humán anyatejbe, és mivel súlyos mellékhatások jelentkezhetnek a szoptató nők gyermekeiben, a szoptatást a Caelyx pegylated liposomal alkalmazása előtt fel kell függeszteni. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében az egészségügyi szakemberek ajánlása szerint a HIV-fertőzött anyák semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőiket.

Termékenység

A doxorubicin-hidroklorid humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Caelyx pegylated liposomal nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az eddigi vizsgálatokban azonban szédülés és somnolentia ritkán (< 5%) előfordult a Caelyx pegylated liposomal alkalmazásakor. Azok a betegek, akik ilyen tüneteket észlelnek, kerüljék a gépjárművezetést és a gépkezelést.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás ($\geq 20\%$) a neutropenia, a hányinger, a leukopenia, az anaemia és a fáradtság volt.

Súlyos mellékhatás (a betegek $\geq 2\%$ -ánál kialakuló, 3/4. fokozatú mellékhatás) volt a neutropenia, a palmo-plantaris erythroaesthesia, a leukopenia, a lymphopenia, az anaemia, a thrombocytopenia, a stomatitis, a fáradtság, a hasmenés, a hányás, hányinger, a láz, a dyspnoe és a pneumonia. A kevésbé gyakran jelentett, súlyos mellékhatások közé tartozott a Pneumocystis jirovecii pneumonia, a hasi fájdalom, a cytomegalovírus okozta fertőzés, beleértve a cytomegalovírus chorioretinitist is, a gyengeség, a szíveállás, a szívelégtelenség, a pangásos szívelégtelenség, a pulmonalis embolia, a

thrombophlebitis, a vénás thrombosis, az anaphylaxiás reakció, az anaphylactoid reakció, a toxicus epidermalis necrolysis és a Stevens–Johnson-szindróma.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 5. táblázat azokat a gyógyszer okozta mellékhatásokat foglalja össze, melyek annál a 4231, Caelyx pegylated liposomal-t kapó betegeknél fordultak elő, akiket emlőrák, ováriumkarcinoma, myeloma multiplex és AIDS-szel összefüggő KS miatt kezeltek. A táblázat forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatásokat is tartalmaz, amit a „b” jelez. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül, ahol az releváns, a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

5. táblázat: Mellékhatások a Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt betegeknél

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság, minden fokozat	Gyógyszer okozta mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Sepsis
		Pneumonia
		Pneumocystis jirovecii pneumonia
		Cytomegalovírus-fertőzés, beleértve a cytomegalovírus chorioretinitist
		Mycobacterium avium komplex fertőzés
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Húgyúti fertőzés
		Fertőzés
		Felső légúti fertőzés
		Oralis candidiasis
		Folliculitis
	Pharyngitis	
Nasopharyngitis		
Nem gyakori	Herpes simplex	
	Gombás fertőzések	
Ritka	Opportunista fertőzés (köztük: <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	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem ismert	Akut myeloid leukaemia ^b
		Myelodysplasiás szindróma ^b
		Oralis neoplasia ^b
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Leukopenia
		Neutropenia
		Lymphopenia
		Anaemia (beleértve a hypochromot)
	Gyakori	Thrombocytopenia
		Lázás neutropenia
	Nem gyakori	Pancytopenia
		Thrombocytosis
	Ritka	Csontvelő-elégtelenség
	Nem gyakori	Túlérzékenység
Anaphylaxiás reakció		

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Anaphylactoid reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
	Gyakori	Cachexia
		Dehydratio
		Hypokalaemia
		Hyponatraemia
	Nem gyakori	Hypocalcaemia
Hyperkalaemia		
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hypermagnesaemia
		Zavart állapot
		Szorongás
		Depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Insomnia
		Perifériás neuropathia
		Perifériás szenzoros neuropathia
		Neuralgia
		Paraesthesia
		Hypaesthesia
		Dysgeusia
		Fejfájás
	Nem gyakori	Lethargia
		Szédülés
		Polyneuropathia
		Convulsio
		Ájulás
		Dysaesthesia
Somnolencia		
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis
	Nem gyakori	Homályos látás
		Fokozott könnyezés
	Ritka	Retinitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek ^a	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Szívdobogásérzés
		Szívleállás
		Szívelégtelenség
		Pangásos szívelégtelenség
		Cardiomyopathia
		Cardiotoxicitás
	Ritka	Ventricularis arrhythmia
		Jobbszár-blokk
		Vezetési zavar
		Atrioventricularis blokk
		Cyanosis
		Hypertonia
Hypotensio		
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kipirulás
		Tüdőembólia
		Necrosis az infúzió beadási helyén (beleértve a lágyrész necrosisát és a bőr necrosisát)
	Nem gyakori	Phlebitis
		Orthostaticus hypotonia
		Ritka

		Vénás thrombosis
		Vazodilatáció
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Dyspnoe
		Terheléses dyspnoe
		Epistaxis
		Köhögés
	Nem gyakori	Asthma
		Mellkasi diszkomfort
Ritka	Szorító érzés a torokban	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Stomatitis
		Hányinger
		Hányás
		Hasmenés
		Székrekedés
	Gyakori	Gastritis
		Aftás stomatitis
		A szájüreg kifeléyesedése
		Dyspepsia
		Dysphagia
		Oesophagitis
		Hasi fájdalom
		Felhasi fájdalom
		Oralis fájdalom
		Szájszárazság
	Nem gyakori	Flatulencia
		Fogínygyulladás
	Ritka	Glossitis
		Az ajak kifeléyesedése
	A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori
Bőrkiütés (beleértve az erythematosus, maculopapularis és papularis kiütést)		
Alopecia		
Gyakori		Bőr exfoliatio
		Hólyagosodás
		Száraz bőr
		Erythema
		Viszketés
		Hyperhidrosis
		Bőr hyperpigmentatio
Nem gyakori		Dermatitis
		Dermatitis exfoliativa
		Acne
		Bőrfekély
		Allergiás dermatitis
		Urticaria
		A bőr elszíneződése
		Petechiák
		Pigmentációs zavar
		Köröm-rendellenesség
Ritka	Toxicus epidermalis necrolysis	
	Erythema multiforme	
	Dermatitis bullosa	

		Lichenoid keratosis
	Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma ^b
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Musculoskeletalis fájdalom (beleértve a musculoskeletalis mellkasi fájdalmat, a hátfájást és a végtagfájdalmat)
	Gyakori	Izomspasmusok
		Izomfájdalom
		Izületi fájdalom
Nem gyakori	Csontfájdalom	
	Nem gyakori	Izomgyengeség
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Dysuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Emlőfájdalom
	Ritka	Hüvelyi fertőzés Scrotalis erythema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Láz
		Fáradtság
	Gyakori	Infúzióval összefüggő reakció
		Fájdalom
		Mellkasi fájdalom
		Influenzaszerű betegség
		Hidegrázás
		Nyálkahártya-gyulladás
		Gyengeség
		Rossz közérzet
Oedema		
Perifériás oedema		
Nem gyakori	Extravasatio az alkalmazás helyén	
	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók	
	Arc oedema	
	Hyperthermia	
Ritka	Nyálkahártya-rendellenesség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Testtömegcsökkenés
	Nem gyakori	Csökkent ejakciós frakció
	Ritka	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (beleértve az emelkedett bilirubinszintet a vérben, az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szintet és az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szintet) Emelkedett kreatininszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Irradiációs recall jelenség ^a

^a Lásd [Kiválasztott mellékhatások leírása](#)

^b A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatás

Kiválasztott mellékhatások leírása

Palmo-plantaris erythrodysaesthesia

Az emlő/ovarium klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE) volt. A jelentések szerint a PPE teljes előfordulási gyakorisága

41,3% a klinikai emlővizsgálatokban, és 51,1% volt klinikai ovariumvizsgálatokban. Ezek a hatások legtöbbször enyhék voltak, súlyos (3. fokozatú) esetekről a betegek 16,3%-ánál és 19,6%-ánál számoltak be. Az életveszélyes (4. fokozatú) esetek bejelentett előfordulási gyakorisága < 1% volt. A PPE nem gyakran a kezelés végleges abbahagyását eredményezte (1,9% és 10,8%). PPE-ről a myeloma multiplexben szenvedő, Caelyx pegylated liposomal plusz bortezomib kombinált terápiával kezelt betegek 16%-ánál számoltak be. A betegek 5%-ánál jelentettek 3. fokozatú PPE-t. Nem számoltak be 4. fokozatú PPE-ről. A PPE aránya jelentősen alacsonyabb volt az AIDS-KS populációban (1,3% minden fokozat, 0,4% 3. fokozatú PPE, nem volt 4. fokozatú PPE). Lásd 4.4 pont.

Opportunista fertőzések

Nemkívánatos légzőszervi hatások gyakran fordultak elő a Caelyx pegylated liposomal klinikai vizsgálataiban, és oportunist fertőzésekkel lehetnek összefüggésben az AIDS-es populációban. Oportunist fertőzéseket észleltek a KS-ás betegeknél a Caelyx pegylated liposomal alkalmazását követően, és gyakran figyelték meg a HIV indukálta immundeficienciában szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban leggyakrabban észlelt oportunist fertőzés a candidiasis, a cytomegalovírus, a herpes simplex, a Pneumocystis jirovecii pneumonia és a mycobacterium avium komplex volt.

Cardiotoxicitás

A 450 mg/m²-t meghaladó - cardialis rizikó jelenléte esetén ennél kisebb - kumulatív dózisban kapott doxorubicin-kezelés – beleértve bármely életszakaszban kapott kezelést - a pangásos szívelégtelenség előfordulási gyakoriságának növekedésével jár. Tíz, AIDS-KS miatt 460 mg/m² feletti kumulatív dózisu Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt beteg közül 9 esetben az endomyocardialis biopszia szövettani vizsgálata során nem észlelték antraciklin-okozta cardiomyopathia jeleit. A Caelyx pegylated liposomal javasolt adagja AIDS-KS betegek számára 20 mg/m² 2-3 hetenként. A cardiotoxicitás veszélyével fenyegető kumulatív dózis (> 400 mg/m²) elérése AIDS-KS betegeknél Caelyx pegylated liposomal-lal több mint 20 terápiás ciklust igényelne, mintegy 40 - 60 hét alatt.

Ezen felül 8, parenchymás daganatos betegnél is elvégezték az endomyocardialis biopsziát, akiknél a kumulatív antraciklindózis 509 - 1680 mg/m² volt. A Billingham-féle cardiotoxicitási pontszám 0 - 1,5 volt. Ez a pontszám enyhe fokú cardiotoxicitást, vagy annak teljes hiányát jelenti.

A meghatározó jelentőségű, összehasonlító készítményként doxorubicint alkalmazó, III. fázisú klinikai vizsgálatban 509 randomizált beteg közül 58 (11,4%) (Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m² 4 hetenkénti adagolása mellett 10, doxorubicin 60 mg/m² 3 hetenkénti adagolása mellett 48) esetben következett be a vizsgálati tervben meghatározott kritériumoknak megfelelő cardialis toxicitás a kezelés idején és/vagy az azt követő időszakban. Cardialis toxicitást akkor állapítottak meg, ha a kiindulási értékhez képest 20 pontos csökkenés következett be a nyugalmi bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) normál tartományon belül maradása mellett, vagy legalább 10 pontos csökkenést tapasztaltak a LVEF kóros (a normál tartomány alsó szintje alá) csökkenésével együtt. A LVEF szerinti a cardialis toxicitás kritériumát elérő 10, Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt beteg közül egyiknél sem jelentkeztek a pangásos szívelégtelenség tünetei. Ezzel szemben a LVEF szerinti cardialis toxicitás kritériumát elérő 48, doxorubicinnel kezelt beteg közül 10-nél a pangásos szívelégtelenség tünetei is megjelentek.

Parenchymás daganat - többek között emlő- és ovariumkarcinóma - miatt ciklusonként 50 mg/m² dózissal kezelt, legfeljebb 1532 mg/m² kumulatív (a valaha kapott összes) dózist elérő betegek esetében alacsony volt a klinikai szempontból számottevő cardialis diszfunkció gyakorisága. Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/ciklus adagjával kezelt 418 olyan beteg közül, akiknél történt LVEF-meghatározás MUGA eljárással a kezelés elkezdése előtt és azt követően legalább egy alkalommal, 88 kapott a hagyományos doxorubicin alkalmazása esetén cardiovascularis toxicitás fokozott kockázatával járó, > 400 mg/m² kumulatív antraciklindózist. A 88 közül mindössze 13 betegen (15%) észlelték legalább 1 alkalommal a LVEF klinikai szempontból szignifikáns rendellenességét, vagyis 45%-nál kisebb vagy a kezelés előtti értéknél 20 ponttal alacsonyabb LVEF értéket. Ezenkívül mindössze egy beteg (kumulatív antraciklindózis 944 mg/m²) esetében kellett pangásos szívelégtelenség klinikai tüneteinek jelentkezése miatt abbahagyni a vizsgálati kezelést.

Irradiációs recall jelenség

Nem gyakran előfordult, hogy korábbi sugárkezelés hatására Caelyx pegylated liposomal adása után ismét jelentkezett a bőrreakció.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A doxorubicin-hidroklorid akut túlادagolása esetén a toxikus hatások, mucositis, leukopenia és thrombocytopenia, súlyosabb formában jelentkeznek. Nagyfokú myelosuppressióban szenvedő beteg heveny túlادagolásának ellátásához tartozik a kórházi felvétel, antibiotikumok, thrombocyt- és granulocyt-transzfúzió adása, valamint a mucositis tüneti kezelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: citosztatikumok (antraciklinek és származékaik), ATC kód: L01D B01.

Hatásmechanizmus

A Caelyx pegylated liposomal hatóanyaga a doxorubicin-hidroklorid, citotoxikus hatású antraciklin típusú antibiotikum, melyet a *Streptomyces peucetius* var. *caesius* termel. A doxorubicin daganatellenes hatásának pontos mechanizmusa nem ismert. Általában úgy gondolják, hogy a DNS-replikáció, valamint az RNS és fehérjeszintézis gátlása a felelős a citotoxikus hatások többségéért. Ez feltehetően annak a következménye, hogy az antraciklin a DNS kettős spiráljának egymás melletti bázispárjai közé ékelődve megakadályozzák a nukleinsav-szálak replikációhoz szükséges szétválását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálatban a Caelyx pegylated liposomal-t doxorubicinnel hasonlították össze 509, metasztatikus emlőkarinómában szenvedő beteg részvételével. A vizsgálati tervben megfogalmazott célkitűzés, mely szerint nem lesz különbség a Caelyx pegylated liposomal és a doxorubicin között, teljesült; a progressziómentes túlélés (PFS) relatív kockázata (HR) 1,00 volt (HR 95%-os konfidencia-intervalluma: 0,82 – 1,22). A progressziómentes túlélés prognosztikai változókkal korrigált relatív kockázata nem mutatott különbséget a kezelés szerinti, illetve a beválasztás szerinti (ITT) elemzéskor.

A cardialis toxicitásra vonatkozó elődleges elemzés azt mutatta, hogy a kumulatív antraciklindózis függvényében kialakuló cardialis esemény kockázata szignifikánsan alacsonyabb Caelyx pegylated liposomal esetében, mint doxorubicin mellett (HR = 3,16; $p < 0,001$). 450 mg/m²-nél nagyobb kumulatív dózis esetében nem volt cardialis esemény Caelyx pegylated liposomal-kezelés mellett.

Egy III. fázisú vizsgálatban a Caelyx pegylated liposomal és a topotecan hatékonyságát hasonlították össze 474, epithelsejtes ováriumkarinómában szenvedő, elsővonalban platina-alapú bázisterápiával sikertelenül kezelt betegen. A Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt betegek teljes túlélése kedvezőbb volt, mint a topotecannal kezelt betegeké, amit az 1,216 kockázati arány mutat (95%-os CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Az 1., 2. és 3. évben Caelyx pegylated liposomal esetében a túlélési arány 56,3%, 34,7% és 20,2% volt, míg ez a topotecannál 54,0%, 23,6% és 13,2% volt.

Platina-szenzitív betegek alcsoportjánál a különbség nagyobb volt: kockázati arány 1,432 (95%-os CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Az 1., 2. és 3. évben Caelyx pegylated liposomal esetében a túlélési arány 74,1%, 51,2% és 28,4% volt, míg ez a topotecannál 66,2%, 31,0% és 17,5% volt.

Platina-refrakter betegek alcsoportjánál a kezelések hasonlóak voltak: kockázati arány 1,069 (95%-os CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Az 1., 2. és 3. évben Caelyx pegylated liposomal esetében a túlélési arány 41,5%, 21,1% és 13,8% volt, míg ez a topotecannál 43,2%, 17,2% és 9,5% volt.

A Caelyx pegylated liposomal és bortezomib kombinációs kezelést és a bortezomib monoterápiát a biztonságosság és hatékonyság szempontjából összehasonlító, fázis III-as, randomizált, párhuzamos-csoportos, nyílt, többcentrumos vizsgálatot végeztek 646, olyan myeloma multiplexes beteg részvételével, akik előzőleg legalább egy kezelést már kaptak, és betegségük nem progrediált az antraciklin-alapú kezelés során. Az elsődleges végpontot jelentő progresszióig eltelt időben (time to progression, TTP) a bortezomib monoterápiában részesülő betegekhez képest szignifikáns javulás mutatkozott a Caelyx pegylated liposomal és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegekénél, amint azt a 35%-os rizikócsökkenés (risk reduction; RR) mutatja (95%-os CI; 21-47 %), $p < 0,0001$, 407 TTP eseményre alapozva. A TTP középértéke 6,9 hónap volt a bortezomib monoterápiában részesülő betegekénél, összehasonlítva a Caelyx pegylated liposomal és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegek 8,9 hónapjával. A protokoll által előírt időközi analízis (249 TTP eseményre alapozva) hatásossági okok miatt a vizsgálat idő előtti lezárását eredményezte. Ez az időközi analízis 45%-os TTP rizikócsökkenést mutatott (95%-os CI; 29-57 %), $p < 0,0001$. A TTP középértéke 6,5 hónap volt a bortezomib monoterápiában részesülő betegekénél, összehasonlítva a Caelyx pegylated liposomal és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegek 9,3 hónapjával. Ezek a korai eredmények képezik a vizsgálati protokoll által meghatározott végső értékelést. A teljes túlélés (OS) 8,6 éves medián időtartamú követés után végzett végső analízise azt mutatta, hogy a két terápiás kar között nincs szignifikáns különbség a teljes túlélésben. A medián teljes túlélés 30,8 hónap (95%-os CI; 25,2-36,5 hónap) volt a bortezomib monoterápiával kezelt betegekénél, szemben a Caelyx pegylated liposomal plusz bortezomib kombinált kezelést kapó betegekénél észlelt 33,0 hónappal (95%-os CI; 28,9-37,1 hónap).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Caelyx pegylated liposomal a doxorubicin-hidrokloridnak a vérkeringésben hosszú ideig perzisztáló, pegilált liposzómás formája. A pegilált liposzómák felszíne hidrofíli polimer, metoxipolietylén-glikol (MPEG) szegmentumokat tartalmaz. A liposzóma felszínéről kinyúló, lineáris MPEG-gyökök védőbevonatot képeznek, mely gátolja a lipid kettős réteg és a vérplazma alkotó elemei közötti kölcsönhatások kialakulását. Ennek következtében a Caelyx pegylated liposomal liposzómái hosszú időn keresztül megmaradnak a vérkeringésben. A pegilált liposzómák mérete elegendően kicsiny (átlagos átmérőjük kb. 100 nm) ahhoz, hogy épségben kiléphessenek a daganatok ellátó kóros erek falán keresztül a tumorszövetbe (extravasatio). A pegilált liposzómáknak a vérerek falán történő penetrációját, ill. a tumorszövetbe való behatolását és felhalmozódását C-26 vastagbélrákos egereken, ill. KS-szerű elváltozásokat mutató transzgenikus egereken bizonyították. A pegilált liposzómák alacsony permeabilitású lipidmátrixa és belső, vizes fázisú pufferrendszere együttesen akadályozzák meg, hogy a doxorubicin-hidroklorid kilépjen a vérben keringő liposzómákból.

A Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikája a humán plazmában számottevően különbözik a hagyományos doxorubicin-hidrokloridról közölt irodalmi adatoktól. Alacsonyabb dózisok (10 - 20 mg/m²) esetén a Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikája lineáris. A 10 - 60 mg/m²-es dózistartományban a Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikája nem lineáris. A hagyományos doxorubicin-hidroklorid jól eloszlik a szövetekben (eloszlási térfogata 700 - 1000 l/m²) és gyors ütemben eliminálódik (clearance: 24 - 73 l/óra/m²). Ezzel szemben, a Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikai profilja azt tükrözi, hogy a Caelyx pegylated liposomal javarészt az intravasculáris folyadéktérben található és a doxorubicin clearance-ét a hordozó liposzómák határozzák meg. A doxorubicin csak azt követően szabadul ki a liposzómákból, ha azok az érpályából kilépve a szövetekbe jutottak.

Azonos dózisok esetén a Caelyx pegylated liposomal plazmaszintje és AUC értéke - mely főként pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot jelent (a mért doxorubicin vérszint 90 - 95%-a) - szignifikánsan magasabb a hagyományos doxorubicin-hidrokloridhoz képest.

A Caelyx pegylated liposomal-t nem szabad más doxorubicin-hidrokloridot tartalmazó készítményekkel helyettesíteni.

Populációs farmakokinetikai adatok

A Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikáját 120 betegen értékelték 10 különböző klinikai vizsgálat eredményeit felhasználva, populációs farmakokinetikai módszerekkel. A Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikája a 10-60 mg/m²-es dózistartományban kétkompartmentes, nem lineáris, nulladrendű bevitellel és Michaelis–Menten–féle eliminációs kinetikájú modellel volt leírható. A Caelyx pegylated liposomal átlagos intrinsic clearance-e 0,030 l/óra/m² (tartomány: 0,008 - 0,152 l/óra/m²), az átlagos centrális eloszlási térfogat 1,93 l/m² (0,96 - 3,85 l/m²) volt, ami közel egyezett a plazmatérfogattal. A látszólagos felezési idő 24 - 231 óra, átlagosan 73,9 óra volt.

Emlőkarcinómás betegek

A Caelyx pegylated liposomal 18 emlőkarcinómás betegen meghatározott farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a különböző daganatfélések miatt kezelt, 120 fős betegcsoportban észleltekhöz. Az intrinsic clearance átlagosan 0,016 l/óra/m² (tartomány: 0,008 - 0,027 l/óra/m²), a centrális eloszlási térfogat átlagértéke 1,46 l/m² (tartomány: 1,10 - 1,64 l/m²) volt. A látszólagos felezési idő 71,5 óra (tartomány: 45,2 - 98,5 óra) volt.

Ovário-karcinómás betegek

A Caelyx pegylated liposomal 11 ovário-karcinómás betegen meghatározott farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a különböző daganatfélések miatt kezelt, 120 fős betegcsoportban észleltekhöz. Az intrinsic clearance átlagosan 0,021 l/óra/m² (tartomány: 0,009 - 0,041 l/óra/m²), a centrális eloszlási térfogat átlagértéke 1,95 l/m² (tartomány: 1,67 - 2,40 l/m²) volt. A látszólagos felezési idő 75,0 óra (tartomány: 36,1 - 125 óra) volt.

AIDS-hez társuló KS betegek

A Caelyx pegylated liposomal farmakokinetikai jellemzőit 23, KS miatt egyszeri alkalommal, 30 perces infúzióban adott 20 mg/m² dózissal kezelt betegen vizsgálták. A Caelyx pegylated liposomal-nak a 20 mg/m² dózist követő farmakokinetikai jellemzőit (melyek elsősorban a pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridra, ill. csekély mennyiségű szabad doxorubicin-hidrokloridra vonatkoznak) a 6. táblázat ismerteti.

6. táblázat Farmakokinetikai jellemzők Caelyx pegylated liposomal-lal kezelt AIDS-KS betegekben

Paraméter	Átlag ± Standard hiba
	20 mg/m ² (n = 23)
Maximális plazmaszint* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazma-clearance (l/óra/m ²)	0,041 ± 0,004
Eloszlási térfogat (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•óra)	590,00 ± 58,7
λ ₁ felezési idő (óra)	5,2 ± 1,4
λ ₂ felezési idő (óra)	55,0 ± 4,8

*A 30 perces infúzió beadásának végén mérve.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózisok hatásait értékelő állatkísérletek eredményei alapján a Caelyx pegylated liposomal toxicitási profilja a hosszú időtartamú, infúzióban adott, hagyományos doxorubicin-hidrokloriddal kezelt betegeken észleltekhöz hasonló. A Caelyx pegylated liposomal esetében a pegilált liposzómákba zárt doxorubicin-hidroklorid ezen hatásai különböző intenzitásúak lesznek az alábbiak szerint.

Cardiotoxicitás

Nyulakon végzett kísérletek során a Caelyx pegylated liposomal cardiotoxicitása enyhébb volt a hagyományos doxorubicin-hidroklorid készítményekénél.

Bőrtoxicitás

Patkányon és kutyán a Caelyx pegylated liposomal klinikailag releváns dózisainak ismételt adása után súlyos bőrgyulladást és fekélyképződést észleltek. A kutyákon végzett vizsgálatok során a dózis csökkentése vagy az adagolás időközének növelése mérsékelte az elváltozások gyakoriságát és súlyosságát. Hosszan tartó, intravénás infúziós kezelést követően betegeken is megfigyeltek hasonló elváltozásokat, melyeket palmo-plantaris erythrodysaesthesiának írtak le (lásd 4.8 pont).

Anafilaktoid reakció

Az ismételt adagok toxikológiai hatásait kutyán értékelő vizsgálatok során heveny, hypotóniával, a nyálkahártyák halványságával, nyálzással, hányással, átmeneti hiperaktivitást követő hipoaktivitással majd letargiával járó reakciót figyeltek meg pegilált liposzómák (placebo) adása után. Caelyx pegylated liposomal-lal vagy hagyományos doxorubicinnel kezelt állatokon hasonló, ám enyhébb reakció jelentkezett.

Az infúzió beadása előtt adott antihisztaminokkal mérsékelhető volt a vérnyomásesés. Mindazonáltal, a hypotonia egyetlen esetben sem bizonyult életveszélyesnek, és az állatok a kezelés abbahagyása után rövid időn belül felépültek.

Lokális toxicitás

A subcutan tolerálhatóság vizsgálata során kiderült, hogy a Caelyx pegylated liposomal esetleges extravasatiója a hagyományos doxorubicin-hidroklorid által előidézettnél enyhébb lokális irritációt és szövetkárosodást okoz.

Mutagenitás és rákkeltő hatás

Bár a Caelyx pegylated liposomal-lal nem végeztek vizsgálatokat, a készítmény hatóanyaga, a doxorubicin-hidroklorid mutagén és karcinogén hatású. A pegilált placebo liposzómáknak nincs mutagén vagy genotoxikus hatása.

Reprodukciós toxicitás

A Caelyx pegylated liposomal egyszeri, 36 mg/ttkg-os adagjaival kezelt egerekben enyhe-közepes petefészek- és hereatrófiát figyeltek meg. Patkányokban $\geq 0,25$ mg/ttkg napi dózisok ismételt adása után a here szervsúlyának csökkenése és oligospermia jelentkezett, kutyában az 1 mg/ttkg napi dózisok ismételt adása után a tubuli seminiferi diffúz degenerációját és a spermatogenezis jelentős mértékű csökkenését észlelték (lásd 4.6 pont).

Nefrotoxicitás

Egy vizsgálat során a Caelyx pegylated liposomal egyszeri, a terápiás dózis kétszeresét meghaladó intravénás adagja majmokban nefrotoxikusnak bizonyult. A vesetoxicitást patkányokon és nyulakon a doxorubicin-hidroklorid egyszeri, alacsonyabb adagjai esetén is észlelték. Mivel a Caelyx pegylated liposomal forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági adatbázisának kiértékelése nem mutatott a Caelyx pegylated liposomal-lal kapcsolatban jelentős nefrotoxicitást, lehet, hogy a majmokon észlelt ilyen jellegű elváltozásoknak nincs jelentősége a betegek kockázatának felmérésében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

α -(2-[1,2-disztearoil-sn-glicero(3)foszfo-oxi]etilkarbamoil)- ω -metoxi-poli(oxetilén)-40 nátrium só (MPEG-DSPE)
telített szója foszfatidilkolin (HSPC)
koleszterin
ammónium-szulfát

szacharóz
hisztidin
injekcióhoz való víz
sósav (pH beállításra)
nátrium-hidroxid (pH beállításra)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

20 hónap.

A hígítás után:

- 2°C - 8°C hőmérsékleten 24 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását.
- Mikrobiológiai megfontolások alapján az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha az azonnali felhasználás nem történik meg, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C - 8°C hőmérsékleten.
- A fel nem használt injekciós oldatot meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml (20 mg) vagy 25 ml (50 mg) mennyiséget tartalmazó, I. típusú injekciós üveg, mely szilikonos, szürke brómbutil dugóval és rollnizott alumíniumkupakkal van lezárva.

A Caelyx pegylated liposomal csomagolási egysége 1 injekciós üveg vagy 10 injekciós üveg.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nem szabad felhasználni a készítményt, ha az oldatban csapadékképződés észlelhető vagy lebegő részecskék láthatók.

A Caelyx pegylated liposomal diszperziót körültekintően kell kezelni. Kesztyű használata kötelező. A bőrre vagy nyálkahártyára került Caelyx pegylated liposomal-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. A Caelyx pegylated liposomal-t a citosztatikumokra érvényes szabályoknak, ill. a hatályos előírásoknak megfelelően kell kezelni és megsemmisíteni.

Számítsa ki a Caelyx pegylated liposomal beadandó dózisát (a javasolt adag és a beteg testfelszíne alapján). Szívja fel a szükséges mennyiségű Caelyx pegylated liposomal-t steril fecskendőbe. A Caelyx pegylated liposomal nem tartalmaz konzerváló vagy bakteriosztatikus szereket, ezért szigorúan be kell tartani az aseptikus készítés szabályait. A szükséges mennyiségű Caelyx pegylated liposomal-t beadás előtt 5%-os (50 mg/ml) glükózinfúzióval kell hígítani. A 90 mg-nál kisebb Caelyx pegylated liposomal dózisokat 250 ml-rel, a 90 mg-os vagy annál nagyobb Caelyx pegylated liposomal adagokat 500 ml-rel kell hígítani. Az infúziót 60-90 perc alatt lehet beadni a 4.2 pontban leírtak szerint.

A Caelyx pegylated liposomal kicsapódását okozhatja, ha a hígítás nem 5%-os (50 mg/ml) glükózinfúzióval történik, illetve ha bármilyen bakteriosztatikus szerrel, pl. benzil-alkohollal érintkezik.

Ajánlatos a Caelyx pegylated liposomal infúziót egy korábban bekötött 5%-os (50 mg/ml) glükózinfúzió szerelékébe csatlakoztatni. Az infúzió perifériás vénán keresztül adható be. Az infúziós szerelékbe nem szabad szűrőt iktatni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. június 21.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL FALTKARTON 20 mg/10 ml - 1 injekciós üveg
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL FALTKARTON 20 mg/10 ml - 10 injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
doxorubicin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Caelyx pegylated liposomal milliliterenként 2 mg pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

α -(2-[1,2-disztearoil-sn-glicero(3)foszfo-oxi]etilkarbamoil)- ω -metoxi-poli(oxetilén)-40 nátrium só, telített szója foszfatidilkolin, koleszterin, ammónium-szulfát, szacharóz, hisztidin, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
10 injekciós üveg
20 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra, hígítás után.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Citotoxikus.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/011/001 (1 injekciós üveg)
EU/1/96/011/002 (10 injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL FALTKARTON 50 mg/25 ml - 1 injekciós üveg
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL FALTKARTON 50 mg/25 ml - 10 injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
doxorubicin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Caelyx pegylated liposomal milliliterenként 2 mg pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: α -(2-[1,2-diszteraoil-sn-glicero(3)foszfo-oxi]etilkarbamoil)- ω -metoxi-poli(oxetilén)-40 nátrium só, telített szója foszfatidilkolin, koleszterin, ammónium-szulfát, szacharóz, hisztidin, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
10 injekciós üveg
50 mg/25 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra, hígítás után.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDESEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Citotoxikus.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/011/003 (1 injekciós üveg)
EU/1/96/011/004 (10 injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL CÍMKE 20 mg/10 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steril koncentrátum
doxorubicin-hidroklorid

Iv., hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL CÍMKE 50 mg/25 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steril koncentrátum
doxorubicin-hidroklorid

Iv., hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg /25 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz doxorubicin-hidroklorid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Caelyx pegylated liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Caelyx pegylated liposomal alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Caelyx pegylated liposomal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Caelyx pegylated liposomal készítmény-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Caelyx pegylated liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Caelyx pegylated liposomal egy daganatellenes készítmény.

A Caelyx pegylated liposomal olyan emlődaganatos betegek kezelésére adható, akik a szívbetegségek kialakulása szempontjából veszélyeztetettek. A Caelyx pegylated liposomal a petefészek-daganat kezelésére is használatos. Ezt a gyógyszert a daganatos sejtek elpusztítására, a daganat kisebbítésére, növekedésének késleltetésére és a betegek túlélésének meghosszabbítására alkalmazzák.

A Caelyx pegylated liposomal egy másik gyógyszerrel, a bortezomibbal kombinációban adható a mielóma multiplex (egy vérráktípus) kezelésére olyan betegeknek, akik korábban már legalább egy kezelést kaptak.

A Caelyx pegylated liposomal kedvezően hat a Kaposi-szarkómában is, csökken a bőrelváltozás elődomborodása, festenyzettsége, sőt akár meg is kisebbedhet az elváltozás. A Kaposi-szarkóma egyéb tünetei - mint pl. a daganatot övező duzzanat - is enyhülhetnek, vagy akár meg is szűnhetnek.

A Caelyx pegylated liposomal olyan hatóanyagot tartalmaz, amely oly módon képes kölcsönhatásba lépni a sejtekkel, hogy csak a daganatos sejteket pusztítja el. A Caelyx pegylated liposomal apró gömböcskébe, pegilált liposzómákba zárva tartalmazza a doxorubicin-hidrokloridot, amelyek elősegítik, hogy a hatóanyag a vérkeringésből csak a rosszindulatú daganatba és ne az ép szövetekbe jusson.

2. Tudnivalók a Caelyx pegylated liposomal alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Caelyx pegylated liposomal-t

- ha allergiás a doxorubicin-hidrokloridra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, illetve földimogyoróra vagy szójára.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha Önt szív- vagy májbetegséggel kezelik;
- ha Ön cukorbeteg, mert a Caelyx pegylated liposomal cukrot tartalmaz, ami az Ön cukorbetegsége elleni kezelés módosítását tenné szükségessé;
- ha Önnek Kaposi-szarkómája van és korábbi kezelése során eltávolították a lépét;
- ha fekélyeket, elszíneződést vagy bármilyen kellemetlenséget észlel a szájüregében.

Gyermekek és serdülők

A Caelyx pegylated liposomal nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél, mivel nem ismert, milyen hatással lesz rájuk a gyógyszer.

Egyéb gyógyszerek és a Caelyx pegylated liposomal

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is;
- ha Ön egyéb daganat elleni gyógyszereket is szed, mivel a fehérvérsejtek számát csökkentő szereket különösen körültekintően kell alkalmazni, ugyanis tovább csökkenthetik a fehérvérsejtek számát. Ha nem emlékszik pontosan, hogy milyen gyógyszerekkel kezelték vagy milyen egyéb betegsége volt, forduljon kezelőorvosához.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mivel a Caelyx pegylated liposomal hatóanyaga, a doxorubicin-hidroklorid veleszületett rendellenességeket okozhat, ezért feltétlenül figyelmeztesse kezelőorvosát, ha azt gyanítja, hogy Ön terhes.

A Caelyx pegylated liposomal-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés abbahagyásától számított további nyolc hónapig a nőknek kerülniük kell a teherbeesést, és fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A Caelyx pegylated liposomal-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés abbahagyásától számított további hat hónapig a férfiaknak fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, hogy partnerük ne essen teherbe.

Mivel a doxorubicin-hidroklorid ártalmas lehet a szoptatott csecsemő számára, a szoptató anyáknak a Caelyx pegylated liposomal-kezelés elkezdése előtt el kell választaniuk csecsemőiket. A HIV-fertőzés átadásának elkerülése érdekében az egészségügyi szakemberek ajánlása szerint a HIV-fertőzött anyák semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőiket.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és gépeket se kezeljen, ha a Caelyx pegylated liposomal-kezeléstől fáradtnak vagy álmosnak érzi magát.

A Caelyx szójaolajat és nátriumot tartalmaz

A Caelyx pegylated liposomal szójaolajat tartalmaz. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

A Caelyx pegylated liposomal adagonként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Caelyx pegylated liposomal-t?

A Caelyx pegylated liposomal különleges készítmény, amit nem szabad más doxorubicin-hidroklorid tartalmú gyógyszerekkel helyettesíteni.

Mennyi Caelyx pegylated liposomal-t adnak be?

Ha Önt emlő- vagy petefészek-daganat miatt kezelik, a Caelyx pegylated liposomal adagja 50 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki). Ezt az adagot négyhetenként ismétlik mindaddig, amíg betegsége nem rosszabbodik és Ön képes tolerálni a kezelést.

Ha Önt mielóma multiplex miatt kezelik, és korábban már legalább egy kezelést kapott, a Caelyx pegylated liposomal adagja 30 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki), 1 órás intravénás infúzióban, a 3 hetes bortezomib adagolási séma 4. napján, közvetlenül a bortezomib infúzió után. Az adagolást addig folytatják, ameddig Ön megfelelően reagál, és tűri a kezelést.

Ha Önt Kaposi-szarkóma miatt kezelik, a Caelyx pegylated liposomal adagja 20 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki). A kezelést 2 - 3 hetenként ismétlik, 2 - 3 hónapon keresztül, majd az elért javulás fenntartásához szükséges gyakorisággal adagolják tovább.

Hogyan adják be a Caelyx pegylated liposomal-t?

A Caelyx pegylated liposomal-t kezelőorvosa fogja beadni Önnek egy vénába adott cseppinfúzióban. Az adagtól és a javallattól függően ez 30 perctől több mint egy órán keresztül (azaz 90 percig) tarthat.

Ha az előírtnál több Caelyx pegylated liposomal-t alkalmazott

Heveny túlادagolás esetén súlyosbodnak a gyógyszer mellékhatásai, pl. a szájnyalkahártya kifeléyesedése vagy a vér fehérvérsejt- és vérlemezke számának csökkenése. Ezek kezeléséhez tartoznak az antibiotikumok, vérlemezke-transzfúzió, fehérvérsejtek termelését serkentő készítmények alkalmazása, valamint a szájnyalkahártya-fekélyek tüneti kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Caelyx pegylated liposomal infúzió beadása közben a következő reakciók fordulhatnak elő:

- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, a nehezített nyelés vagy nehézlégzés, a viszkető bőrkiütés (csalánkiütés).
- gyulladt és beszűkült légutak a tüdőben, ami köhögést, sípoló légzést és légszomjat okoz (asztma),
- kipirulás, verejtékezés, hidegrázás vagy láz,
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés,
- hátfájás,
- magas vagy alacsony vérnyomás,
- gyors szívverés,
- görcsrohamok.

Előfordulhat az injekciós folyadék a vénából a bőr alatti szövetekbe történő kiszivárgása. Ha az infúzió alkalmazása közben csípő érzést vagy fájdalmat érez, azonnal figyelmeztesse erre kezelőorvosát.

Azonnal kezelőorvosához kell fordulnia, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- belázasodik, fáradtnak érzi magát, vagy ha véraláfutás vagy vérzés okozta tüneteket észlel (nagyon gyakori),
- főként a kezek vagy a lábak kivörösödése, duzzanata, hámlása vagy érzékenysége („kéz-láb szindróma”). Ezeket a hatásokat nagyon gyakran észlelték, és ezek néha súlyosak. Súlyos esetekben ezek a hatások befolyásolhatnak néhány mindennapi tevékenységet, és 4 hétig vagy hosszabb ideig is eltarthatnak, mielőtt teljesen megszűnnek. Az orvos kérheti, hogy halassa el a következő kezelés kezdetét, és/vagy csökkentse annak adagját (lásd alább: A kéz-láb szindróma megelőzésének és kezelésének lehetőségei).

- szájüregi fekélyek, súlyos hasmenés vagy hányás vagy hányinger (nagyon gyakori),
- fertőzések (gyakori), beleértve a tüdők fertőzését is (tüdőgyulladás), vagy olyan fertőzések, melyek befolyásolhatják a látását,
- légszomj (gyakori),
- erős hasi fájdalom (gyakori),
- kifejezett gyengeség (gyakori),
- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, a nehezített nyelés vagy nehézlégzés, a viszkető bőrkiütés (csalánkiütés) (nem gyakori),
- szívleállás (a szív megszűnik dobogni), szívelégtelenség, amelyben a szív nem pumpál elegendő vért a tüdők és a szervezet többi része felé, amitől légszomja lesz, és ami a lábak megdagadásához vezethet (nem gyakori),
- a tüdőkbe sodródó vérrög, ami mellkasi fájdalmat okoz, és amitől légszomja lesz (nem gyakori).
- lábának lágyrészei duzzadtta, meleggé vagy érzékennyé válnak, néha fájdalommal együtt, ami álláskor, illetve járáskor rosszabbodhat (ritka),
- súlyos vagy életveszélyes, a bőr felhólyagosodásával és hámlásával járó bőrkiütés, különösen a száj, az orr, a szemek és a nemiszervek körül (Stevens–Johnson-szindróma), vagy a test legnagyobb részén (toxikus epidermális nekrolízis) (ritka).

További mellékhatások

Az egyes adagok alkalmazása közötti időszakokban a következők fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése, ami növelheti a fertőzések esélyét. Ritka esetekben az alacsony fehérvérsejtszám súlyos fertőzéshez vezethet. Vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése) fáradtságot okozhat, és a vérlemezkeszám csökkenése a vérben növelheti a vézés kockázatát. A vérsejtek számában bekövetkező lehetséges változások miatt rendszeresen vérvizsgálaton kell részt vennie.
- csökkent étvágy,
- székrekedés,
- bőrkiütések, beleértve a bőr kivörösödését, az allergiás bőrkiütést, a bőrön lévő vörös vagy kiemelkedő kiütéseket is,
- hajhullás,
- fájdalom, beleértve az izmok, a légzőizmok, az ízületek, a karok és a lábak fájdalmát is
- nagyfokú fáradtság.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzések, beleértve a testszerte jelentkező súlyos fertőzéseket (vérmérgezés), tüdőfertőzések, herpesz zóster vírus okozta fertőzések (övsömör), egy baktériumok okozta fertőzés fajta (mikobaktérium áviium komplex fertőzés), húgyúti fertőzés, gombás fertőzések (beleértve a hüvelyi kandidiázist és a szájpenészt is), a szórtüszők fertőzése, fertőzött vagy irritált torok, orrüregi, arcüregi vagy garatfertőzés (nátha),
- a fehérvérsejtek egy típusának (neutrofilek) csökkent száma, lázzal együtt,
- komoly fogyás és izomtömeg-vesztés, kevés víz a szervezetben (kiszáradás), a kálium, nátrium vagy kalcium alacsony szintje a vérben,
- zavartság, szorongás, depresszió, alvászavar,
- idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást fájdalmat vagy a fájdalomérzés elvesztését okozhatja, szokatlan érzés a bőrön (mint például a bizsergés vagy a hangyamászás érzése), csökkent érzés vagy érzékenység, különösen a bőrön,
- az ízérzés megváltozása, fejfájás, kifejezett álmoság érzése, alacsony energiaszinttel, szédülés,
- gyulladt szemek (kötőhártyagyulladás),
- gyors szívverés
- magas vagy alacsony vérnyomás, kipirulás,
- légszomj, amit fizikai aktivitás idézhet elő, orrvérzések, köhögés,
- a gyomornyalvákahártya vagy a nyelőcső-nyálkahártya gyulladása, fekélyek a szájüregben, emésztési zavarok, nehezített nyelés, szájfájdalom, szájszárazság,

- bőrproblémák, beleértve a pikkelyes vagy száraz bőrt, a bőr kivörösödését, a hólyagképződést vagy kifeléyesedést a bőrön, a viszketést, a sötét színű bőrfoltokat,
- fokozott verejtékezés,
- izomgörcsök vagy izomfájdalom,
- fájdalom, beleértve az izom-, a csont- és a hátfájdalmat is,
- vizeletürítés közben jelentkező fájdalom,
- allergiás reakció a gyógyszer infúziójára, influenzaszerű betegség, hidegrázás, a szervezetben lévő üregeket és csöveket, mint például az orrüreget, szájüreget, légcsővet borító hártya gyulladás, gyengeségérzés, általános rossz közérzet, a szervezetben kialakuló folyadékfelhalmozódás okozta vizenyő, a kezek, bokák vagy lábak feldagadása,
- fogyás.

A Caelyx pegylated liposomal-t önmagában alkalmazva e mellékhatások előfordulásának valószínűsége kisebb, némelyik egyáltalán nem jelentkezett.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- herpesz szimplex vírus okozta fertőzés (ajakherpesz vagy a nemi szervek herpesze), gombás fertőzés,
- az összes vérsajt típus alacsony száma, a vérlemezkék számának megnövekedett száma (a véralvadást elősegítő sejtek),
- allergiás reakció,
- magas káliumszint a vérben, alacsony magnéziumszint a vérben,
- a szervezet egynél több területét érintő idegkárosodás,
- görcsrohamok, ájulás,
- kellemetlen vagy fájdalmas érzés, különösen érintésre, álmoság érzése,
- homályos látás, könnyezés,
- gyors vagy szabálytalan szívverés érzése (szívdobogásérzés), szívizombetegség, szívkárosodás,
- szövetskárosodás (elhalás) az injekció beadása helyén, vénagyulladás, ami duzzanatot és fájdalmat okoz, felüléskor vagy felálláskor jelentkező szédülés,
- kellemetlen érzés a mellkasban,
- szelek távozása, gyulladt fogíny (gingivitisz),
- bőrproblémák vagy bőrkiütések, beleértve a pikkelyes vagy hámló bőrt, az allergiás bőrkiütést, a fekélyt vagy csalánkiütést a bőrön, az elszíneződött bőrt, a bőr természetes színének (pigment) a megváltozását, kicsi vörös vagy bíbor színű foltok, amit bőr alatti bevérzés okoz, körömbetegségek, pattanás (acne),
- izomgyengeség,
- emlőfájdalom,
- irritáció vagy fájdalom az injekció beadása helyén,
- az arc megduzzadása, magas testhőmérséklet,
- a tünetek (például a gyulladás, vörösség vagy fájdalom) visszatérése a szervezet egy olyan részén, amit korábban sugárkezelés ért, vagy korábban egy vénába adott kemoterápiás injekció károsított.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzés, ami a gyenge immunrendszerű embereknél jelentkezik,
- a csontvelőben képződő vérszettek alacsony száma,
- gyulladt ideghártya, ami a látás megváltozását vagy vakságot okozhat,
- szívritmuszavar, a szív kóros EKG-görbéje (elektrokardiogram), esetleg lassú szívveréssel, szívbetegség, ami befolyásolja a szívverést és a szívritmust, a bőr és a nyálkahártya kékes elszíneződése, amit a vér alacsony oxigénszintje okoz,
- az erek kitágulása,
- torokszorító érzés,
- fekélyes és feldagadt nyelv, az ajak kifeléyesedése,
- bőrkiütés, folyadékkal telt hólyagokkal,
- hüvelyi fertőzés, a herezacskó vörössége,
- a szervezetben lévő üregeket és csöveket, mint például az orrüreget, szájüreget, légcsővet borító hártya betegségei,

- a májműködést jelző, kóros vérvizsgálati eredmények, magas kreatininszint a vérben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- vérrák, ami gyorsan alakul ki, és a vérésejteteket érinti (akut mieloid leukémia), csontvelőbetegség, ami a vérésejteteket érinti (mielodiszplázias szindróma), a szájüreg vagy az ajak rosszindulatú daganata.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

A kéz-láb szindróma megelőzésére és kezelésére alkalmazható módszerek közé tartozik:

- a lábak és/vagy kezek hideg vízfürdőbe merítése, amikor csak lehet (pl. televíziózás, olvasás vagy rádióhallgatás közben);
- a kezek és lábak fedetlenül hagyása (ne hordjon kesztyűt, harisnyát, stb.);
- hűvös helyen tartózkodás;
- meleg időjárás esetén hideg vizes fürdők vétele;
- az intenzív, lábsérülés veszélyével fenyegető fizikai erőfeszítés (pl. kocogás) kerülése;
- a túlságosan forró fürdő (pl. jacuzzi, szauna) kerülése;
- a szoros vagy magas sarkú lábbelik viselésének kerülése.

Pyridoxin (B6 -vitamin):

- A B6 -vitamin vény nélkül kapható a gyógyszertárban.
- A bőrvörösség vagy bizsergés jelentkezésétől kezdve szedjen belőle naponta 50 - 150 mg-ot.

5. Hogyan kell a Caelyx pegylated liposomal-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C). Nem fagyasztható!

A hígítás után:

2°C - 8°C hőmérsékleten 24 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását. Mikrobiológiai megfontolások alapján az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha az azonnali felhasználás nem történik meg, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C - 8°C hőmérsékleten. A fel nem használt injekciós oldatot meg kell semmisíteni.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha csapadékképződés észlelhető, vagy lebegő részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Caelyx pegylated liposomal?

- A készítmény hatóanyaga doxorubicin-hidroklorid. A Caelyx pegylated liposomal milliliterenként 2 mg doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz, pegilált liposzómás formában.
- Egyéb összetevők: α -(2-[1,2-diszteraoil-sn-glicero(3)foszfo-oxi] etilkarbamoil)-omega-metoxi-poli(oxetilén)-40 nátrium só (MPEG-DSPE), telített szója foszfatidilkolin (HSPC), koleszterin, ammónium-szulfát, szacharóz, hisztidin, injekcióhoz való víz, sósav (pH beállításra), nátrium-hidroxid (pH beállításra). Lásd 2. pont.

Caelyx pegylated liposomal koncentrátum oldatos infúzióhoz: 10 ml-es (20 mg-os) vagy 25 ml-es (50 mg-os) injekciós üvegben.

Milyen a Caelyx pegylated liposomal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Caelyx pegylated liposomal steril, áttetsző és vörös színű. A Caelyx pegylated liposomal-t 1 vagy 10 injekciós üveget tartalmazó kiszerezési egységben forgalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.,

Τηλ: +30 210 28 80 000

España

Baxter S.L.

Tel: +34 91 678 93 00

France

Baxter SAS

Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

Baxter Healthcare d.o.o.

Tel: +385 1 6610314

Ireland

Baxter Holding B.V.

Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland

Baxter Medical AB

Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.

Tel: +390632491233

Κύπρος

Baxter Holding B.V.

Τηλ: +31 (0)30 2488 911

Latvija

Baxter Latvia SIA

Tel: +371 677 84784

Norge

Baxter AS

Tlf: +47 22 58 48 00

Österreich

Baxter Healthcare GmbH

Tel: +43 1 71120 0

austria_office_healthcare@baxter.com

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 488 37 77

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 925 25 00

România

BAXTER HEALTHCARE SRL

Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.

Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland

Baxter Oy

Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB

Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Baxter Holding B.V.

Tel: +44 (0)1635 206345

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak (lásd 3. pontban):

A Caelyx pegylated liposomal diszperziót körültekintően kell kezelni. Kesztyű használata előírás. A bőrre vagy nyálkahártyára került Caelyx pegylated liposomal-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. A Caelyx pegylated liposomal-t a citosztatikumokra érvényes szabályoknak megfelelően kell kezelni és megsemmisíteni.

Számítsa ki a Caelyx pegylated liposomal beadandó dózisát (a javasolt adag és a beteg testfelszíne alapján). Szívja fel a szükséges mennyiségű Caelyx pegylated liposomal-t steril fecskendőbe. A Caelyx pegylated liposomal nem tartalmaz konzerváló vagy bakteriosztatikus szereket, ezért szigorúan be kell tartani az aszeptikus készítés szabályait. A szükséges mennyiségű Caelyx pegylated liposomal-t 5%-os (50 mg/ml) glükózinfúzióval kell hígítani beadása előtt.

A 90 mg-nál kisebb Caelyx pegylated liposomal dózisokat 250 ml-rel, a 90 mg-os vagy nagyobb Caelyx pegylated liposomal adagokat 500 ml-rel kell hígítani.

Az infúziós reakciók kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében a kezdő adag legfeljebb 1 mg/perc sebességgel adható be. Ha ez nem vált ki reakciót, a további Caelyx pegylated liposomal infúziók 60 perc alatt adhatók be.

Az emlődaganatos klinikai vizsgálat során, ha a betegeknél infúziós reakció lépett fel, a következő adagolás módosítást engedélyezték. A teljes adag 5%-át lassan, 15 perc alatt kellett beadni. Ha nem lépett fel reakció, az infúzió sebességét kétszeresére növelték a következő 15 percben. Ha a beteg tolerálta, a fennmaradó adagot a következő 1 óra alatt adták be, így a teljes infúziós idő 90 perc volt.

Amennyiben a beteg infúziós reakció korai jeleit észleli, azonnal fel kell függeszteni az infúzió adását, megfelelő előkezelésben (antihisztamin és/vagy rövid hatású kortikoszteroid) kell részesíteni, majd újraindítani az infúziót kisebb sebességgel.

A Caelyx pegylated liposomal kicsapódását okozhatja, ha a hígítás nem 5%-os (50 mg/ml) glükózinfúzióval történik, illetve bármilyen bakteriosztatikus szer, pl. benzilalkohol jelenléte.

Ajánlatos a Caelyx pegylated liposomal infúziót korábban bekötött 5%-os (50 mg/ml) glükózinfúzió szerelékébe csatlakoztatni. Az infúzió perifériás vénába adható. Az infúziós szerelékbe nem szabad szűrőt iktatni.