

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af Caelyx pegylated liposomal inniheldur 2 mg af doxórubicín hýdróklóríði í pegýleraðri lípósóm samsetningu.

Um er að ræða svokallaða lípósóm samsetningu þar sem doxórubicín hýdróklóríð er bundið í lípósómum með yfirborðsbundnu metoxýpólýetýlen glýkóli (MPEG). Þetta ferli er þekkt sem pegýlering og verndar lípósómin fyrir einkjarna átfrumum og lengir tímann sem þau eru í blóðrás.

Hjálparefni með þekkta verkun

Inniheldur að fullu hert (hýdrógenerað) soja fosfatidýlkólín (úr sojabáunum) – sjá kafla 4.3.

Inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti og er nær natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Dreifan er sæfð, hálf gagnsæ og rauð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Caelyx pegylated liposomal er notað:

- Til einlyfjameðferðar fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem eru í aukinni áhættu með tilliti til hjarta.
- Til meðferðar á langt gengnu krabbameini í eggjastokkum kvenna, sem fengu ekki bata af fyrstu meðferð með platínulyfjum.
- Í samsettri meðferð með bortezomibi við versnandi mergæxli (multiple myeloma) hjá sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og hafa þegar gengist undir beinmergsígræðslu, eða ef hún hentar ekki.
- Til meðferðar á alnæmistengdu Kaposi-sarkmeini (KS) hjá sjúklingum með lítinn fjölda CD4-frumna (< 200 CD4 lymphocytar/mm³) og útbreiddan sjúkdóm í líffærum, húð og slímhúð.

Caelyx pegylated liposomal má nota sem fyrsta valkost altæktrar krabbameinslyfjameðferðar eða sem viðbótar meðferð hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein þegar sjúkdómur hefur versnað með fyrri samsettri altækri krabbameinslyfjameðferð með minnst tveimur af eftirtöldum lyfjum: vincaalkalóíð, bleomycini og venjulegu doxórubicíni (eða öðru antracyklíni) eða hjá sjúklingum sem þola ekki þannig meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur í krabbameinslækningum, sem er sérhæfður í gjöf frumuskemmandi lyfja, ætti að hafa yfirumsjón með gjöf Caelyx pegylated liposomal.

Þar sem Caelyx pegylated liposomal er lyf sem er með sérstaka lyfjahvarfafraeðilega eiginleika má ekki skipta því út fyrir önnur doxórubicín hýdróklóríð lyfjaform.

Skammtar

Brjóstakrabbamein/Krabbamein í eggjastokkum

Caelyx pegylated liposomal er gefið í bláæð með skammtinum 50 mg/m² á 4 vikna fresti, eins lengi og sjúkdómnum er haldið niðri og sjúklingurinn þolir meðferðina.

Mergæxli

30 mg/m² af Caelyx pegylated liposomal eru gefin á 4. degi í 3 vikna meðferð með bortezomibi sem 1 klst. innrennsli strax á eftir bortezomib innrennsli. Bortezomib meðferð samanstendur af 1,3 mg/m², sem gefin eru á degi 1, 4, 8 og 11 á þriggja vikna fresti. Skammtinn á að endurtaka meðan svörun sjúklings og þol við meðferðinni er fullnægjandi. Skömmtun beggja lyfjanna á degi 4 má seinka í allt að 48 klst. ef það er talið klínískt nauðsynlegt. A.m.k. 72 klst. þurfa að vera á milli skammta bortezomibs.

Alnæmistengt Kaposi-sarkmei (KS)

Caelyx pegylated liposomal á að gefa í bláæð 20 mg/m² á tveggja til þriggja vikna fresti. Bil milli lyfjagjafa skal ekki vera minna en 10 dagar þar sem ekki er hægt að útiloka uppsöfnun lyfsins og aukningu á eituráhrifum. Meðhöndla ætti sjúklinga í tvo til þrjú mánuði til að meta meðferðarsvörun. Meðferð skal haldið áfram eins lengi og þurfa þykir til að viðhalda meðferðarsvörun.

Allir sjúklingar

Ef sjúklingur finnur snemma í meðferðinni fyrir innrennslistengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 4.8) verður að stöðva innrennslið strax og gefa viðeigandi forlyfjagjöf (andhistamín og/eða skammvirka barkstera) og síðan skal hefja innrennslið aftur með minni hraða.

Leiðbeiningar um breytingar á Caelyx pegylated liposomal skammti

Til að hafa stjórn á aukaverkunum eins og handa-fótaheilkenni (PPE), munnbólgu eða eituráhrifum á blóðmynd, má minnka skammtinn eða gera hlé á meðferð. Leiðbeiningar varðandi aðlögun skammtisins m.t.t. þessara aukaverkana má sjá í töflunni að neðan. Kvarði eiturverkana í þessum töflum byggjast á NCI-CTC viðmiði (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Leiðbeiningar í töflunum um breytingu skammtastærða m.t.t. handa-fótaheilkennis (tafla 1) og munnbólgu (tafla 2) fengust í klínískum rannsóknum sem fóru fram á sjúklingum í meðferð við brjóstakrabbameini eða krabbameini í eggjastokkum (breyting á aðlögun 4. vikna meðferðarlotu). Ef þessi eituráhrif koma fyrir hjá sjúklingum með alnæmistengt KS, er ráðlögðum skammti í 2. til 3. vikna meðferðarlotu breytt á svipaðan hátt.

Leiðbeiningar í töflu um skammtastærðir m.t.t. eituráhrifa á blóðmynd (tafla 3) fengust í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklinga eingöngu með brjóstakrabbamein eða krabbamein í eggjastokkum. Aðlögunarskammta fyrir sjúklinga með alnæmistengt KS má finna í kafla 4.8.

Tafla 1. Handa-fótaheilkenni

Stig eiturverkana við nógildandi mat	Vikurnar eftir síðasta skammtinn af Caelyx pegylated liposomal		
	4. vika	5. vika	6. vika
Stig 1 (vægur húðroði, bólga eða hreistrun sem truflar ekki dagleg störf)	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður fengið 3. eða 4. stigs eitrunarverkanir á húð, í þeim tilfellum er beðið í eina viku.	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður fengið 3. eða 4. stigs eitrunarverkanir á húð, í þeim tilfellum er beðið í eina viku.	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti

Stig 2 (húðroði, hreistrun eða bólga sem truflar en kemur ekki í veg fyrir eðlileg dagleg störf; litlar blöðrur eða útbrot minni en 2 cm í þvermál)	Beðið í aðra viku	Beðið í aðra viku	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti
Stig 3 (blöðrur, sáramyndun eða bólga sem hindrar gang eða eðlileg dagleg störf; getur ekki klæðst venjulegum fötum)	Beðið í aðra viku	Beðið í aðra viku	Meðferð stöðvuð
Stig 4 (dreifð eða staðbundin útbrot sem hafa leitt til sýkingar eða sjúkl. er rúmfastur eða á sjúkrahúsi)	Beðið í aðra viku	Beðið í aðra viku	Meðferð stöðvuð

Tafla 2. Munnbólga

	Vikurnar eftir síðasta skammtinn af Caelyx pegylated liposomal		
Stig eiturverkana við nógildandi mat	4. vika	5. vika	6. vika
Stig 1 (verkjalaus sár, húðroði eða væg særindi)	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður fengið 3. eða 4. stigs munnbólgu, í þeim tilfellum er beðið í eina viku í viðbót.	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður fengið 3. eða 4. stigs munnbólgu, í þeim tilfellum er beðið í eina viku í viðbót.	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti eða meðferð stöðvuð samkvæmt mati læknis
Stig 2 (roði með verk, bjúgur eða særindi en getur neytt fæðu)	Beðið í aðra viku	Beðið í aðra viku	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti eða meðferð stöðvuð samkvæmt mati læknis
Stig 3 (roði með verk, bjúgur eða sár og getur ekki neytt fæðu)	Beðið í aðra viku	Beðið í aðra viku	Meðferð stöðvuð
Stig 4 (þarfnast næringar í æð eða í sondu)	Beðið í aðra viku	Beðið í aðra viku	Meðferð stöðvuð

Tafla 3. Eiturverkanir í blóði (heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) eða blóðflögur) – Meðferð sjúklinga með brjóstakrabbamein eða krabbamein í eggjastokkum

STIG	ANC	BLÓÐFLÖGUR	ADLÖGUN
Stig 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Meðferð haldið áfram án þess að minnka skammt
Stig 2	1.000 - < 1.500	50.000 - < 75.000	Beðið þar til ANC er ≥ 1.500 og blóðflögur ≥ 75.000 ; sami skammtur gefinn áfram

Stig 3	500 - < 1.000	25.000 - < 50.000	Beðið þar til ANC er ≥ 1.500 og blóðflögur ≥ 75.000 ; sami skammtur gefinn áfram
Stig 4	< 500	< 25.000	Beðið þar til ANC er ≥ 1.500 og blóðflögur ≥ 75.000 ; skammtur minnkaður um 25% eða haldið áfram með sama skammt með hjálp vaxtarþáttarmeðferðar

Ef sjúklingar með mergæxli fá handa-fótaheilkenni eða munnbólgu eftir samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomib á að breyta Caelyx pegylated liposomal skammtinum eins og fram kemur í töflu 1 hér að ofan og samkvæmt töflu 2 ef þeir fá munnbólgu. Tafla 4 hér að neðan gefur til kynna áætlun fyrir aðrar skammtabreytingar í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli sem fá Caelyx pegylated liposomal og bortezomib í samsettri meðferð. Sjá nánari upplýsingar um skammta bortezomibs og aðlaganir skammta í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib.

Tafla 4. Aðlaganir á skömmtum fyrir samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomib – sjúklingar með mergæxli

Ástand sjúklings	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	Ef fyrir dag 4: þá er þessari lotu sleppt. Ef eftir dag 4: þá er næsti skammtur minnkaður um 25%.	Næsti skammtur minnkaður um 25%.
Hvaða dag lyfjagjafar sem er eftir dag 1 í hverri meðferðarlotu: Blóðflögufjöldi $< 25.000/\text{mm}^3$ Blóðrauði $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Ef fyrir dag 4: þá er þessari lotu sleppt. Ef eftir dag 4: þá er næsti skammtur minnkaður um 25% í næstu lotum, ef skammtur bortezomibs er minnkaður vegna eiturvekana á blóð.*	Skammti sleppt: ef 2 eða fleiri skömmtum er sleppt í meðferðarlotu skal minnka skammt um 25% í næstu meðferðarlotum.
3. eða 4. stigs eiturvekun sem varðar ekki blóðmynd	Skammtur ekki gefinn fyrr en stigi < 2 er náð og næstu skammtar minnkaðir um 25%.	Skammtur ekki gefinn fyrr en stigi < 2 er náð og næstu skammtar minnkaðir um 25%.
Taugakvillaverkur eða úttaugakvilli	Engar skammtaaðlaganir.	Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib.

* nánari upplýsingar um skammta bortezomibs og aðlaganir á skömmtum í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörð Caelyx pegylated liposomal hjá nokkrum sjúklingum með hækkað heildarmagn gallrauða (bilirubin) eru ekki frábrugðin þeim sem sjást hjá sjúklingum með eðlilegt magn gallrauða. Engu að síður er ráðlegt, þar til frekari reynsla er fengin, að skammturinn af Caelyx pegylated liposomal sé minnkaður hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna reynslu úr klínískum rannsóknum á brjóstakrabbameini eða krabbameini í eggjastökkum á eftirfarandi hátt: Í byrjun meðferðar, ef gallrauði er á bilinu 1,2-3,0 mg/dl, er fyrsti skammtur minnkaður um 25%. Ef gallrauði er $> 3 \text{ mg/dl}$, er fyrsti skammtur minnkaður um 50%. Ef sjúklingur þolir fyrsta skammtinn án hækkunar á magni gallrauða eða lifrarendisima, skal auka skammtinn í annarri meðferðarlotu að næsta skammtaþrepi. Ef fyrsti skammtur er t.d. minnkaður um 25% má gefa fullan skammt í annarri meðferðarlotu; ef fyrsti skammturinn er minnkaður um 50% má hækka skammtinn í 75% í annarri meðferðarlotu. Hækka má skammtinn að fullu í næstu meðferðarlotum ef sjúklingur þolir það. Gefa má sjúklingum Caelyx pegylated liposomal sem eru með lifrarmeinvörp og magn gallrauða og lifrarendisima er allt að fjórum sinnum hærra en efri mörk eðlilegra gilda. Áður en gjöf Caelyx pegylated liposomal hefst skal meta lifrarstarfsemi með venjulegum lifrarprófum svo sem ALT/AST, alkalískum fosfatasa og gallrauða.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem doxórubicín umbrotnar í lifur og er útskilið með galli ætti ekki að þurfa að breyta skömmtum Caelyx pegylated liposomal hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þýðisrannsókn á lyfjahvörfum (þar sem kreatínínúthreinsun var 30-156 ml/mín.) sýndi að nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á úthreinsun Caelyx pegylated liposomal. Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun sem er minni en 30 ml/mín.

Sjúklingar sem eru með alnæmistengt Kaposi-sarkmein og eru án milta

Þar sem engin reynsla liggur fyrir af meðferð með Caelyx pegylated liposomal hjá sjúklingum sem hafa gengist undir miltisnám er ekki mælt með meðferð með Caelyx pegylated liposomal fyrir þá.

Börn

Lítill reynsla er af notkun hjá börnum. Ekki er mælt með Caelyx pegylated liposomal fyrir sjúklinga yngri 18 ára.

Aldraðir

Lýðgrundaðar rannsóknir sýndu að aldur (21-75 ára) hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf Caelyx pegylated liposomal.

Lyfjagjöf

Caelyx pegylated liposomal er gefið með innrennsli í bláæð. Sjá kafla 6.6 varðandi nánari leiðbeiningar um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

Gefið ekki Caelyx pegylated liposomal með inndælingu (bolus) eða sem óþynnta lausn. Mælt er með að Caelyx pegylated liposomal innrennslisslangan sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%) til frekari þynningar og til að lágmarka hættu á segamyndun og að lyfið berist út fyrir æðina. Innrennslið má gefa í útlæga bláæð. Notið ekki innrennslisslöngu með síu. Caelyx pegylated liposomal má ekki gefa í vöðva eða undir húð (sjá kafla 6.6).

Varðandi skammta < 90 mg: Þynnið Caelyx pegylated liposomal í 250 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn.

Varðandi skammta ≥ 90 mg: Þynnið Caelyx pegylated liposomal í 500 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn.

Brjóstakrabbamein/eggjastokkakrabbamein/mergæxli

Til þess að lágmarka hættu á viðbrögðum við innrennsli er upphafsskammturinn gefinn á hraða sem er ekki meiri en 1 mg/mínútu. Ef engin viðbrögð koma í ljós má gefa næstu innrennsli með Caelyx pegylated liposomal á 60 mínútum.

Hjá þeim sjúklingum sem fá viðbrögð við innrennslinu á að breyta innrennslisaðferðinni á eftirfarandi hátt:

Gefa á 5% af heildarskammtinum með hægu innrennsli á fyrstu 15 mínútunum. Ef þetta þolist án viðbragða má tvöfalda innrennslihraðann á næstu 15 mínútum. Ef þetta þolist má ljúka innrennslinu á næstu klukkustund þannig að heildarinnrennslitíminn sé 90 mínútur.

Sjúklingar með alnæmistengt Kaposi-sarkmein

Skammturinn af Caelyx pegylated liposomal er þynntur í 250 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn og gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, jarðhnetum eða soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Caelyx pegylated liposomal má ekki nota til meðferðar á alnæmistengdu Kaposi-sarkmeini sem gengur vel að meðhöndla með staðbundinni meðferð eða altækt með alfa-interferoni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vegna mismunar á lyfjahvörfum og skammtaáætlun má ekki nota Caelyx pegylated liposomal og önnur lyfjaform doxórubicín hýdróklóríðs í staðinn fyrir hvert annað.

Eituráhrif á hjarta

Allir sjúklingar sem fá Caelyx pegylated liposomal ættu að fara reglubundið í hjartalínurit. Tímabundnar breytingar á hjartalínuriti, eins og lækkun á T-bylgju, lækkun á ST-bili og góðkynja hjartsláttartruflanir, eru ekki taldar nægar ástæður til þess að hætta meðferð með Caelyx pegylated liposomal. Hins vegar er talið að lækkun á QRS-útslögum sé frekar vísbending um eituráhrif á hjarta. Ef þetta kemur fyrir skal íhuga nákvæmasta prófið fyrir hjartavöðvaskemmd af völdum antracyklíns en það er sýnataka úr hjartavöðva.

Aðrar sérhæfðari aðferðir en hjartalínurit til að meta og fylgjast með hjartastarfsemi er mæling á útfallsbroti vinstri slegils með hjartaómskoðun eða frekar með MUGA-skönnun (Multigated Angiography). Aðferðum þessum skal alltaf beitt áður en meðferð með Caelyx pegylated liposomal hefst og þær skal endurtaka reglulega meðan á meðferð stendur. Mat á starfsemi vinstri slegils er talin algjör nauðsyn áður en frekari gjöf Caelyx pegylated liposomal er fyrirhuguð þegar uppsöfnuðum lífstíðarskammti af antracyklíni 450 mg/m^2 hefur verið náð.

Þær prófanir og aðferðir, sem nefndar eru hér að ofan varðandi eftirlit með hjartastarfsemi á meðan á antracyklínmeðferð stendur, ætti að framkvæma í eftirtalinni röð: Hjartalínurit, mæling á útfallsbroti vinstri slegils, vefjasýni úr hjartavöðva. Ef próf bendir til möguleika á hjartavöðvaskemmd af völdum meðferðar með Caelyx pegylated liposomal, skal ávinningur af áframhaldandi meðferð metinn vandlega m.t.t. áhættu á enn frekari hjartavöðvaskemmd.

Sjúklingar með hjartasjúkdóm sem þarfnast meðferðar ættu aðeins að fá Caelyx pegylated liposomal þegar ávinningur meðferðarinnar er meiri en áhættan.

Fyllstu aðgátar er þörf hjá þeim sjúklingum sem fá Caelyx pegylated liposomal og eru með skerta hjartastarfsemi.

Þegar grunur leikur á hjartavöðvasjúkdómi (cardiomyopathy), þ.e. þegar útfallsbrot vinstri slegils hefur minnkað verulega m.t.t. gilda fyrir meðferð og/eða útfallsbrot vinstra slegils er lægra en ákveðið viðmiðunargildi (t.d. < 45%) skal taka vefjasýni úr hjartavöðva og gagnsemi áframhaldandi meðferðar verður að meta m.t.t. áhættu á því að fram komi óafturkræf hjartaskemmd.

Til skyndilegrar hjartabilunar vegna hjartavöðvasjúkdóms getur komið án fyrri breytinga á hjartalínuriti og hún getur einnig komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð er hætt.

Varúðar skal gætt hjá sjúklingum sem hafa fengið önnur antracyklín. Heildarskammtur doxórubicín hýdróklóríðs skal einnig metinn með tilliti til fyrri (og samtíma) meðferð með efnum, sem hafa eituráhrif á hjarta, svo sem önnur antracyklín/antrakinón eða t.d. 5-flúórouracíl. Einnig geta komið fram eituráhrif á hjarta eftir uppsafnaða skammta antracyklíns, sem eru lægri en samtals 450 mg/m^2 , hjá sjúklingum sem gengist hafa undir geislameðferð á miðmæti eða þeim sem eru samtímis í meðferð með cýklófosfamíði.

Skammtaáætlunin, sem ráðlögð er bæði við brjóstakrabbameini og krabbameini í eggjastokkum (50 mg/m^2), hefur svipuð öryggismörk varðandi hjartastarfsemi og skammtaáætlunin 20 mg/m^2 hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein (sjá kafla 4.8).

Mergbæling

Margir sjúklingar sem fá meðferð með Caelyx pegylated liposomal eru haldnir mergbælingu við upphaf meðferðarinnar vegna þátta eins og alnæmis eða fjölmargra samhliða eða fyrri lyfjagjafa eða æxlis sem hefur áhrif á beinmerg. Í lykiloransókn á sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum, sem voru meðhöndlaðir með skammtinum 50 mg/m^2 , var mergbæling yfirleitt væg til miðlungsmikil, afturkræf og tengdist ekki sýkingu vegna daufkyrningafæðar eða sýklasótt. Ennfremur kom fram í

klínískri samanburðarrannsókn á Caelyx pegylated liposomal og tóþótecan að tíðni sýklasóttar, sem tengdist meðferðinni, var töluvert lægri hjá sjúklingum í meðferð með Caelyx pegylated liposomal við krabbameini í eggjastokkum heldur en hjá hópnum sem fékk tóþótecan. Svipuð lág tíðni mergbælingar sást hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fengu Caelyx pegylated liposomal sem upphafsmeðferð í klínískri rannsókn. Andstætt reynslu sjúklinga með brjóstakrabbamein eða krabbamein í eggjastokkum virðist mergbælingin vera það atriði sem takmarkar mest skömmtun hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmei (sjá kafla 4.8). Vegna hættu á beinmergsbælingu skal gera blóðkornatalningu oft og reglulega á meðan meðferð með Caelyx pegylated liposomal stendur og a.m.k. áður en sérhver nýr skammtur af Caelyx pegylated liposomal er gefinn.

Langvinn erfið mergbæling getur leitt til alvarlegra sýkinga eða blæðinga.

Í samanburðarrannsóknnum á sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmei, þar sem Caelyx pegylated liposomal var borið saman við bleomycin/vincristin, kom í ljós að tækifærissýkingar voru greinilega tíðari hjá þeim sem fengu Caelyx pegylated liposomal. Sjúklingar og lækna verða að hafa þetta í huga og gera viðeigandi ráðstafanir.

Afleidd illkynja blóðmei

Eins og með önnur æxlishefjandi lyf, sem skaða DNA, hefur verið skýrt frá bráðu kyrningahvítblæði og afbrigðilegum mergvexti (myelodysplasias) hjá sjúklingum sem fengið hafa samsetta meðferð með doxórúbicíni. Þess vegna verður að fylgjast vel með blóðhag allra sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með doxórúbicíni.

Afleidd æxli í munni

Örsjaldan hefur verið greint frá afleiddu krabbameini í munni hjá sjúklingum á langvarandi meðferð (lengur en eitt ár) með Caelyx pegylated liposomal eða þeim sem hafa fengið uppsafnaðan skammt sem var stærri en 720 mg/m². Tilvik afleidds krabbameins í munni greindust bæði meðan á meðferð með Caelyx pegylated liposomal stóð og allt að 6 árum eftir síðasta skammt. Skoða skal sjúklinga reglulega með tilliti til sáramyndunar í munni eða einhverra óþæginda í munni sem gætu bent til afleidds krabbameins í munni.

Innrennslistengdar verkanir

Alvarlegar og stundum lífshættulegar innrennslistengdar aukaverkanir, sem lýstu sér í ofnæmislíkum eða bráðafnæmislíkum viðbrögðum, sem einkenndust af, astma, andlitsroða, útbrotum með ofsakláða, brjóstverk, hita, háþrýstingi, hraðtaki, kláða, aukinni svitamyndun, mæði, andlitsbjúg, hrolli, bakverk, þungslum fyrir brjosti og hálsi og/eða lágþrýstingi geta komið fyrir innan fárra mínútna frá upphafi innrennslis með Caelyx pegylated liposomal. Örsjaldan hefur rykkjakrampi komið fram í tengslum við innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.8). Með því að stöðva innrennslid tímabundið ganga viðbrögð þessi venjulega til baka án frekari meðferðar. Hins vegar ættu lyf gegn þessum einkennum (t.d. andhistamín, barksterar, adrenalín og krampaleysandi lyf), sem og neyðarbúnaður að vera til staðar til tafarlausrar notkunar. Eftir að þessi viðbrögð hafa gengið til baka er hægt að halda meðferð áfram hjá flestum sjúklingum án þess að viðbrögðin endurtaki sig. Innrennslistengdar aukaverkanir koma sjaldan aftur fram eftir fyrstu meðferðarlotuna með Caelyx pegylated liposomal. Til að minnka hættuna á innrennslistengdum aukaverkunum, ætti að gefa byrjunarskammtinn með hraða sem er ekki meiri en 1 mg/mínútu (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með sykursýki

Gætið að því að hvert hettuglas með Caelyx pegylated liposomal inniheldur súkrósa og skammturinn er gefinn í glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn.

Sjá kafla 4.8 varðandi algengar aukaverkanir sem leiddu til þess að breyta þurfti skömmtum eða hætta meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar fyrir Caelyx pegylated liposomal, þó II. stigs samanburðarrannsóknir hafi verið gerðar á sjúklingum sem voru í hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð við krabbameini í legi. Varúðar er þörf varðandi samtímanotkun lyfja sem þekkt er að hafi milliverkanir við venjulegt doxórubicín hýdróklóríð. Caelyx pegylated liposomal, eins og önnur doxórubicín hýdróklóríð lyf, getur aukið eiturhrif annarra krabbameinslyfja. Engin ný eituráhrif hafa komið fram hjá sjúklingum með æxli (þar með talið brjóstakrabbamein og krabbamein í eggjastokkum) sem hafa fengið cýklófosfamíð eða taxan samtímis doxórubicín hýdróklóríði. Versnun blæðandi blöðrubólgu af völdum cýklófosfamíðs og aukningu á lifrareiturhrifum 6-merkaptópúrins hjá sjúklingum með alnæmi, hefur verið lýst við meðferð með venjulegu doxórubicín hýdróklóríði. Sérstakrar aðgátar er þörf ef önnur frumuskemmandi lyf, sérstaklega mergbælandi lyf, eru gefin samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Grunur leikur á að doxórubicín hýdróklóríð valdi alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið á meðgöngu. Þess vegna ætti ekki að nota Caelyx pegylated liposomal á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að koma í veg fyrir þungun meðan þær eða maki þeirra eru í meðferð með Caelyx pegylated liposomal og í sex mánuði eftir meðferð með Caelyx pegylated liposomal (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Caelyx pegylated liposomal skilst út í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf, þar á meðal antracyclín, skiljast út í brjóstamjólk og vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum fyrir brjóstmylking eiga mæður að hætta brjóstgjöf áður en meðferð með Caelyx pegylated liposomal er hafin. Til að komast hjá smiti mæla sérfræðingar með að HIV-smitaðar konur gefi ekki börnum brjóst undir nokkrum kringumstæðum.

Frjósemi

Áhrif doxórubicín hýdróklóríðs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Caelyx pegylated liposomal hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í tengslum við gjöf Caelyx pegylated liposomal hafa hins vegar komið fram í klínískum rannsóknum aukaverkanir eins og svimi og svefnhöfgi en sjaldan (< 5%). Sjúklingar, sem hafa þessi einkenni, verða að forðast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá í klínískum rannsóknum á brjóstum/eggjastokkum (50 mg/m² 4. hverja viku), var handa-fótaheilkenni. Heildartíðni handa-fótaheilkenna, sem greint var frá, var 44,0% - 46,1%. Áhrifin voru yfirleitt væg, en alvarleg (3. stigs) tilfelli voru skráð hjá 17-19,5% sjúklinga. Skráð tilvik af lífshættulegum (4. stigs) tilfellum voru < 1%. Handa-fótaheilkenni leiddi sjaldan til þess að stöðva þyrfti meðferðina varanlega (3,7% - 7,0%). Handa-fótaheilkenni einkennist af sársaukafullum, rauðum dröfnuútbrotum á húð. Hjá sjúklingum, sem fá þessi einkenni, sjást þau venjulega eftir tvær til þrjár meðferðarlotur. Bati verður yfirleitt á einni til tveimur vikum, og í sumum tilfellum getur tekið fjórar vikur eða lengur að ná algjörum bata. Pýrídoxín í skömmtunum 50-150 mg á dag ásamt barksterum hefur verið notað fyrirbyggjandi og sem meðferð við handa-fótaheilkenni, hins vegar hafa þessar meðferðir ekki verið metnar í III. stigs rannsóknum. Aðrar aðgerðir til þess að fyrirbyggja og meðhöndla handa-fótaheilkenni felur í sér að halda höndum og

fótum köldum, með snertingu við kalt vatn (bleyta, böð eða sund), forðast óhóflegan hita/heitt vatn og hafa hendur og fætur frjáls (enga sokka, hanska eða skó sem eru þröngir). Handa-fótaheilkenni virðist aðallega vera tengt við skammtaáætlun og er hægt að draga úr því með því lengja bil milli gjafa um 1-2 vikur (sjá kafla 4.2). Hins vegar getur þessi verkun verið alvarleg og lamandi hjá sumum sjúklingum og getur krafist þess að meðferð verði stöðvuð. Einnig var algengt að tilkynnt væri um munnbólgu/slímbólgu og ógleði hjá sjúklingum í meðferð við brjóstá-/eggjastokka krabbameini, en beinmergsbæling (aðallega hvítornafæð) var algengasta aukaverkun hjá þeim sem voru í meðferð við alnæmistengdu Kaposi-sarkmeini (20 mg/m² á tveggja vikna fresti (sjá Alnæmistengt Kaposi-sarkmein)). Greint var frá handa-fótaheilkenni hjá 16% sjúklinga með mergæxli sem fengu samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomibi. Greint var frá 3. stigs handa-fótaheilkenni hjá 5% sjúklinga. Ekki var greint frá 4. stigs handa-fótaheilkenni. Algengustu aukaverkanirnar, sem greint var frá (meðferðartengdar) í samsettri meðferð (Caelyx pegylated liposomal + bortezomib), voru ógleði (40%), niðurgangur (35%), daukfyrningafæð (33%), blóðflagnafæð (29%), uppköst (28%), þreyta (27%) og hægðatregða (22%).

Sjúklingar með brjóstakrabbamein

509 sjúklingar, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við meinvörpum og voru með langt gengið brjóstakrabbamein voru meðhöndlaðir með Caelyx pegylated liposomal (n=254) í skammtinum 50 mg/m² á 4- vikna fresti eða doxórubicín (n=255) í skammtinum 60 mg/m² á 3- vikna fresti í III. stigs klínískri rannsókn (I97-328). Skýrt var frá eftirfarandi algengum aukaverkunum oftar eftir notkun doxórubicíns en Caelyx pegylated liposomal: ógleði (53% á móti 37%; 3./4. stigs 5% á móti 3%), uppköstum (31% á móti 19%; 3./4. stigs 4% á móti minna en 1%), einhverju hárlösi (66% á móti 20%), greinilegu hárlösi (54% á móti 7%) og daukfyrningafæð (10% á móti 4%; 3./4. stigs 8% á móti 2%).

Oftar var skýrt frá slímbólgu (23% á móti 13%; 3./4. stigs 4% á móti 2%) og munnbólgu (22% á móti 15%; 3./4. stigs 5% á móti 2%) hjá þeim sjúklingum sem fengu Caelyx pegylated liposomal en hjá þeim sem fengu doxórubicín. Algengu alvarlegu aukaverkanirnar (3./4. stigs) hjá báðum hópunum stóðu yfir í að meðaltali 30 daga eða skemur. Tafla 5 sýnir allar aukaverkanir sem skýrt var frá hjá sjúklingum meðhöndluðum með Caelyx pegylated liposomal.

Skýrt var frá lífshættulegum (4. stigs) aukaverkunum á blóðmynd með tíðninni < 1,0% og sýklasótt kom fram hjá 1% sjúklinga. Þörf var á vaxtarþætti hjá 5,1% sjúklinga og blóðgjöf hjá 5,5% sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Klínískt marktæk mælingafrávik (3. og 4. stigs) hjá þessum hópi voru ekki mikil og fólu í sér hækkun á heildarmagni gallrauða hjá 2,4% sjúklinga, ASAT hjá 1,6% sjúklinga og ALAT hjá < 1% sjúklinga. Ekki var skýrt frá klínískt marktækri hækkun á kreatíníni í blóði.

Tafla 5. Meðferðartengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á brjóstakrabbameini (50 mg/m² á 4- vikna fresti) (sjúklingar meðhöndlaðir með Caelyx pegylated liposomal), eftir alvarleika, MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og heiti
Mjög algengar (≥1/10); Algengar (≥1/100 til <1/10); Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)

CIOMS III

Aukaverkanir eftir líffærakerfi	Brjóstakrabbamein Öll alvarleikastig n=254 (≥ 5%)	Brjóstakrabbamein 3./4. stigs n=254 (≥ 5%)	Brjóstakrabbamein n=404 (1-5%) ekki áður tilkynnt um í klínískum rannsóknum
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Algengar	Kokbólga		Hárslíðursbólga, sveppasýking, áblástur (non-herpetic), sýking í efri öndunarvegi

Sjaldgæfar		Kokbólga	
Blóð og eitlar			
Algengar	Hvítkornafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	Hvítkornafæð, blóðleysi	Blóðflagnablæði
Sjaldgæfar		Daufkyrningafæð	
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	Lystarleysi		
Algengar		Lystarleysi	
Taugakerfi			
Algengar	Náladofi	Náladofi	Úttaugakvilli
Sjaldgæfar	Svefnhöfgi		
Augu			
Algengar			Táraseyting, þokusjón
Hjarta			
Algengar			Sleglasláttarglöp
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Algengar			Blóðnasir
Meltingarfæri			
Mjög algengar	Ógleði, munnsbólga, uppköst		
Algengar	Kviðverkir, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflun, sáramyndun í munni	Kviðverkir, niðurgangur, ógleði, munnsbólga	Munnverkur
Sjaldgæfar		Sáramyndun í munni, hægðatregða, uppköst	
Húð og undirhúð			
Mjög algengar	PPE*, blettaskalli, útbrot	PPE*	
Algengar	Þurr húð, óeðlilegur húðlitur, húðblettir, roði	Útbrot	Blöðruútbrot, húðbólga, útbrot á húð, naglakvilli, hreistruð húð
Sjaldgæfar		Húðblettir, roði	
Stoðkerfi og stoðvefur			
Algengar			Krampi í fótum, beinverkur, verkur í stoðkerfi
Æxlunarfæri og brjóst			
Algengar			Verkur í brjóstum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	Slappleikatilfinning, þreyta, slímbólga (óskilgreind)		
Algengar	Þróttleysi, hiti, verkur	Slappleikatilfinning, slímbólga (óskilgreind)	Bjúgur, bjúgur á fótleggjum

Sjaldgæfar		Þreyta, þróttleysi, verkur	
------------	--	----------------------------	--

* Handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia)

Sjúklingar með krabbamein í eggjastokkum

512 sjúklingar með krabbamein í eggjastokkum (undirhópur 876 sjúklinga með æxli) voru meðhöndlaðir með Caelyx pegylated liposomal í skammtinum 50 mg/m² í klínískum rannsóknum. Aukaverkanir, sem tilkynnt var um hjá sjúklingum meðhöndluðum með Caelyx pegylated liposomal, eru taldar upp í töflu 6.

Tafla 6. Meðferðartengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á krabbameini í eggjastokkum (50 mg/m² 4. hverja viku) (sjúklingar meðhöndlaðir með Caelyx pegylated liposomal), eftir alvarleika, MedDRA flokkun eftir líffærkerfum og heiti

Mjög algengar (≥1/10); Algengar (≥1/100 til <1/10); Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)

CIOMS III

Aukaverkanir eftir líffærakerfi	Krabbamein í eggjastokkum Öll alvarleikastig n=512 (≥ 5%)	Krabbamein í eggjastokkum 3./4. stigs n=512 (≥ 5%)	Krabbamein í eggjastokkum n=512 (1-5%)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra			
Algengar	Kokbólga		Sýkingar, þruska í munni, ristill, þvagfærasýking
Sjaldgæfar		Kokbólga	
Blóð og eitlar			
Mjög algengar	Hvítkornafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	Daufkyrningafæð	
Algengar		Hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð	Fölkornablóðleysi
Ónæmiskerfi			
Algengar			Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	Lystarleysi		
Algengar			Vessaþurrð, vannæring
Sjaldgæfar		Lystarleysi	
Geðræn vandamál			
Algengar			Kvíði, þunglyndi, svefnleysi
Taugakerfi			
Algengar	Náladofi, svefnhöfgi		Höfuðverkur, sundl, taugakvilli, ofstæling (hypertonia)
Sjaldgæfar		Náladofi, svefnhöfgi	
Augu			
Algengar			Tárubólga
Hjarta			
Algengar			Hjarta- og æðakvillar

Æðar			
Algengar			Æðavíkkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Algengar			Mæði, aukinn hósti
Meltingarfæri			
Mjög algengar	Hægðatregða, niðurgangur, ógleði, munnbólga, uppköst		
Algengar	Kviðverkir, meltingartruflun, sáramyndun í munni	Ógleði, munnbólga, uppköst, kviðverkir, niðurgangur	Sáramyndun í munni, vélindabólga, ógleði og uppköst, magabólga, kyngingartregða, munnþurrkur, vindgangur, tannholdsbólga, breytt bragðskyn
Sjaldgæfar		Hægðatregða, meltingartruflun, sáramyndun í munni	
Húð og undirhúð			
Mjög algengar	PPE*, blettaskalli, útbrot	PPE*	
Algengar	Þurr húð, óeðlilegur húðlitur	Blettaskalli, útbrot	Vessablöðruútbrot, kláði, skinnflagningsbólga, húðkvilli, dröfnuörðuútbrot, svitamyndun, þrymlabólur, sár á húð
Stoðkerfi og stoðvefur			
Algengar			Bakverkur, vöðvaþrautir
Nýru og þvaggfæri			
Algengar			Þvaglátstregða
Æxlunarfæri og brjóst			
Algengar			Leggangabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	Slappleikatilfinning, slímhimnukvilli		
Algengar	Hiti, verkur	Slappleikatilfinning, slímhimnukvilli, verkur	Hrollur, brjóstverkur, lasleiki, bjúgur í útlimum
Sjaldgæfar		Hiti	
Rannsóknaniðurstöður			
Algengar			Þyngdartap

* Handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesi)

Mergbæling var yfirleitt væg eða miðlungs mikil og viðráðanleg. Sýklasótt, sem tengist hvítornafæð, sást sjaldan (< 1%). Sjaldan (< 5%) þurfti að gefa vaxtarþátt en grípa þurfti til blóðgjafar hjá u.þ.b. 15% sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Í undirhópi 410 sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum voru klínískt marktæk frávik á rannsóknaniðurstöðum í klínískum rannsóknum á Caelyx pegylated liposomal þ. á m.hækkun á heildarmagni gallrauða (yfirleitt hjá sjúklingum með lifrarmeinvörp) (5%) og kreatínini í sermi (5%). Sjaldnar var tilkynnt um aukningu á ASAT (<1%).

Sjúklingar með æxli: Í stórum hóp með 929 sjúklingum með æxli (þar með talið brjóstakrabbamein og krabbamein í eggjastokkum) sem fengu aðallega meðferð með 50 mg/m² í 4. hverri viku, var öryggi og tíðni aukaverkana sambærilegt og hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í hinum lykilorannsóknunum á brjóstakrabbameini og krabbameini í eggjastokkum.

Meðferð við mergæxli

Af 646 sjúklingum með mergæxli, sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri meðferð, fengu 318 sjúklingar samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² sem innrennsli á einni klukkustund gefið á degi 4 á eftir bortezomibi sem er gefið í skammtinum 1,3 mg/m² á degi 1, 4, 8 og 11 á þriggja vikna fresti, eða bortezomib einlyfjameðferð í III. stigs klínískri rannsókn. Sjá töflu 7 varðandi aukaverkanir sem greint var frá hjá ≥5% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomibi.

Algengustu blóðtengdu aukaverkanirnar sem oftast var greint frá bæði í samsettri meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomibi og einlyfjameðferð með bortezomib voru dauðkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Tíðni 3. og 4. stigs dauðkyrningafæðar var hærri hjá þeim sem fengu samsetta meðferð en þeim sem fengu einlyfjameðferð (28% á móti 14%). Tíðni 3. og 4. stigs blóðflagnafæðar var hærri hjá þeim sem fengu samsetta meðferð en þeim sem fengu einlyfjameðferð (22% á móti 14%). Tíðni blóðleysis var svipuð hjá báðum meðferðarhópunum (7% á móti 5%).

Oftar var greint frá munnbólgu í hópnum sem fékk samsetta meðferð (16%) en hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð (3%) og yfirleitt var um 2. stigs eða minna alvarlega aukaverkun að ræða. Greint var frá 3. stigs munnbólgu hjá 2% sjúklinga sem fengu samsetta meðferð. Ekki var greint frá 4. stigs munnbólgu.

Oftar var greint frá ógleði og uppköstum hjá þeim sem fengu samsetta meðferð (40% og 28%) en hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð (32% og 15%) og alvarleiki var yfirleitt 1. og 2. stigs.

Hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana annaðhvort með báðum eða öðru lyfinu hjá 38% sjúklinga. Algengar aukaverkanir, sem urðu þess valdandi að hætta þurfti meðferð með bortezomibi og Caelyx pegylated liposomal, voru handa-fótaheilkenni, taugahvot, úttaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, blóðflagnafæð, minnkað útfallsbrot og þreyta.

Tafla 7. Meðferðartengdar aukaverkanir sem greint var frá í klínískri rannsókn með sjúklingum með mergæxli (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² í samsettri meðferð með bortezomibi á 3. vikna fresti), flokkaðar eftir alvarleika, MedDRA flokkun eftir líffærum og viðeigandi heiti

Mjög algengar (≥1/10); Algengar (≥1/100 til <1/10); Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)

CIOMS III

Aukaverkanir eftir líffærakerfi	Öll alvarleikastig n=318 (≥ 5%)	3./4. stigs** n=318 (≥ 5%)	Öll alvarleikastig n=318 (1-5%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Algengar	Áblástur (herpes simplex), ristill (herpes zoster)	Ristill (herpes zoster)	Lungnabólga, nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi, hvítsveppasýking í munni

Blóð og eitlar			
Mjög algengar	Blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	
Algengar	Hvítkornafæð	Blóðleysi, hvítkornafæð	Daufkyrningafæð með hita, eitifrumnafæð
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	Lystarleysi		
Algengar	Minnkuð matarlyst	Lystarleysi	Vessapurrð, kalíumbrestur, blóðkalíumhækkun, magnesiumbrestur, natríumbrestur, kalsíumbrestur
Sjaldgæfar		Minnkuð matarlyst	
Geðræn vandamál			
Algengar	Svefnleysi		Kvíði
Taugakerfi			
Mjög algengar	Útlægur skyntaugakvilli, taugahvot, höfuðverkur		
Algengar	Útlægur taugakvilli, taugakvilli, náladofi, fjöлтаugakvilli, sundl, breytt bragðskyn	Taugahvot, útlægur taugakvilli, taugakvilli	Svefnhöfgi, minnkað húðskyn, yfirlið, skyntruflun
Sjaldgæfar		Höfuðverkur, útlægur skyntaugakvilli, náladofi, sundl	
Augu			
Algengar			Tárubólga
Æðar			
Algengar			Lágþrýstingur, réttstöðuprýstingsfall, húðroði, háþrýstingur, bláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti			
Algengar	Andnauð		Hósti, blóðnasir, áreynslumæði
Sjaldgæfar		Andnauð	
Meltingarfæri			
Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, munnbólga		
Algengar	Kviðverkir, meltingartuflanir	Ógleði, niðurgangur, uppköst, munnbólga	Verkur í efri hluta kviðs, munnsár, munnþurrkur, kyngingartregða munnslímusæri

Sjaldgæfar		Hægðatregða, kviðverkir, meltingartruflanir	
Húð og undirhúð			
Mjög algengar	Handa-fótaheilkenni*, útbrot		
Algengar	Þurr húð	Handa-fótaheilkenni*	Kláði, örðuútbrot, ofnæmishúðbólga, roðaþot, litabreytingar í húð, depilblæðingar, hárlos, lyfjaútbrot
Sjaldgæfar		Útbrot	
Stoðkerfi og stoðvefur			
Algengar	Verkir í útlimum		Liðverkir, vöðvaþrautir, vöðvakrampi, vöðvamáttleysi, verkir í stoðkerfi, verkur í brjóstkassa
Æxlunarfæri og brjóst			
Algengar			Roðaþot á pung
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	Slen, þreyta, hiti		
Algengar		Slen, þreyta	Útlægur bjúgur, hrollur, flensulík einkenni, slen, ofurhiti
Sjaldgæfar		Hiti	
Rannsóknaniðurstöður			
Algengar	Þyngdarminnkun		Aukinn aspartatamínótransferasi, minnkað útfallsbrot, aukið kreatínín í blóði, aukinn alanín aminótransferasi

* Handa-fótaheilkenni (Palmar-plantar erythrodysesthesia).

** 3./4. stigs aukaverkanir byggjast á alvarleikastigum með heildartíðni $\geq 5\%$ (sjá aukaverkanir taldar upp í fyrsta dálki).

Meðferð sjúklinga með alnæmistengt Kaposi-sarkmein (KS)

Komið hefur í ljós, í klínískum rannsóknum á sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein, sem voru meðhöndlaðir með 20 mg/m² af Caelyx pegylated liposomal, að mergbæling er algengasta aukaverkunin sem talin er tengjast notkun Caelyx pegylated liposomal, og er mjög algeng (kemur fyrir hjá u.þ.b. helmingi sjúklinga).

Hjá þessum sjúklingum var hvítkornafæð algengust og einnig komu fram daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð. Þessar aukaverkanir geta komið fyrir snemma í meðferðinni. Vegna þessara eituráhrifa á blóðmynd getur þurft að minnka skammt eða fresta meðferð um hríð. Fresta skal meðferð með Caelyx pegylated liposomal hjá sjúklingum þegar heildar daufkyrningafjöldi er $<1.000/\text{mm}^3$ og/eða blóðflagnafjöldi er $<50.000/\text{mm}^3$. G-CSF (eða GM-CSF) má gefa sem hjálparmeðferðir í næstu lyfjagjöfum til að viðhalda fjölda blóðkorna þegar heildar daufkyrningafjöldi er $<1.000/\text{mm}^3$. Eituráhrif á blóðmynd hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum eru ekki eins alvarleg og við alnæmistengt Kaposi-sarkmein (sjá kaflann um sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum hér að ofan).

Aukaverkanir tengdar öndunarfærum voru algengar í klínískum rannsóknum á Caelyx pegylated liposomal og gætu tengst tækifærissýkingum hjá alnæmissjúklingum. Tækifærissýkingar komu fyrir hjá sjúklingum með KS eftir gjöf Caelyx pegylated liposomal og komu oft fyrir hjá sjúklingum með ónæmisbælingu vegna HIV. Algengustu tækifærissýkingarnar í klínískum rannsóknum voru hvítseppasýking, cytomegaloveirusýking, áblástur, *Pneumocystis carinii* lungnabólga og mycobacterium avium complex.

Tafla 8. Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með alnæmistengt kaposi-sarkmein samkvæmt CIOMS III tíðniflokkun
Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Algengar	Þruska í munni
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð
Algengar	Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring	
Algengar	Lystarleysi
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar	Ringlun
Taugakerfi	
Algengar	Sundl
Sjaldgæfar	Náladofi
Augu	
Algengar	Sjónubólga
Æðar	
Algengar	Æðavíkkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Mæði
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði
Algengar	Niðurgangur, munnbólga, uppköst, sáramyndun í munni, kviðverkur, bólga í tungu, hægðatregða, ógleði og uppköst
Húð og undirhúð	
Algengar	Skalli, útbrot
Sjaldgæfar	Handa-fóta-heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE))
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þröttleysi, hiti, bráð innrennslistengd viðbrögð
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Þyngdartap

Aðrar aukaverkanir sem komu sjaldnar ($< 5\%$) fyrir voru m.a. ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmi. Eftir markaðsetningu hefur verið skýrt frá blóðruútbrotum hjá þessu þýði en sjaldan.

Klínískt marktæk frávik í rannsóknaniðurstöðum voru algeng ($\geq 5\%$) þar með talið aukning á alkalískum fosfatasa, aukning á ASAT og gallrauða sem eru talin tengjast undirliggjandi sjúkdómi en ekki meðferðinni með Caelyx pegylated liposomal. Lækkun á blóðrauða og blóðflögum komu sjaldnar fyrir ($< 5\%$). Sýklasótt vegna hvítkornafæðar kom sjaldan fyrir ($< 1\%$). Sumt af ofantöldu kann að vera tengt HIV-sýkingunni en ekki meðferðinni með Caelyx pegylated liposomal.

Allir sjúklingar

100 af 929 sjúklingum (10,8%) með æxli fengu innrennslistengdar aukaverkanir meðan á meðferð með Caelyx pegylated liposomal stóð, samkvæmt Costart skilgreiningu; ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislík viðbrögð, astma, andlitsbjúg, lágþrýsting, æðaútvíkkun, ofsakláða, bakverk, brjóstverk, hroll, hita, háþrýsting, hraðtakt, meltingaróþægindi, ógleði, sundl, mæði, kokbólgu, útbrot, kláða, aukna svitamyndun, eymsli á stungustað og milliverkun lyfja. Endanleg stöðvun meðferðar, sem tilkynnt var um, var 2%. Svipuð tíðni innrennslistengdra aukaverkana (12,4%) og stöðvun meðferðar (1,5%) kom fram í rannsóknum á brjóstakrabbameini. Greint var frá innrennslistengdum aukaverkunum með tíðninni 3% hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu Caelyx pegylated liposomal í samsettri meðferð með bortezomibi. Hjá sjúklingum með alnæmistengt-KS, voru innrennslistengdar aukaverkanir einkum roði, mæði, bjúgur í andliti, höfuðverkur, hrollur, bakverkur, þyngsli fyrir bjósti og í hálsi og/eða lágþrýstingur og gert er ráð fyrir tíðninni 5% til 10%. Rykkjakrampi hefur örsjaldan komið fram í tengslum við innrennslistengd viðbrögð. Innrennslistengdar aukaverkanir komu aðallega fyrir við við fyrsta innrennsli hjá öllum sjúklingunum. Með því að stöðva innrennslið tímabundið ganga þessar aukaverkanir venjulega til baka án frekari meðferðar. Eftir að þessar aukaverkanir hafa gengið til baka er hægt að halda meðferð með Caelyx pegylated liposomal áfram hjá næstum öllum sjúklingum, án þess að aukaverkanirnar komi aftur fyrir. Innrennslistengdar aukaverkanir koma yfirleitt ekki aftur fyrir eftir fyrstu meðferð með Caelyx pegylated liposomal (sjá kafla 4.2).

Skýrt hefur verið frá mergbælingu ásamt blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð en mjög sjaldan daufkýrningafæð með hita hjá sjúklingum meðhöndluðum með Caelyx pegylated liposomal.

Munnbólga hefur verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fá samfelld innrennsli með venjulegu doxórubicín hýdróklóríði og kom einnig oft fyrir hjá sjúklingum sem fengu Caelyx pegylated liposomal. Það hindraði ekki framgang meðferðarinnar og venjulega þarf ekki að aðlaga skammta nema munnbólgan trufla venjulega fæðuinntöku sjúklings. Í slíkum tilvikum má auka bilið milli lyfjagjafa um 1-2 vikur eða minnka skammt (sjá kafla 4.2).

Vart hefur orðið aukinnar tíðni hjartabilunar í tengslum við meðferð með doxórubicíni við lífstíðar heildarskammt $> 450 \text{ mg/m}^2$ eða lægri skammta fyrir sjúklinga sem eru með áhættuþætti með tilliti til hjarta. Vefjasýni úr hjartavöðva hjá níu af hverjum tíu sjúklingum með alnæmistengt-KS, sem fengu heildarskammt $> 460 \text{ mg/m}^2$ af Caelyx pegylated liposomal, gáfu enga vísbendingu um hjartavöðvasjúkdóm sem orsakast af antracyclíni. Ráðlagður skammtur af Caelyx pegylated liposomal fyrir sjúklinga með alnæmistengt-KS er 20 mg/m^2 með tveggja til þriggja vikna millibili. Til að uppsafnaður skammtur af Caelyx pegylated liposomal yrði áhygguefni varðandi eituráhrif á hjarta hjá þessum sjúklingum með alnæmistengt-KS ($> 400 \text{ mg/m}^2$), þyrfti yfir 20 meðferðir af Caelyx pegylated liposomal á 40 til 60 vikum.

Að auki voru tekin vefjasýni úr hjartavöðva þessara 8 sjúklinga með æxli sem fengið höfðu heildarskammt af antracyclíni 509 mg/m^2 - 1.680 mg/m^2 . Stig samkvæmt Billinghamkvarðanum (eituráhrif á hjarta) voru á bilinu 0-1,5 stig. Þessi stigafjöldi er í samræmi við engin eða væg eituráhrif á hjarta.

Í III. stigs lykilrannsókn með doxórubicíni urðu 58/509 (11,4%) einstaklingar sem valdir voru með slembivali (10 meðhöndlaðir með Caelyx pegylated liposomal í skammtinum 50 mg/m^2 á 4 vikna fresti á móti 48 einstaklingum sem meðhöndlaðir voru með doxórubicín í skammtinum 60 mg/m^2 á 3. vikna fresti), fyrir eituráhrifum á hjarta samkvæmt skilgreiningu meðferðaráætlunarinnar, á meðan á meðferðinni stóð og/eða í eftirfylgninni. Eituráhrif á hjarta voru skilgreind sem lækkun um 20 punkta eða meira miðað við upphafsgildi ef hvíldar LVEF hélst í eðlilegu hlutfalli eða lækkun um 10 punkta eða meira ef LVEF varð óeðlilegt (minni en lægri eðlileg mörk). Enginn þeirra 10 einstaklinga sem fengu Caelyx pegylated liposomal og urðu fyrir eituráhrifum á hjarta samkvæmt LVEF mælikvarðanum fengu einkenni hjartabilunar. Aftur á móti fundu 10 af 48 einstaklingum sem fengu doxórubicín og urðu fyrir eituráhrifum á hjarta samkvæmt LVEF-mælikvarðanum, einnig fyrir einkennum hjartabilunar.

Hjá sjúklingum með æxli, þ.m.t. undirhóp sjúklinga með brjóstakrabbamein og krabbamein í eggjastokkum, sem fengu skammtinn 50 mg/m²/meðferðarlotu með uppsöfnuðum lífstíðar skammti af antracyklíni 1.532 mg/m², var tíðni klínískt greinilegrar hjartabilunar lág. Af þeim 418 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/meðferðalotu og gerðar voru grunnrannsóknir á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) og að minnsta kosti ein fylgimæling með MUGA-skanna, voru 88 sjúklingar með uppsafnaðan skammt af antracyklíni > 400 mg/m², skammtur sem sýnt hefur verið fram á að tengdist vaxandi hættu á eituráhrifum á hjarta með hefðbundnu doxórubicíni. Einungis 13 af þessum 88 sjúklingum (15%) höfðu klínískt marktæka breytingu á LVEF, skilgreint sem LVEF gildi minna en 45% eða lækkun um að minnsta kosti 20 stig miðað við upphafsgildi. Ennfremur varð einungis einn sjúklingur (sem fékk heildarskammt af antracyklíni 944 mg/m²) að hætta í meðferð vegna klínískra einkenna hjartabilunar.

Í samantektargreiningu á 4.321 sjúklingi sem fékk Caelyx pegylated liposomal við brjóstakrabbameini, krabbameini í eggjastokkum, mergæxli eða alnæmistengdu KS, var í sjaldgæfum tilfellum greint frá sleglatakttruflun, hjartsláttarónotum, hjartabilun, hjartastoppi, hægra greinrofi og minnkuðu útfallsbroti og í mjög sjaldgæfum tilfellum greint frá gáttasleglarofi, bláma og leiðsluröskunum.

Eins og með önnur æxlishefjandi lyf, sem skaða DNA, hefur verið skýrt frá bráðu kyrningahvítblæði og afbrigðilegum mergvexti (myelodysplasia) hjá sjúklingum sem fengið höfðu samsetta meðferð með doxórubicíni. Þess vegna verður að fylgjast vel með blóðhag allra sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með doxórubicíni.

Þó örsjaldan hafi verið greint frá staðbundnu drepri eftir leka út úr æð við meðferð með Caelyx pegylated liposomal þá er lyfið talið ertandi. Dýrarannsóknir hafa bent til þess að gjöf doxórubicín hýdróklóríðs í lípósóm samsetningu minnki líkur á sköddun af völdum leka úr æð. Ef einkenni um leka úr æð koma fram (t.d. stingir og roði) ætti að hætta innrennslinu strax og hefja það að nýju í annarri bláæð. Það kann að draga úr einkennum að setja ísbakstur yfir svæðið í u.þ.b. 30 mínútur. Caelyx pegylated liposomal má ekki gefa í vöðva eða undir húð.

Húðviðbrögð vegna fyrri geislameðferðar hafa sjaldan tekið sig upp að nýju við gjöf Caelyx pegylated liposomal.

Reynsla eftir markaðssetningu

Í töflu 9 er lýst aukaverkunum sem komið hafa fram við notkun Caelyx pegylated liposomal eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar	≥ 1/10
Algengar	≥ 1/100 til < 1/10
Sjaldgæfar	≥ 1/1.000 til < 1/100
Mjög sjaldgæfar	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Koma örsjaldan fyrir	< 1/10.000 þar með talin einstök tilvik.

Tafla 9. Aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun Caelyx pegylated liposomal eftir markaðssetningu

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	
Koma örsjaldan fyrir	Afleidd æxli í munni ¹
Æðar	
Sjaldgæfar	Segarek í bláæð, þ.m.t. segabláæðabólga, segamyndun í bláæð og lungnasegarek
Húð og undirhúð	
Mjög sjaldgæfar	Hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)
Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaroðasótt, Stevens Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju

¹ Greint hefur verið frá afleiddu krabbameini í munni hjá sjúklingum á langvarandi meðferð (lengur en eitt ár) með Caelyx pegylated liposomal eða þeim sem hafa fengið stærri uppsafnaðan skammt en 720 mg/m² (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Bráð ofskömmun af doxórubicín hýdróklóríði magnar eituráhrif slímbólgu, hvítkornafæð og blóðflagnafæð. Meðferð slíks ástands hjá alvarlega mergbældum sjúklingi felst í innlögn á sjúkrahús, sýklalyfjagjöf, gjöf blóðflagna og hvítra blóðkorna og einkenameðferð við slímbólgu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Frumuskemmandi lyf (antracyklín og skyld lyf), ATC flokkur: L01DB01.

Verkunarháttur

Virkt efni í Caelyx pegylated liposomal er doxórubicín hýdróklóríð sem er frumuskemmandi antracyklín sýklalyf fengið úr *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Nákvæmur verkunarháttur doxórubicíns gegn æxlum er ekki þekktur. Yfirleitt er talið að hindrun á DNA-, RNA- og próteinuppbyggingu stuðli að meirihluta frumuskemmandi áhrifanna. Sennilega er þetta afleiðing af innskoti antracyklíns milli aðliggjandi basa-para í DNA-uppbyggingunni sem kemur þannig í veg fyrir endurnýjun þeirra.

Verkun og öryggi

Lokið var við III. stigs slembaðri samanburðarrannsókn á Caelyx pegylated liposomal og doxórubicíni á 509 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Tilgangur aðferðarlýsingarinnar var að sýna fram á að Caelyx pegylated liposomal væri ekki lakara en doxórubicín og öfugt, áhættuhlutfall lifunar án framvindu sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) var 1,00 (95% CI fyrir HR=0,82-1,22). Áhættuhlutfall lifunar án framvindu sjúkdóms í meðferðinni þegar það var aðlagð að fyrirfram ákveðnum breytum var í samræmi við PFS fyrir ITT-þýðið.

Frumgreiningin á eituráhrifum á hjarta sýndi að hætta á aukaverkunum á hjarta vegna verkunar uppsafnaðs skammts af antracyklíni var marktækt minni hjá þeim sjúklingum sem fengu Caelyx pegylated liposomal en þeim sem fengu doxórubicín (HR=3,16, p<0,001). Eftir uppsafnaða skammta stærri en 450 mg/m² komu engar aukaverkanir fram á hjarta með Caelyx pegylated liposomal.

III. stigs samanburðarrannsókn á Caelyx pegylated liposomal og topotecani lauk hjá 474 sjúklingum með krabbamein í þekjufrumum eggjastokka eftir að fyrsta meðferðin með platínulyfjum brást. Heildarlifun var meiri hjá sjúklingum, sem fengu meðferð með Caelyx pegylated liposomal en þeim sem fengu meðferð með topotecani, eins og fram kemur í áhættuhlutfalli (HR) sem nemur 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), p=0,050. Hlutfall lifunar eftir 1, 2, og 3 ár var 56,3%, 34,7% og 20,2% fyrir Caelyx pegylated liposomal, samanborið við 54,0%, 23,6% og 13,2% fyrir topotecan.

Hjá undirhópi sjúklinga með platínunæman sjúkdóm var munurinn meiri: HR 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), p=0,017. Hlutfall lifunar eftir 1, 2, og 3 ár var 74,1%, 51,2% og 28,4% fyrir Caelyx pegylated liposomal, samanborið við 66,2%, 31,0% og 17,5% fyrir topotecan.

Meðferðin var svipuð í undirhópi sjúklinga með sjúkdóm sem platínulyf ráða ekki við: HR 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), p=0,618. Hlutfall lifunar eftir 1, 2, og 3 ár var 41,5%, 21,1% og 13,8% fyrir Caelyx pegylated liposomal, samanborið við 43,2%, 17,2% og 9,5% fyrir topotecan.

Í III. stigs slembaðri, opinni fjölsetra rannsókn með mismunandi sjúklingahópum (parallel group) með 646 sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og þar sem meðferð með

antracyklíni hafði ekki borið árangur, var gerður samanburður á öryggi og verkun Caelyx pegylated liposomal í samsettri meðferð með bortezomibi og bortezomib einlyfjameðferð. Marktækur ávinningur kom í ljós við fyrsta endapunkt, þ.e. tíma fram að versnun sjúkdóms (TTP) hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomibi samanborið við sjúklinga sem fengu bortezomib einlyfjameðferð eins og 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$ áhættuminnkun, sem byggist á 407 TTP tilvikum, bendir til. Tíminn fram að versnun sjúkdóms var 6,9 mánuðir (miðgildi) hjá sjúklingum sem fengu bortezomib einlyfjameðferð og 8,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu Caelyx pegylated liposomal og bortezomib í samsettri meðferð. Milligreining, sem var skilgreind í rannsóknaráætluninni (byggði á 249 TTP tilvikum), olli því að rannsókninni var hætt fyrr vegna verkunar. Þessi milligreining sýndi TTP áhættuminnkun sem nam 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Tíminn fram að sjúkdómsversnun var 6,5 mánuðir (miðgildi) hjá sjúklingum sem fengu bortezomib einlyfjameðferð og 9,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu Caelyx pegylated liposomal og bortezomib í samsettri meðferð. Þótt niðurstöðurnar séu ekki fullmótaðar eru þær skilgreindar sem lokagreining á rannsóknaráætluninni. Lokagreiningin á heildarlifun sem var gerð eftir eftirfylgni í 8,6 ár (miðgildi) sýndi ekki fram á marktækan mun á heildarlifun meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi heildarlifunar var 30,8 mánuðir (95% CI: 25,2-36,5 mánuðir) fyrir sjúklingana sem fengu bortezomib einlyfjameðferð og 33,0 mánuðir (95% CI: 28,9-37,1 mánuðir) fyrir sjúklingana sem fengu samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomibi.

5.2 Lyfjahvörf

Caelyx pegylated liposomal er pegýleruð lípósóm samsetning af doxórubicín hýdróklóríði sem er lengi í blóðrás. Pegýleruð lípósóm innihalda ísettan yfirborðshluta vatnssæknu fjölliðunar metóxyþólýetýlen glýkólin (MPEG). Þessir beinu MPEG hópar vísa út frá lípósóm yfirborðinu og mynda varnarhjúp sem minnkar samband milli tveggjalaga fituhimnunnar og efnanna í blóðvökva. Þetta leiðir til þess að Caelyx pegylated liposomal lípósóm eru lengur í blóðrás en ella. Pegýleruð lípósóm eru nógu smá (meðal þvermál u.þ.b. 100 nm) til að komast ósködduð gegnum afbrigðilegar æðar til æxla. Merki um gegnflæði pegýleraðra lípósóma frá blóðæðum og innsog þeirra og uppsöfnun í æxlum hafa sést í músum með C-26 ristilkrabbamein og í erfðabreyttum músum með KS-lík sár. Pegýleruð lípósóm hafa einnig lítt gegndræp uppistöðuefni úr fitu og innra vatnskennt buffer kerfi sem sameinast um að halda doxórubicín hýdróklóríði í hjúpi á meðan lípósómið dvelst í blóðrásinni.

Það er marktækur munur á lyfjahvörfum Caelyx pegylated liposomal í plasma hjá mönnum miðað við það sem lýst hefur verið fyrir venjulegt doxórubicín hýdróklóríð lyfjaform. Caelyx pegylated liposomal sýndi línuleg lyfjahvörf í lágum skömmtum (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2). Caelyx pegylated liposomal sýndi lyfjahvörf, sem voru ekki línuleg, í skammtinum yfir 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 . Venjulegt doxórubicín hýdróklóríð hefur mikla vefjadreifingu (dreifingarrúmmál: 700 til 1.100 l/m^2) og hraða úthreinsun (24 til 73 l/klst./m^2). Aftur á móti benda lyfjahvörf Caelyx pegylated liposomal til þess að Caelyx pegylated liposomal takmarkist aðallega við rúmmál æðakerfisins og úthreinsun doxórubicíns úr blóði er háð lípósóm burðarhlutanum. Doxórubicín losnar eftir að lípósómin hafa farið út úr æðakerfinu og inn í vefi.

Í sambærilegum skömmtum verður plasmáþétti og AUC gildi Caelyx pegylated liposomal, sem er aðallega pegýleruð lípósóm samsetning af doxórubicín hýdróklóríði (inniheldur 90-95% af mældu doxórubicíni), marktækt hærra en þau sem fást þegar venjulegt doxórubicín hýdróklóríð er gefið.

Ekki má nota Caelyx pegylated liposomal og önnur lyfjaform af doxórubicín hýdróklóríði jöfnum höndum.

Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Caelyx pegylated liposomal voru metin hjá 120 sjúklingum úr 10 mismundandi klínískum rannsóknum þar sem notað var lyfjahvarfafraðileg þýðisnálgun. Lyfjahvörf Caelyx pegylated liposomal á skammtabilinu 10 mg/m^2 til 60 mg/m^2 var best lýst sem 2 hólfa ólínulegum líkönum með núll-stigs inngjöf og útskilnaði samkvæmt Michaelis-Menten ferli. Meðalúthreinsun Caelyx pegylated liposomal var $0,030 \text{ l/klst./m}^2$ (á bilinu $0,008$ til $0,152 \text{ l/klst./m}^2$) og meðaldreifingarrúmmál var

1,93 l/m² (á bilinu 0,96-3,85 l/m²) nokkurn veginn plasmarúmmálið. Greinanlegur helmingunartími var á bilinu 24-231 klst. með miðgildið 73,9 klst.

Sjúklingar með brjóstakrabbamein

Lyfjahlvörf Caelyx pegylated liposomal sem voru metin hjá 18 sjúklingum með brjóstakrabbamein voru svipuð og lyfjahlvörf sem metin voru hjá 120 sjúklingum með mismunandi krabbamein. Meðalúthreinsun var 0,016 l/klst./m² (á bilinu 0,008 til 0,027 l/klst./m²) og meðaldreifingarrúmmál var 1,46 l/m² (á bilinu 1,10-1,64 l/m²). Meðalgildi greinanlegs helmingunartíma var 71,5 klst. (á bilinu 45,2-98,5 klst.).

Sjúklingar með krabbamein í eggjastokkum

Lyfjahlvörf Caelyx pegylated liposomal, sem voru metin hjá 11 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum, voru svipuð og lyfjahlvörf sem metin voru hjá 120 sjúklingum með mismunandi krabbamein. Meðalúthreinsun var 0,021 l/klst./m² (á bilinu 0,009-0,041 l/klst./m²), meðaldreifingarrúmmál var 1,95 l/m² (á bilinu 1,67-2,40 l/m²). Meðalhelmingunartími var 75 klst. (á bilinu 36,1-125 klst.).

Sjúklingar með alnæmistengt Kaposi-sarkmein

Lyfjahlvörf Caelyx pegylated liposomal í plasma voru metin hjá 23 sjúklingum með Kaposi-sarkmein (KS) sem fengið höfðu staka skammta af 20 mg/m² gefnir sem innrennsli í 30 mínútur. Sjá má lyfjahlvarfabreyturnar fyrir Caelyx pegylated liposomal (aðallega pegýleruð lípósóm samsetning af doxórúbicín hýdróklóríði og lítið magn af óhjúpudu doxórúbicín hýdróklóríði) sem komu fram eftir skammtinn 20 mg/m² eins og tafla 10 gefur til kynna.

Tafla 10. Lyfjahlvarfabreytur hjá sjúklingum með alnæmistengt-KS meðhöndluðum með Caelyx pegylated liposomal

Mælibreyta	Meðaltal ± staðalskekkja 20 mg/m ² (n=23)
Hámarksþéttni í plasma* (míkróg/ml)	8,34 ± 0,49
Útskilnaður úr plasma (l/klst./m ²)	0,041 ± 0,004
Dreifingarrúmmál (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (míkróg/ml·klst.)	590 ± 58,7
λ ₁ helmingunartími (klst.)	5,2 ± 1,4
λ ₂ helmingunartími (klst.)	55,0 ± 4,8

* Mælt í lok 30 mínútna innrennslis

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í fjölskammta rannsóknum á dýrum virðast eituráhrif Caelyx pegylated liposomal mjög svipuð og hjá mönnum sem fengið hafa langtíma innrennsli með venjulegu doxórúbicín hýdróklóríði. Varðandi Caelyx pegylated liposomal þá leiðir hjúpun doxórúbicín hýdróklóríðs í pegýleruðum lípósómum til mismunandi öflugra áhrifa samkvæmt eftirfarandi:

Eiturverkun á hjarta

Rannsóknir á kaninum hafa sýnt að eiturverkun Caelyx pegylated liposomal á hjarta er minni samanborið við venjulegt doxórúbicín hýdróklóríð lyfjaform.

Eiturverkun á húð

Í rannsóknum gerðum á rottum og hundum eftir endurtekna gjöf Caelyx pegylated liposomal komu fram alvarlegar húðbólgur og sáramyndanir eftir klínískra skammta. Í rannsókn á hundum komu þessar húðskemmdir sjaldnar fyrir og voru minna alvarleg þegar skammtar voru minnkaðir eða lengra millibil haft milli skammta. Svipaðar húðskemmdir, sem er lýst sem handa-fótaheilkenni, komu einnig fyrir hjá sjúklingum eftir langtíma innrennsli í bláæð (sjá kafla 4.8).

Bráðaofnæmislík svörun

Í fjölskammta rannsóknum á eiturverkunum hjá hundum kom fram, eftir gjöf pegýleraðra lípósóma (lyfleysa), bráð svörun sem einkenndist af lágum blóðþrýstingi, fölri slímhúð, auknu

munnavatsrennsli, uppköstum og tímabundinni ofvirkni þar sem vanvirkni og slen fylgdi á eftir. Svipuð viðbrögð, en ekki eins alvarleg, komu einnig fram hjá hundum sem meðhöndlaðir voru með Caelyx pegylated liposomal og venjulegu doxórubicíni.

Blóðþrýstingslækkun var ekki eins mikil eftir formeðferð með andhistamínum. Hins vegar var svörunin ekki lífshættuleg og hundarnir jöfnuðu sig fljótlega eftir að meðferð var stöðvuð.

Staðbundin eituráhrif

Þolrannsóknir við gjöf undir húð benda til þess að Caelyx pegylated liposomal samanborið við venjulegt doxórubicín hýdróklóríð valdi minni staðbundinni ertingu og skemmd á vef eftir hugsanlegan leka úr æð.

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Enda þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar á doxórubicín hýdróklóríði í Caelyx pegylated liposomal er vitað að hið lyfjafræðilega virka innihaldsefni Caelyx pegylated liposomal er stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi. Pegýleruð lyfleysu lípósóm eru hvorki stökkbreytandi né hafa eituráhrif á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun

Caelyx pegylated liposomal leiddi til vægrar eða meðalmikillar rýrnunar á eggjastokkum og eistum í músum eftir stakan 36 mg/kg skammt. Minnkuð þyngd á eistum og minnkað magn sæðisfrumna kom fram hjá rottum eftir endurtekna skammta $\geq 0,25$ mg/kg/dag og dreifðar hrörnunarbreytingar í sáðpíplum og veruleg minnkun á myndun sæðisfrumna komu fram í hundum eftir endurtekna skammta 1 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6).

Eituráhrif á nýru

Rannsókn hefur sýnt fram á að stakur skammtur af Caelyx pegylated liposomal í bláæð, tvisvar sinnum stærri en meðferðarskammtur, hefur eituráhrif á nýru hjá öpum. Eituráhrif á nýru hafa jafnvel komið í ljós við minni staka skammta af doxórubicín hýdróklóríði hjá rottum og kaninum. Þar sem mat á öryggisgagnagrunni eftir markaðssetningu fyrir Caelyx pegylated liposomal hefur ekki bent til marktækra eituráhrifa á nýru, sem tengjast Caelyx pegylated liposomal, er hugsanlegt að þessar niðurstöður frá öpum hafi ekki þýðingu varðandi áhættumat hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

α -(2-[1,2-tvistearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -metoxýpólý(oxýetýlen)-40 natríumsalt (MPEG-DSPE)

að fullu hýdrógenerað soja fosfatidýlkólín (HSPC)

kólesteról

ammoníum sulfat

súkrósi

histidín

vatn fyrir stungulyf

saltsýra (til að stilla pH)

natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

20 mánuðir.

Eftir þynningu:

- Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegt geymsluþol lyfsins er 24 klst. við 2°C til 8°C.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og ástand lyfsins fyrir notkun á ábyrgð notandans og ætti ekki að fara yfir 24 klst. við 2°C-8°C.
- Lyfjaleifum skal fargað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml (20 mg) og 25 ml (50 mg) glerhettuglös af gerð 1 með gráum silikoneruðum brómóbútýl-tappa og álínnsigli.

Caelyx pegylated liposomal er fáanlegt sem pakkning með 1 hettuglasi eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notið ekki lyfið ef sýnileg merki eru um útfellingu eða einhverjar aðrar agnir.

Gæta á varúðar þegar Caelyx pegylated liposomal lausn er handleikin. Notkun hanska er nauðsynleg. Ef Caelyx pegylated liposomal kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal strax þvo svæðið vandlega með sápu og vatni. Meðhöndlun og förgun Caelyx pegylated liposomal á að vera eins og við á um önnur krabbameinslyf í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

Ákveðið skammtinn af Caelyx pegylated liposomal sem gefa á (miðast við ráðlagðan skammt og líkamsyfirborð sjúklings). Dragið viðeigandi rúmmál af Caelyx pegylated liposomal upp í sæfða sprautu. Smitgátar skal gætt í hvívetna þar sem engin rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni eru í Caelyx pegylated liposomal. Viðeigandi skammt af Caelyx pegylated liposomal skal þynna með glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn áður en það er gefið. Fyrir skammta < 90 mg á að þynna Caelyx pegylated liposomal í 250 ml og fyrir skammta ≥ 90 mg á að þynna Caelyx pegylated liposomal í 500 ml. Innrennslíð má taka 60 eða 90 mínútur eins og skýrt er frá í kafla 4.2.

Útfelling getur myndast í Caelyx pegylated liposomal lausninni ef önnur lausn en glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn er notuð til þynningar eða ef einhver bakteríuheftandi efni eru til staðar eins og bensýlalkóhól.

Mælt er með að Caelyx pegylated liposomal innrennslislangan sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%). Gefa má innrennslíð í útbláæð. Ekki nota innfella síu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 1996.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. maí 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ASKJA 20 mg/10 ml – 1 hettuglas
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ASKJA 20 mg/10 ml – 10 hettuglös

1. HEITI LYFS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn doxorubicin. hydrochlorid.

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af Caelyx pegylated liposomal inniheldur 2 mg af doxórúbicín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -metoxýpólý(oxýetýlen)-40 natríumsalt, að fullu hýdrógenerað soja fosfatidýlkólín, kólesteról, ammoníum sulfat, súkrósi, histidín, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas
10 hettuglös
20 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið ekki í staðinn fyrir aðra tegund af doxórúbicín hýdróklóríði.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Frumuskemmandi

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/011/001 (1 hettuglas)
EU/1/96/011/002 (10 hettuglös)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ASKJA 50 mg/25 ml- 1 hettuglas
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ASKJA 50 mg/25 ml- 10 hettuglös

1. HEITI LYFS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn doxorubicin. hydrochlorid.

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af Caelyx pegylated liposomal inniheldur 2 mg af doxórúbicín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -metoxýpólý (oxýetylen)-40 natríumsalt, að fullu hýdrógenerað soja fosfatidýlkólín, kólesteról, ammoníum súlfat, súkrósi, histidín, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natriumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas
10 hettuglös
50 mg/25 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið ekki í staðinn fyrir aðra tegund af doxórúbicín hýdróklóríði.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Frumuskemmandi

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/011/003 (1 hettuglas)
EU/1/96/011/004 (10 hettuglös)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL MERKIMIÐI 20 mg/10 ml

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sæft þykkni doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/10 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL MERKIMIÐI 50 mg/25 ml

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sæft þykkni doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/25 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn doxórubicín hýdróklóríð (doxorubicin. hydrochlorid.)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Caelyx pegylated liposomal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Caelyx pegylated liposomal
3. Hvernig nota á Caelyx pegylated liposomal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Caelyx pegylated liposomal
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Caelyx pegylated liposomal og við hverju það er notað

Caelyx pegylated liposomal er æxlishefjandi lyf.

Caelyx pegylated liposomal er notað til meðferðar við brjóstakrabbameini hjá sjúklingum sem eru í hættu að fá hjartasjúkdóma. Caelyx pegylated liposomal er einnig notað til meðferðar á krabbameini í eggjastokkum. Það er notað til að drepa krabbameinsfrumur, draga úr stærð æxlis, seinka vexti æxlis og auka lífslíkur sjúklings.

Caelyx pegylated liposomal er einnig notað í samsettri meðferð með öðru lyfi, bortezomibi, til meðferðar á mergæxli, sem er krabbamein í blóði, hjá sjúklingum sem hafa að minnsta kosti fengið eina fyrri meðferð.

Caelyx pegylated liposomal er einnig notað til að bæta einkenni Kaposi-sarkmeins, þ.m.t að halda krabbameininu niðri og jafnvel að draga úr því. Önnur einkenni Kaposi-sarkmeins eins og t.d. bólga í kringum æxlið getur rénað eða horfið.

Caelyx pegylated liposomal inniheldur lyf sem drepur krabbameinsfrumur á sértækan hátt. Doxórubicín hýdróklóríð í Caelyx pegylated liposomal er umlukið þunnum hjúp sem kallaður er pegýlerað lípósom, en það hjálpar lyfinu að komast úr blóðrás til krabbameinsvefja frekar en til heilbrigðra vefja.

2. Áður en byrjað er að nota Caelyx pegylated liposomal

Ekki má nota Caelyx pegylated liposomal

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir doxórubicín hýdróklóríði, jarðhnetum eða soja eða einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú skalt segja lækninum frá því ef um er að ræða eitthvað af eftirfarandi:

- ef þú ert í einhverri meðferð við hjartasjúkdómi eða lifrarsjúkdómi;

- ef þú ert með sykursýki, þar sem Caelyx pegylated liposomal inniheldur sykurlax sem getur orðið til þess að aðlaga þurfi skammta lyfsins að sykursýkismeðferðinni;
- ef þú ert með Kaposi-sarkmeini og miltað hefur verið fjarlægð;
- ef þú tekur eftir sárum, mislitun eða óþægindum í munni.

Börn og unglingar

Caelyx pegylated liposomal er ekki ætlað börnum og unglingum þar sem ekki er vitað hvaða áhrif lyfið hafi á þá.

Notkun annarra lyfja samhliða Caelyx pegylated liposomal

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils;
- ef þú hefur verið eða ert í einhverri annarri krabbameinsmeðferð, einkum verður að gæta varúðar ef meðferðin veldur hvítkornafæð vegna þess að frekari fækkun hvíttra blóðkorna getur orðið. Ræðið um það við lækni ef þú ert ekki viss um meðferðir eða sjúkdóma sem þú hefur fengið.

Meðganga og brjóstgjöf

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Þar sem virka efnið doxórubicín hýdróklóríð í Caelyx pegylated liposomal getur valdið fósturskaða, er nauðsynlegt að láta lækni vita ef grunur er um þungun. Konur eiga að forðast þungun á meðan þær eða makar þeirra fá meðferð með Caelyx pegylated liposomal og næstu sex mánuði eftir að meðferð með Caelyx pegylated liposomal lýkur.

Þar sem doxórubicín hýdróklóríð getur verið hættulegt fyrir brjóstmylkinga verða konur að hætta brjóstgjöf áður en meðferð með Caelyx pegylated liposomal hefst. Til að komast hjá HIV-smiti mæla lækna með að HIV-smitaðar konur gefi ekki undir nokkrum kringumstæðum börnum brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Stjórnið hvorki tækjum né vélum ef þið finnið fyrir þreytu eða syfju vegna meðferðar með Caelyx pegylated liposomal.

Caelyx pegylated liposomal inniheldur sojaolíu og natríum

Caelyx pegylated liposomal inniheldur sojaolíu. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabönum mega ekki nota lyfið.

Caelyx pegylated liposomal inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal er lyf með sértæka lyfjafræðilega eiginleika. Því má ekki gefa önnur doxórubicín hýdróklóríð lyf í staðinn.

Stærð Caelyx pegylated liposomal skammts

Ef þú ert í meðferð við brjóstakrabbameini eða krabbameini í eggjastokkum, er Caelyx pegylated liposomal gefið í skammtinum 50 mg á hvern fermetra líkamsyfirborðs (fer eftir hæð og þyngd). Skammturinn er endurtekinn á 4 vikna fresti eins lengi og sjúkdómnum versnar ekki og þú þolir meðferðina.

Ef þú ert í meðferð við mergæxli og hefur að minnsta kosti fengið eina fyrri meðferð, er Caelyx pegylated liposomal gefið í skammtinum 30 mg á hvern fermetra líkamsyfirborðs (fer eftir hæð og þyngd) með klukkustundar innrennsli í bláæð á degi 4 í þriggja vikna meðferðarlotu bortezomibs, strax á eftir innrennsli bortezomibs. Skammturinn er endurtekinn eins lengi og svörun og þol er fullnægjandi.

Ef þú ert í meðferð við Kaposi-sarkmeini, er Caelyx pegylated liposomal gefið í skammtinum 20 mg á hvern fermetra líkamsyfirborðs (fer eftir hæð og þyngd). Skammturinn er endurtekinn á 2 til 3 vikna fresti í 2-3 mánuði, síðan má gefa lyfið eins oft og nauðsyn þykir til að viðhalda bata.

Aðferð við gjöf Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal er gefið af lækni sem dreypi (innrennsli) í bláæð. Innrennslið getur tekið frá 30 mínútum til meira en klukkustundar (þ.e. 90 mínútur), háð stærð skammts og ábendingu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Bráðaofskömmun veldur því að aukaverkanir verða alvarlegri t.d. sár í munni og hvítornafæð og blóðflagnafæð. Meðferð er m.a. gjöf sýklalyfja, blóðgjöf, notkun þátta sem hvetja framleiðslu hvíttra blóðkorna og einkennabundin meðferð við sárum í munni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meðan á innrennsli Caelyx pegylated liposomal stendur geta eftirtaldar aukaverkanir komið fyrir: andlitsroði, andnauð, höfuðverkur, hrollur, bakverkur, þrenging fyrir brjósti og/eða hálsi, særindi í hálsi, lág- eða háþrýstingur, hraður hjartsláttur, andlitsbjúgur, hiti, svimi, ógleði, meltingartruflanir, kláði, útbrot og aukin svitamyndun. Örsjaldan hafa flog (rykkjakrampar) komið fram. Sviði eða bólga á stungustað getur einnig komið fyrir. Ef sviði eða særindi koma fyrir meðan á innrennsli innrennsli Caelyx pegylated liposomal stendur, skal strax gera lækni viðvart.

Hafið strax samband við lækni ef:

- húð á höndum og fótum verður rauð og sársauki fylgir;
- vart verður við sársaukafullan roða á húð og/eða blóðrur á húð á líkama eða í munni;
- vart verður við truflanir á hjartastarfsemi;
- þú færð sár í munn;
- þú færð hita eða einhver önnur einkenni um sýkingu;
- þú verður skyndilega andstutt/-ur eða færð sáran brjóstverk sem getur versnað við djúpan andardrátt eða hósta;
- þú finnur fyrir þrota, hita eða viðkvæmni í mjúkvefjum fótleggja, stundum ásamt verk, sem versnar við stöðu eða göngu.

Aðrar aukaverkanir

Á milli innrennisskammta getur eftirfarandi gerst:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- roði, bólga og sár í lófum og iljum. Þessar aukaverkanir hafa oft sést og eru stundum alvarlegar. Í alvarlegum tilfellum geta þessar aukaverkanir truflað daglegt líf og geta varað í 4 vikur eða lengur áður en þær lagast alveg. Læknirinn getur farið fram á að fresta meðferð og/eða minnka skammtinn í næstu meðferð (sjá leiðbeiningar hér að neðan um hvernig koma má í veg fyrir handa-fótaheilkenni),
- verkur eða særindi í munni eða hálsi, ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, lystarleysi, þyngdartap,
- fækkun hvíttra blóðkorna sem getur aukið hættuna á sýkingum. Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) getur valdið þreytu, og fækkun blóðflagna í blóði getur aukið hættuna á blæðingum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur lítið magn hvíttra blóðkorna valdið alvarlegum sýkingum. Hugsanlegar breytingar á blóðfrumum eru ástæðan fyrir nauðsyn reglulegra blóðmælinga. Í klínískri rannsókn á sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein, þar sem gerður var samanburður á meðferð með Caelyx pegylated liposomal og annarri lyfjameðferð (bleomycin/vincristin) kom fram að hugsanlega er meiri hættu á sýkingum við meðferð með

Caelyx pegylated liposomal. Andstætt reynslu sjúklinga með alnæmistengt Kaposi-sarkmein, kom fram að þegar meðferð með Caelyx pegylated liposomal var borin saman við hefðbundna lyfjameðferð við langvinnu krabbameini í eggjastökkum (topotecan), var talsvert minni hættu á sýkingum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Caelyx pegylated liposomal. Hættan á lágu blóðgildi og sýkingum var álíka lítil og í rannsóknum á brjóstakrabbameini. Sum þessara áhrifa geta tengst sjúkdómnum sjálfum en ekki Caelyx pegylated liposomal,

- almenn þreytutilfinning, þróttleysi, náladofi eða verkur í höndum og fótum,
- hárlós.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- magaverkur,
- þruska í munni (sveppasýking í munni), sár í nefi, blóðnasir, áblástrar og bólga í tungu,
- gildi rannsóknarniðurstaðna á lifrarstarfsemi geta annaðhvort hækkað eða lækkað meðan á meðferð með Caelyx pegylated liposomal stendur,
- syfja, sundl, aðsvif, beinverkur, brjóstverkur, óeðlileg vöðvaspenna, vöðvaverkur, krampar eða þroti í fótleggjum, útbreiddur þroti, bólga í sjónhimnu (ljósnæma himnan í auganu), aukin táramyndun, þokusjón, náladofi eða verkur í höndum og fótum,
- bólga í háirsekkjum, hreistruð húð, bólga eða útbrot, óeðlilegur húðlitur (litur) og naglakvillar,
- hjartakvillar, t.d. óreglulegur hjartsláttur, æðavíkkun,
- hiti, hitahækkun eða önnur sýkingareinkenni sem geta tengst sjúkdómnum,
- vandamál sem tengjast öndunarfærum, t.d. öndunarerfiðleikar eða hósti sem gæti tengst sýkingum sem þú hefur fengið vegna sjúkdómsins,
- vökvaskortur í líkamanum (vessapurrd), mikið þyngdartap og vöðvarýrnun, lág gildi kalsíums, magnesíums, kalíums eða natríums í blóði, há gildi kalíums í blóði,
- bólga í vélinda, bólga í magaslímhúð, erfiðleikar við að gleypa, munnþurrkur, vindgangur, bólgur gómar (tannholdsbólga), breytingar á bragðskyni,
- leggangabólga,
- verkur við þvaglát,
- ef þú hefur einhvern tíma fengið húðviðbrögð, t.d. verk, roða og húðþurrk, meðan á geislameðferð stóð, gætir þú einnig fengið slík viðbrögð við meðferð með Caelyx pegylated liposomal,
- liðverkir, minnkuð eða óeðlileg tilfinning við örvun, bólga í hornhimnu, rauð augu, roði á pung getur komið fram við samsetta meðferð með Caelyx pegylated liposomal og bortezomibi.

Þegar Caelyx pegylated liposomal er notað eitt og sér eru minni líkur á að þessar aukaverkanir komi fram og sumar hafa alls ekki komið fram.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ringlun,
- bólga í bláæðum og myndun blódtappa í bláæðum sem gæti leitt til teppu blóðflæðis til lungna og valdið öndunarerfiðleikum, brjóstverk og hjartsláttarónotum,
- óeðlilegur hjartsláttur, hjartslátturinn virkar hraður eða óreglulegur (hjartsláttarónot), hjartabilun sem veldur mæði og getur leitt til þrota í fótleggjum, hjartastopp.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- blámi í húð og slímhúð vegna lítills súrefnis í blóði,
- blettir þar sem húðin þykknar.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- alvarleg húðviðbrögð, eins og útbreidd flögnun húðar, blóðrur og jafnframt fleiður á slímhúð (Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplós húðþekju),
- krabbamein í munni getur komið fyrir þegar Caelyx pegylated liposomal er notað í langan tíma (lengur en eitt ár).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

Leiðbeiningar um hvernig koma má í veg fyrir handa-fótaheilkenni fela í sér að:

- dýfa höndum og fótum í fat með köldu vatni þegar tækifæri gefst til (t.d. meðan horft er á sjónvarp, lesið eða hlustað á útvarp);
- vera berhent og berfætt (ekki nota hanska, sokka o.s.frv.);
- halda sig á köldum stöðum;
- fara í kalt bað þegar heitt er í veðri;
- forðast kröftugar æfingar sem gætu valdið meiðslum á fótum (t.d. skokk);
- forðast að húðin komist í snertingu við mjög heitt vatn (t.d. heitur pottur, gufubað);
- forðast þröngan fótabúnað eða háhælaða skó.

Pýridoxín (B6-vítamín):

- B6-vítamín fæst án lyfseðils.
- takið 50-150 mg daglega í upphafi fyrstu merkja um roða eða dofa;

5. Hvernig geyma á Caelyx pegylated liposomal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.

Eftir þynningu:

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegt geymsluþol lyfsins er 24 klukkustundir við 2°C til 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og ástand lyfsins fyrir notkun á ábyrgð notandans og ætti ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C-8°C. Farga skal hettuglasi með lyfjaleifum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni.

Ekki skal nota lyfið ef sýnileg merki eru um útfellingu eða einhverjar aðrar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Caelyx pegylated liposomal inniheldur

- Virka innihaldsefnið er doxórubicín hýdróklóríð. Einn ml af Caelyx pegylated liposomal inniheldur 2 mg doxórubicín hýdróklóríð í pegýleraðri lípósóm samsetningu.
- Önnur innihaldsefni eru α -(2-[1,2-tvístearóýl-*sn*-glýceró(3)fosfooxý]ethylcarbamoyl)- ω -metoxýpólý(oxýetýlen)-40 natríumsalt (MPEG-DSPE), að fullu hýdrógenerað soja fosfatidýlkólín (HSPC), kólesteról, ammoníum sulfat, súkrósa, histidín, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH). Sjá kafla 2.

Caelyx pegylated liposomal innrennslisþykki, lausn: Hettuglös með 10 ml (20 mg) eða 25 ml (50 mg).

Lýsing á útliti Caelyx pegylated liposomal og pakkningastærðir

Innrennslislyfið, lausnin er sæfð, hálf gagnsæ og rauð. Caelyx pegylated liposomal er í glerhettuglasi, eitt eða tíu hettuglös í pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum (sjá kafla 3):

Gæta á varúðar þegar Caelyx pegylated liposomal lausn er handleikin. Notkun hanska er nauðsynleg. Ef Caelyx pegylated liposomal kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal strax þvo svæðið vandlega með sápu og vatni. Meðhöndlun og förgun Caelyx pegylated liposomal á að vera eins og við á um önnur krabbameinslyf.

Ákveðið skammtinn af Caelyx pegylated liposomal sem gefa á (miðast við ráðlagðan skammt og líkamsyfirborð sjúklings). Dragið viðeigandi rúmmál af Caelyx pegylated liposomal upp í sæfða sprautu. Smitgátar skal gætt í hvívetna þar sem engin rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni eru í Caelyx pegylated liposomal. Viðeigandi skammt af Caelyx pegylated liposomal skal þynna með glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn áður en það er gefið. Fyrir skammta < 90 mg á að þynna Caelyx pegylated liposomal í 250 ml og fyrir skammta ≥ 90 mg á að þynna Caelyx pegylated liposomal í 500 ml.

Til að minnka hættuna á innrennslisloftum aukaverkunum er byrjunarskammturinn ekki gefinn hraðar en 1 mg/mín. Ef ekki kemur til innrennslislofta aukaverkana, má gefa seinni Caelyx pegylated liposomal innrennsli á 60 mínútum.

Í rannsóknaráætlun á brjóstakrabbameini, var heimiluð eftirfarandi breyting á innrennslinu hjá þeim sjúklingum sem urðu fyrir innrennslisloftum aukaverkunum: 5% heildarskammtsins var gefinn hægt fyrstu 15 mínúturnar. Ef sjúklingur þoldi hann án aukaverkana var innrennslisloftinn tvöfaldaður næstu 15 mínúturnar. Ef hann þoldist án aukaverkana var innrennsli lyfsins lokið á næsta klukkutímanum og var því heildarinnrennslitíminn 90 mínútur.

Ef sjúklingur fær fljótt einkenni eða sýnir merki um innrennslislofta aukaverkanir, skal strax stöðva innrennsli, gefa viðeigandi forlyfjagjöf (andhistamín og/eða skammverkandi barkstera) og síðan hefja innrennsli aftur með minni hraða.

Útfelling getur myndast í Caelyx pegylated liposomal lausninni ef önnur lausn en glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn er notuð til þynningar eða ef einhver bakteríuheftandi efni eru til staðar eins og bensýlalkóhól.

Mælt er með að Caelyx pegylated liposomal innrennslislangan sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%). Gefa má innrennslið í útbláæð. Ekki nota innfellda síu.