

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml innrennsliþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

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

Caelyx pegylated liposomal er doxórúbicín hýdróklóríð 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 sojabaunum) – sjá kafla 4.3.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn (sæft þykkni).

Ördreifan 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/mm<sup>3</sup>) 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-sarkmeini þegar sjúkdómur hefur versnað með fyrri samsettri altækri krabbameinslyfjameðferð með minnst tveimur af eftirtöldum lyfjum: vincaalkalóíð, bleomycini og venjulegu doxórúbicíni (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 doxórúbicín hýdróklóríð lyfjaform.

## Skammtar

### Brjóstakrabbamein/Krabbamein í eggjastokkum

Caelyx pegylated liposomal er gefið í bláæð með skammtinum 50 mg/m<sup>2</sup> á 4 vikna fresti, eins lengi og sjúkdómnum er haldið niðri og sjúklingurinn þolir meðferðina.

### Mergæxli

Caelyx pegylated liposomal er gefið sem 30 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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 er gefið í bláæð 20 mg/m<sup>2</sup> 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 þrjá 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 (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE)), munnbólgu eða eituráhrifum á blóðmynd, má minnka skammtinn eða gera hlé á meðferð. Leiðbeiningar varðandi aðlögun skammtsins 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 á eftir töflu 4.

**Tafla 1. Handa-fótaheilkenni**

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

|   |                          |                          |   |
|---|--------------------------|--------------------------|---|
| <b>Stig 2</b><br>(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) | <b>Beðið í aðra viku</b> | <b>Beðið í aðra viku</b> | <b>Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti</b> |
| <b>Stig 3</b><br>(blöðrur, sáramyndun eða bólga sem hindrar gang eða eðlileg dagleg störf; getur ekki klæðst venjulegum fötum)                                | <b>Beðið í aðra viku</b> | <b>Beðið í aðra viku</b> | <b>Meðferð stöðvuð</b>                                    |
| <b>Stig 4</b><br>(dreifð eða staðbundin útbrot sem hafa leitt til sýkingar eða sjúkl. er rúmfastur eða á sjúkrahúsi)  | <b>Beðið í aðra viku</b> | <b>Beðið í aðra viku</b> | <b>Meðferð stöðvuð</b>                                    |

**Tafla 2. Munnbólga**

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

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

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

|               |               |                   |   |
|---------------|---------------|-------------------|---|
| <b>Stig 3</b> | 500 - < 1.000 | 25.000 - < 50.000 | Beðið þar til ANC er $\geq 1.500$ og blóðflögur $\geq 75.000$ ; sami skammtur gefinn áfram  |
| <b>Stig 4</b> | < 500         | < 25.000          | Beðið þar til ANC er $\geq 1.500$ og blóðflögur $\geq 75.000$ ; skammtur minnkaður um 25% eða haldið áfram með sama skammti 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:<br>Blóðflögufjöldi $< 25.000/\text{mm}^3$<br>Blóðrauði $< 8 \text{ g/dl}$<br>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 eitúráhrif sem varða 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 skammtaáðlaganir.   | Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib.   |

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

Hjá sjúklingum með alnæmistengt KS, sem fá meðferð með Caelyx pegylated liposomal, geta eitúráhrif á blóðmynd kallað á skammtaminnkun eða frestun eða seinkun meðferðar. Fresta skal meðferð með Caelyx pegylated liposomal tímabundið hjá sjúklingum þegar heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) er  $< 1.000/\text{mm}^3$  og/eða blóðflögufjöldi  $< 50.000/\text{mm}^3$ . Gefa má kyningavaxtarþátt (G-CSF eða GM-CSF) sem samhliðameðferð til að viðhalda fjölda blóðkorna þegar ANC er  $< 1.000/\text{mm}^3$  í næstu meðferðarlotum.

#### Skert lifrarstarfsemi

Lyfjáhvörf 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 eggjastokkum 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 lifrarensíma, 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 lifrarensíma 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-sarkmeín 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 ördreiflu. Mælt er með að Caelyx pegylated liposomal innrennisslangan 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 innrennisslöngu 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%) innrennisslausn.

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

#### Briðstakrabbamein/eggjastokkrabbamein/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 innrennislisaðferðinni 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 heildarinnrennlistíminn sé 90 mínútur.

#### Sjúklingar með alnæmistengt Kaposi-sarkmeín

Skammturinn af Caelyx pegylated liposomal er þynntur í 250 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennisslausn 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-útlögum 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<sup>2</sup> 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 (cardiomyopathia), 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 efnunum, 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<sup>2</sup>, 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 ( $50 \text{ mg/m}^2$ ), hefur svipuð öryggismörk varðandi hjartastarfsemi og skammtaáætlunin  $20 \text{ mg/m}^2$  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 lykilorannsókn á sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum, sem voru meðhöndlaðir með skammtinum  $50 \text{ mg/m}^2$ , 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 tópótecan 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 tópótecan. 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-sarkmein (sjá kafla 4.8). Vegna hættu á beinmergsbælingu skal gera blóðkornatölu 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 samanburðarrannsóknum á sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein, 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 lækningar verða að hafa þetta í huga og gera viðeigandi ráðstafanir.

### Afleidd illkynja blóðmein

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

### 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  $720 \text{ mg/m}^2$ . 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 bráðaofnæmislíkum viðbrögðum, sem einkenndust af, astma, andlitsroða, útbrotum með ofsakláða, brjóstverk, hita, háþrýstingi, hraðtakti, kláða, aukinni svitamyndun, mæði, andlitsbjúg, hrolli, bakverk, þungslum fyrir brjósti 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. 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  $1 \text{ mg/mínútu}$  (sjá kafla 4.2).



### Handa-fótaheilkenni

Handa-fótaheilkenni (palmar plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPE)) einkennist af sársaukafullum, dröfnóttum, rauðum húðútbrotum. Hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni koma þau venjulega fram eftir tvær til þrjár meðferðarlotur. Bati verður yfirleitt á 1-2 vikum og í sumum tilfellum getur tekið allt að 4 vikur eða lengur að ná algjörum bata. Pýridoxín í skömmtum 50-150 mg á dag og barksterar hafa verið notaðir fyrirbyggjandi og til meðferðar á handa-fótaheilkenni, þó að þessar meðferðir hafi ekki verið metnar í 3. stigs rannsóknum. Aðrar aðgerðir til að koma í veg fyrir og meðhöndla handa-fótaheilkenni fela í sér að halda höndum og fótum köldum, með köldu vatni (láta liggja í bleyti, böð eða sund), forðast óhóflegan hita/heitt vatn og hafa hendur og fætur frjálssa (engir sokkar, hanskar eða skór sem eru þröngir). Handa-fótaheilkenni virðist aðallega vera tengt skammtaáætlun og er hægt að draga úr því með því að lengja bilið á milli skammta um 1-2 vikur (sjá kafla 4.2). Þó getur þessi aukaverkun verið veruleg og lamandi hjá sumum sjúklingum og getur orðið til þess að hætta þurfi meðferð (sjá kafla 4.8).

### Millivefslungnasjúkdómur

Millivefslungnasjúkdómur (interstitial lung disease, ILD), sem getur byrjað skyndilega, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá doxórubicín á pegýleruðu lípósóm formi, þar með talið tilvik sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingar finna fyrir versnun einkenna frá öndunarferum, svo sem mæði, þurrum hósta og hita, skal gera hlé á gjöf Caelyx pegylated liposomal og meta sjúklinginn tafarlaust. Ef millivefslungnasjúkdómur er staðfestur skal hætta gjöf Caelyx pegylated liposomal og veita sjúklingi viðeigandi meðferð.

### Utanæðaleki

Þó örsjaldan hafi verið greint frá staðbundnu drepi eftir utanæðaleka, er Caelyx pegylated liposomal talið vera ertandi. Dýrarannsóknir benda til þess að gjöf doxórubicín hýdróklóríðs í lípósóm samsetningu minnki líkur á skaða af völdum utanæðaleka. Ef einhver teikn eða einkenni um leka úr æð koma fram (t.d. sviði, roði) skal tafarlaust stöðva innrennslið og byrja aftur í annarri bláæð. Það getur verið gagnlegt að setja ísbakstur yfir svæðið þar sem utanæðalekinn varð í u.þ.b. 30 mínútur til að draga úr staðbundnum aukaverkunum. Caelyx pegylated liposomal má ekki gefa í vöðva eða undir húð.

### 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.

### Hjálparefni

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

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 2. 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 brjóstagjöf

### 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/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Vegna hugsanlegra eiturverkana doxórubicín hýdróklóríðs á erfðafni (sjá kafla 5.3) skulu konur á barneignaraldri nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Caelyx pegylated liposomal stendur og í 8 mánuði eftir að henni lýkur.

Körlum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og að geta ekki börn meðan þeir fá meðferð með Caelyx pegylated liposomal og í 6 mánuði eftir að henni lýkur.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Caelyx pegylated liposomal skilst út í brjóstamjólki. Þar sem mörg lyf, þar á meðal antracyklín, skiljast út í brjóstamjólki og vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum fyrir brjóstmylking eiga mæður að hætta brjóstagjöf 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

Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 20\%$ ) voru daufkyrningafæð, ógleði, hvítfrumnafæð, blóðleysi og þreyta.

Alvarlegar aukaverkanir (3/4. stigs aukaverkanir sem komu fyrir hjá  $\geq 2\%$  sjúklinga) voru daufkyrningafæð, handa-fótaheilkenni, hvítfrumnafæð, eitelfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, munnbólga, þreyta, niðurgangur, uppköst, ógleði, hiti, mæði og lungnabólga. Alvarlegar aukaverkanir sem sjaldnar var tilkynnt um voru lungnabólga af völdum Pneumocystis jirovecii, kviðverkur, cytomegaloveirusýking þ.m.t. æðu- og sjónubólga af völdum cytomegaloveiru, þröttleysi, hjartastopp, hjartabilun, blóðfylluhjartabilun, lungnablóðrek, bláæðabólga með segamyndun, segamyndun í bláæðum, bráðaofnæmiskast, ofnæmislíkt lost, húðþekjudrepslos og Stevens-Johnson heilkenni.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 5 eru teknar saman aukaverkanirnar sem komu fram hjá 4.231 sjúklingi sem fékk Caelyx pegylated liposomal sem meðferð við brjóstakrabbameini, krabbameini í eggjastokkum, mergæxli og alnæmistengdu Kaposi-sarkmeini. Aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu eru einnig taldar með og merktar með „<sup>b</sup>“. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks, þar sem við á, eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 5: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með Caelyx pegylated liposomal**

| Líffæraflokkur | Tíðni (öll stig) | Aukaverkun |
|----------------|------------------|------------|
|----------------|------------------|------------|

|  |                          |   |
|--|--------------------------|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra                           | Algengar                 | Sýklasótt   |
|  |                          | Lungnabólga   |
|  |                          | Lungnabólga af völdum <i>Pneumocystis jirovecii</i>                       |
|  |                          | Cytomegaloveirusýking þ.m.t. æðu- og sjónubólga af völdum cytomegaloveiru |
|  |                          | Sýking af völdum <i>Mycobacterium avium</i> complex                       |
|  |                          | Hvítsveppasýking  |
|  |                          | Ristill (herpes zoster)   |
|  |                          | Þvagfærasýking  |
|  |                          | Sýking  |
|  |                          | Sýking í efri hluta öndunarfæra   |
|  |                          | Hvítsveppasýking í munni  |
|  |                          | Hárslíðursbólga   |
|  |                          | Kokbólga  |
|  |                          | Neskoksbólga  |
|  |                          | Sjaldgæfar  |
| Mjög sjaldgæfar  | Sveppasýking             |   |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ) | Tíðni ekki þekkt         | Brátt mergfrumuhvítblæði <sup>b</sup>                                     |
|  |                          | Mergrangvaxtarheilkenni <sup>b</sup>                                      |
|  |                          | Æxli í munni <sup>b</sup>   |
| Blóð og eitlar   | Mjög algengar            | Hvítfrumnafæð   |
|  |                          | Daufkyrningafæð   |
|  |                          | Eitilfrumnafæð  |
|  |                          | Blóðleysi (þ.m.t. fólkorna)   |
|  | Algengar                 | Blóðflagnafæð   |
|  | Daufkyrningafæð með hita |   |
|  | Sjaldgæfar               | Blóðfrumnafæð   |
| Blóðflagnafjölgun  |                          |   |
| Mjög sjaldgæfar  | Beinmergsbilun           |   |
| Ónæmiskerfi  | Sjaldgæfar               | Ofnæmi  |
|  |                          | Bráðaofnæmiskast  |
| Efnaskipti og næring   | Mjög algengar            | Minnkuð matarlyst   |
|  | Algengar                 | Kröm  |
|  |                          | Vessaþurrð  |
|  |                          | Blóðkalíumlækkun  |
|  |                          | Blóðnatríumlækkun   |
|  |                          | Blóðkalsíumlækkun   |
|  | Sjaldgæfar               | Blóðkalíumhækkun  |
|  |                          | Blóðmagnesíumlækkun   |
|  | Geðræn vandamál          | Algengar  |
| Kvíði  |                          |   |
| Þunglyndi  |                          |   |
| Svefnleysi   |                          |   |
| Taugakerfi   | Algengar                 | Úttaugakvilli   |
|  |                          | Útlægur skyntaugakvilli   |
|  |                          | Taugaverkur   |
|  |                          | Náladofi  |

|   |                  |   |
|---|------------------|---|
|   |                  | Tilfinningardoði húðar                                  |
|   |                  | Bragðskynstruflun                                       |
|   |                  | Höfuðverkur   |
|   |                  | Svefnhöfgi  |
|   |                  | Sundl   |
|   | Sjaldgæfar       | Fjöлтаugakvilli   |
|   |                  | Krampi  |
|   |                  | Yfirlið   |
|   |                  | Tilfinningatruflun                                      |
|   |                  | Svefnþrungi   |
| Augu                                    | Algengar         | Tárubólga   |
|   | Sjaldgæfar       | Þokusýn   |
|   |                  | Aukin táraseyting                                       |
|   | Mjög sjaldgæfar  | Sjónubólga  |
| Hjarta <sup>a</sup>                     | Algengar         | Hraðtaktur  |
|   | Sjaldgæfar       | Hjartsláttarónot  |
|   |                  | Hjartastopp   |
|   |                  | Hjartabilun   |
|   |                  | Blóðfylluhjartabilun                                    |
|   |                  | Hjartavöðvakvilli                                       |
|   |                  | Eituráhrif á hjarta                                     |
|   | Mjög sjaldgæfar  | Sleglatakttruflun                                       |
|   |                  | Hægra greinrof  |
|   |                  | Leiðsluröskun   |
|   |                  | Gáttasleglarof  |
|   |                  | Blámi   |
| Æðar                                    | Algengar         | Háþrýstingur  |
|   |                  | Lágþrýstingur   |
|   |                  | Andlitsroði   |
|   | Sjaldgæfar       | Lungnablóðrek   |
|   |                  | Drep á innrennslisstað (þ.m.t. mjúkvefsðrep og húðdrep) |
|   |                  | Bláæðabólga   |
|   |                  | Réttstöðulágþrýstingur                                  |
|   | Mjög sjaldgæfar  | Segabláæðabólga   |
|   |                  | Segamyndun í bláæðum                                    |
|   |                  | Æðavíkkun   |
| Öndunarfæri,<br>brjósthol og<br>miðmæti | Algengar         | Mæði  |
|   |                  | Áreynslumæði  |
|   |                  | Blóðnasir   |
|   |                  | Hósti   |
|   | Sjaldgæfar       | Astmi   |
|   |                  | Óþægindi fyrir brjósti                                  |
|   | Mjög sjaldgæfar  | Þrengsli í hálsi  |
|   | Tíðni ekki þekkt | Millivefslungnasjúkdómur                                |
| Meltingarfæri                           | Mjög algengar    | Munnbólga   |
|   |                  | Ógleði  |
|   |                  | Uppköst   |
|   |                  | Niðurgangur   |
|   |                  | Hægðatregða   |
|   | Algengar         | Magabólga   |
|   |                  | Sáramyndandi munnbólga                                  |
|   |                  | Munnangur   |
|   |                  | Meltingartruflanir                                      |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   |   | Kyngingartregða                             |
|   |   | Vélindabólga                                |
|   |   | Kviðverkur                                  |
|   |   | Verkur í efri hluta kviðs                   |
|   |   | Verkur í munni                              |
|   |   | Munnþurrkur                                 |
|   | Sjaldgæfar                              | Uppþemba                                    |
|   |   | Tannholdsbólga                              |
|   | Mjög sjaldgæfar                         | Tungubólga                                  |
|   |   | Sár á vörum                                 |
| Húð og undirhúð                                   | Mjög algengar                           | Handa-fótaheilkenni <sup>a</sup>            |
|   |   | Útbrot (þ.m.t. roðapöt, dröfnuörðu og örðu) |
|   |   | Hármissir                                   |
|   | Algengar                                | Húðflögnun                                  |
|   |   | Blöðrur                                     |
|   |   | Húðþurrkur                                  |
|   |   | Roðapöt                                     |
|   |   | Kláði                                       |
|   |   | Aukin svitamyndun                           |
|   |   | Oflitun húðar                               |
|   | Sjaldgæfar                              | Húðbólga                                    |
|   |   | Skinnflagningsbólga                         |
|   |   | Þrymlabólur                                 |
|   |   | Sár á húð                                   |
|   |   | Ofnæmishúðbólga                             |
|   |   | Ofsakláði                                   |
|   |   | Óeðlilegur húðlitur                         |
|   |   | Depilblæðingar                              |
|   |   | Röskun á húðlitun                           |
|   |   | Naglaröskun                                 |
|   |   | Mjög sjaldgæfar                             |
|   | Regnbogaröðapöt                         |   |
|   | Húðbólga með blöðrum                    |   |
|   | Hornlagsskæningur (lichenoid keratosis) |   |
|   | Tíðni ekki þekkt                        | Stevens-Johnson heilkenni <sup>b</sup>      |
|   | Stoðkerfi og bandvefur                  | Mjög algengar                               |
| Algengar  |   |   |
| Sjaldgæfar  |   | Vöðvakrampar                                |
|   |   | Vöðvaverkir                                 |
|   | Liðverkir                               |   |
|   | Beinverkir                              |   |
| Nýru og þvaggfæri                                 | Algengar                                | Þvaglátstregða                              |
| Æxlunarfæri og brjóst                             | Sjaldgæfar                              | Verkur í brjóstum                           |
|   | Mjög sjaldgæfar                         | Sýking í leggöngum                          |
|   |   | Roðapöt á pung                              |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Mjög algengar                           | Hiti  |
|   |   | Þreyta                                      |
|   | Algengar                                | Innrennslistengd viðbrögð                   |
|   |   | Verkur                                      |
|   |   | Brjóstverkur                                |
|   | Flensulík veikindi                      |   |

|  |                 |  |
|--|-----------------|--|
|  |                 | Hrollur  |
|  |                 | Slímhúðarbólga   |
|  |                 | Þróttleysi   |
|  |                 | Lasleiki   |
|  |                 | Bjúgur   |
|  |                 | Bjúgur í útlimum   |
|  | Sjaldgæfar      | Útanæðaleki á íkomustað  |
|  |                 | Viðbrögð á stungustað  |
|  |                 | Andlitsbjúgur  |
|  |                 | Ofhiti   |
|  | Mjög sjaldgæfar | Slímukvilli  |
| Rannsóknaniðurstöður                       | Algengar        | Þyngdartap   |
|  | Sjaldgæfar      | Minnkað útfallsbrot  |
|  | Mjög sjaldgæfar | Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (þ.m.t. aukinn gallrauði í blóði, aukinn alanínámínótransferasi og aukinn aspartatamínótransferasi) |
|  |                 | Aukið kreatínín í blóði  |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar | Sjaldgæfar      | Endurkoma geislaáhrifa (radiation recall phenomenon) <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup> Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“

<sup>b</sup> Aukaverkanir eftir markaðssetningu

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Handa-fótaheilkenni

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá í klínískum rannsóknum á brjóstum/eggjastokkum var handa-fótaheilkenni. Heildartíðni tilkynninga um handa-fótaheilkenni var 41,3% í klínískum rannsóknum á eggjastokkum og 51,1% í klínískum rannsóknum á brjóstum. Áhrifin voru yfirleitt væg en greint var frá alvarlegum (3. stigs) tilfellum hjá 16,3% og 19,6% sjúklinga. Tíðni lífshættulegra (4. stigs) tilfella sem greint var frá var < 1%. Handa-fótaheilkenni leiddi sjaldan til þess að stöðva þyrfti meðferðina varanlega (1,9% og 10,8%). 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 neinu tilfelli 4. stigs handa-fótaheilkennis. Tíðni handa-fótaheilkennis var töluvert lægri hjá sjúklingum með alnæmistengt KS (1,3% fyrir öll stig, 0,4% fyrir 3. stigs handa-fótaheilkenni, enginn með 4. stigs handa-fótaheilkenni). Sjá kafla 4.4.

#### Tækifærissýkingar

Aukaverkanir tengdar öndunarfarum 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 hvítveppasýking, cytomegaloveirusýking, áblástur, Pneumocystis jirovecii lungnabólga og mycobacterium avium complex.

#### Eituráhrif á hjarta

Vart hefur orðið aukinnar tíðni hjartabilunar í tengslum við meðferð með doxórubicíni við lífstíðar heildarskammt > 450 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> af Caelyx pegylated liposomal, gáfu enga vísbendingu um hjartavöðvasjúkdóm sem orsakast af antracýclíni. Ráðlagður skammtur af Caelyx pegylated liposomal fyrir sjúklinga með alnæmistengt-KS er 20 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup>), 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 antracyklíni 509 mg/m<sup>2</sup>-1.680 mg/m<sup>2</sup>. 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 3. 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<sup>2</sup>/ á 4 vikna fresti á móti 48 einstaklingum sem meðhöndlaðir voru með doxórubicín í skammtinum 60 mg/m<sup>2</sup>/ 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/m<sup>2</sup>/meðferðarlotu með uppsöfnuðum lífstíðar skammti af antracyklíni 1.532 mg/m<sup>2</sup>, var tíðni klínískt greinilegrar hjartabilunar lág. Af þeim 418 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>) að hætta í meðferð vegna klínískra einkenna hjartabilunar.

#### Endurkoma geislaáhrifa

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

#### 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

Virka efnið í Caelyx pegylated liposomal er doxórubicín hýdróklóríð sem er frumuskemmandi antracyklín sýklalyf fengið úr *Streptomyces peuceletius* 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 3. 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/m<sup>2</sup> komu engar aukaverkanir fram á hjarta með Caelyx pegylated liposomal.

3. 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 3. 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 mánuður) 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 fjöllíðunnar metóxyþólýetýlen glýkólín (MPEG). Þessir beinu MPEG hópar vísa út frá lípósóm yfirborðinu og



mynda varnarhjúp sem minnkar samband milli tveggjalaga fituhimunnar 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 hýdróklóríð 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 ( $10 \text{ mg/m}^2$ - $20 \text{ mg/m}^2$ ). Caelyx pegylated liposomal sýndi lyfjahvörf, sem voru ekki línuleg, í skammtinum yfir  $10 \text{ mg/m}^2$ - $60 \text{ mg/m}^2$ . Venjulegt doxórubicín hýdróklóríð hefur mikla vefjadreifingu (dreifingarrúmmál: 700 til  $1.100 \text{ l/m}^2$ ) og hraða úthreinsun ( $24$  til  $73 \text{ l/klst./m}^2$ ). 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 plasmabætti 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  $10 \text{ mg/m}^2$  til  $60 \text{ mg/m}^2$  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  $1,93 \text{ l/m}^2$  (á bilinu  $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$ ) nokkurn veginn plasmarúmmálið. Greinanlegur helmingunartími var á bilinu  $24$ - $231 \text{ klst.}$  með miðgildið  $73,9 \text{ klst.}$

#### Sjúklingar með brjóstakrabbamein

Lyfjahvörf Caelyx pegylated liposomal sem voru metin hjá 18 sjúklingum með brjóstakrabbamein voru svipuð og lyfjahvörf sem metin voru hjá 120 sjúklingum með mismunandi krabbamein. Meðalúthreinsun var  $0,016 \text{ l/klst./m}^2$  (á bilinu  $0,008$  til  $0,027 \text{ l/klst./m}^2$ ) og meðaldreifingarrúmmál var  $1,46 \text{ l/m}^2$  (á bilinu  $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$ ). Meðalgildi greinanlegs helmingunartíma var  $71,5 \text{ klst.}$  (á bilinu  $45,2$ - $98,5 \text{ klst.}$ ).

#### Sjúklingar með krabbamein í eggjastokkum

Lyfjahvörf Caelyx pegylated liposomal, sem voru metin hjá 11 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum, voru svipuð og lyfjahvörf sem metin voru hjá 120 sjúklingum með mismunandi krabbamein. Meðalúthreinsun var  $0,021 \text{ l/klst./m}^2$  (á bilinu  $0,009$ - $0,041 \text{ l/klst./m}^2$ ), meðaldreifingarrúmmál var  $1,95 \text{ l/m}^2$  (á bilinu  $1,67$ - $2,40 \text{ l/m}^2$ ). Meðalhelmingunartími var  $75 \text{ klst.}$  (á bilinu  $36,1$ - $125 \text{ klst.}$ ).

#### Sjúklingar með alnæmistengt Kaposi-sarkmeín

Lyfjahvörf Caelyx pegylated liposomal í plasma voru metin hjá 23 sjúklingum með Kaposi-sarkmeín (KS) sem fengið höfðu staka skammta af  $20 \text{ mg/m}^2$  gefnir sem innrennsli í 30 mínútur. Sjá má lyfjahvarfabreyturnar fyrir Caelyx pegylated liposomal (aðallega pegýleruð lípósóm samsetning af doxórubicín hýdróklóríði og lítið magn af óhjúpudu doxórubicín hýdróklóríði) sem komu fram eftir skammtinn  $20 \text{ mg/m}^2$  eins og tafla 6 gefur til kynna.

**Tafla 6. Lyfjahvarfabreytur hjá sjúklingum með alnæmistengt-KS meðhöndluðum með Caelyx pegylated liposomal**

|   | Meðaltal ± staðalskekka     |
|---|-----------------------------|
| Mælibreyta                                      | 20 mg/m <sup>2</sup> (n=23) |
| Hámarksþéttni í plasma* (míkróg/ml)             | 8,34 ± 0,49                 |
| Útskilnaður úr plasma (l/klst./m <sup>2</sup> ) | 0,041 ± 0,004               |
| Dreifingarrúmmál (l/m <sup>2</sup> )            | 2,72 ± 0,120                |
| AUC (míkróg/ml·klst.)                           | 590 ± 58,7                  |
| λ <sub>1</sub> helmingunartími (klst.)          | 5,2 ± 1,4                   |
| λ <sub>2</sub> 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 innrennslis með venjulegu doxórubicín hýdróklóríði. Varðandi Caelyx pegylated liposomal þá leiðir hjúpun doxórubicín hýdróklóríðs í pegýleruðum lípósómum til mismunandi öflugra áhrifa samkvæmt eftirfarandi:

#### Eituráhrif á hjarta

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

#### Eituráhrif á húð

Í rannsóknum gerðum á rottum og hundum eftir endurtekna gjöf Caelyx pegylated liposomal komu fram alvarlegar húðbólgur og sáramyndanir eftir klíniska 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 innrennslis í bláæð (sjá kafla 4.8).

#### Bráðaofnæmislík svörun

Í fjölskammta rannsóknum á eituráhrif hjá hundum kom fram, eftir gjöf pegýleraðra lípósóma (lyfleysa), bráð svörun sem einkenndist af lágum blóðþrýstingi, fölri slímhúð, auknu munnvatnsrennslis, 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 andhistamínnum. 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 músunum 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 hrönnunarbreytingar 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**

$\alpha$ -(2-[1,2-tvístearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- $\omega$ -metoxýpólý(oxýetýlen)-40 natriúmsalt (MPEG-DSPE)

að fullu hýdrógenerað soja fosfatidýlkólín (HSPC)

kólesteról

ammoníumsúlfat

súkrósi

histidín

vatn fyrir stungulyf

saltsýra (til að stilla pH)

natriúmhydroxíð (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.

Geymsluskiyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

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

Caelyx pegylated liposomal er fánlegt 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 ördreifna 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 glúkósi 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 innrennslisslangan sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%). Gefa má innrennslíð í útbláæð. Ekki nota innfellda síu.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **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 innrennslispykkni, lausn doxorubicin. hydrochlorid.

### 2. VIRK(T) EFNI

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

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- $\omega$ -metoxýpólý(oxýetýlen)-40 natríumsalt, að fullu hýdrógenerað soja fosfatidýlkólín, kólesteról, ammoníum súlfat, 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**

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

**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**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni 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 innrennslispykkni, lausn doxorubicin. hydrochlorid.

### 2. VIRK(T) EFNI

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

### 3. HJÁLPAEFNI

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

### 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**

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

**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**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**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 lípósóm, 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 fjarlæggt;
- ef þú tekur eftir sárum, mislitun eða óþægindum í munni.

Tilvik millivefslungnasjúkdóms hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fá doxórubicín á pegýleruðu lípósóm formi, þar á meðal tilvik sem leiddu til dauða. Einkenni millivefslungnasjúkdóms eru hósti og mæði, stundum ásamt hita, sem er ekki af völdum líkamlegrar áreynslu. Ef þú tekur eftir einkennum sem gætu verið merki um millivefslungnasjúkdóm skaltu leita læknaaðstoðar tafarlaust.

### **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 annari 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 verða að forðast þungun og nota getnaðarvörn meðan þær taka Caelyx pegylated liposomal og í átta mánuði eftir að meðferð með Caelyx pegylated liposomal lýkur.

Karlar verða að nota getnaðarvörn meðan þeir taka Caelyx pegylated liposomal og í sex mánuði eftir að meðferð með Caelyx pegylated liposomal lýkur, til að koma í veg fyrir þungun maka þeirra.

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 brjóstamjólki.

### **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:

- veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér þrota í andliti, vörum, munni, tungu, eða hálsi, erfiðleika við að kyngja eða anda, útbrot með kláða (ofsakláði)
- bólga og þrenging í öndunarvegi lungnanna, sem veldur hósta, hvæsandi öndun og mæði (astma)
- andlitsroði, aukin svitamyndun, hrollur eða hiti
- verkur eða óþægindi fyrir brjósti
- bakverkur
- hár eða lágur blóðþrýstingur
- hraður hjartsláttur
- flog (flogakrampi)

Það getur komið fyrir að innrennslisvökvinn leki úr æð og inn í vefi undir húð. Ef sviði eða særindi koma fram meðan á innrennsli Caelyx pegylated liposomal stendur, skal strax gera lækni viðvart.

Hafið strax samband við lækni ef einhver af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum kemur fram:

- þú færð hita, finnur fyrir þreytu eða ef þú ert með merki um marbletti eða blæðingar (mjög algengt)
- roði, þroti, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum eða fótum (handa-fótaheilkenni). Þessar aukaverkanir eru mjög algengar 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 fyrir neðan um hvernig koma má í veg fyrir handa-fótaheilkenni)
- sár í munni, verulegur niðurgangur eða uppköst eða ógleði (mjög algengt)
- sýkingar (algengt), meðal annars sýking í lungum (lungnabólga) eða sýkingar sem geta haft áhrif á sjónina
- mæði (algengt)
- mikill magaverkur (algengt)
- mikill slappleiki (algengt)

- veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér þrota í andliti, vörum, munni, tungu, eða hálsi, erfiðleika við að kyngja eða anda, útbrot með kláða (ofsakláði) (sjaldgæft)
- hjartastopp, hjartabilun, þar sem hjartað dælir ekki nógu blóði til líkamans, sem veldur mæði og getur leitt til þrota í fótleggjum (sjaldgæft)
- blóðtappi sem færast til lungna, sem veldur brjóstverk og mæði (sjaldgæft)
- þroti, hiti eða eymsli í mjúkvefjum fótleggja, stundum ásamt verk, sem versnar við stöðu eða göngu (mjög sjaldgæft)
- alvarleg eða lífshættuleg útbrot með blöðrum og flögnun húðar, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (Stevens-Johnson heilkenni) eða á mest öllum líkamanum (húðþekjudrepslos) (mjög sjaldgæft)

### Aðrar aukaverkanir

Á milli innrennslisskammta getur eftirfarandi komið fyrir:

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

- fækkun hvítra blóðkorna sem getur aukið hættuna á sýkingum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur lítið magn hvítra blóðkorna valdið alvarlegum sýkingum. Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) getur valdið þreytu, og fækkun blóðflagna í blóði getur aukið hættuna á blæðingum. Hugsanlegar breytingar á blóðfrumum eru ástæðan fyrir nauðsyn reglulegra blóðmælinga.
- minnkuð matarlyst
- hægðatregða
- húðútbrot, meðal annars roði í húð, ofnæmishúðútbrot, rauð eða upphleypt húðútbrot
- hárlós
- verkir, meðal annars í vöðvum og brjóstvöðva, liðum, handlegg eða fótlegg
- mikil þreyta

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

- sýkingar, meðal annars alvarleg sýking í öllum líkamanum (sýklasótt), sýkingar í lungum, herpes zoster veirusýkingar (ristill), ákveðin bakteríusýking (mycobacterium avium complex sýking), þvagfærasýking, sveppasýkingar (meðal annars hvítsveppasýking og þruska í munni), sýking í hárrótum, sýking eða erting í hálsi, sýking í nefi, kinn- og ennisholum eða hálsi (kvef)
- lítill fjöldi ákveðinna hvítra blóðkorna (daufkyrninga) ásamt hita
- mikið þyngdartap og vöðvarýrnun, vökvaskortur í líkamanum (vessaþurrð), lág gildi kalíums, natríums eða kalsíums í blóði
- finna fyrir ringlun, finna fyrir kvíða, þunglyndi, svefnerfiðleikar
- taugaskemmdir sem geta valdið stingjum, doða, verk eða minnkuðu sársaukaskyni, taugaverk, óeðlilegri tilfinningu í húð (t.d. tilfinning að eitthvað stingi eða skríði), minnkaðri tilfinningu eða næmi, sérstaklega í húð
- breytt bragðskyn, höfuðverkur, mikil þreyta ásamt orkuleysi, sundl
- bólgin augu (tárubólga)
- hraður hjartsláttur
- hár eða lágur blóðþrýstingur, andlitsroði
- mæði sem getur komið fram við líkamlega áreynslu, blóðnasir, hósti
- bólgin slímhúð í maga eða vélinda, munnangur (sár í munni), meltingartruflanir, kyngingarerfiðleikar, verkur í munni, munnþurrkur
- húðvandamál, meðal annars flagnandi eða þurr húð, roði í húð, blaðra eða sár á húð, kláði, dökkir húðflekkir
- mikil svitamyndum
- vöðvakrampar eða -eymsli
- verkir, meðal annars í vöðvum, beinum eða baki
- verkur við þvaglát
- ofnæmisviðbrögð við innrennsli lyfsins, flensulík veikindi, hrollur, bólga í slímhúð í holrúmum og göngum í líkamanum, eins og nefi, munni eða barka, máttleysi, almenn vanlíðan, þroti vegna uppsöfnunar vökva í líkamanum, þroti í höndum, ökklum og fótum
- þyngdartap

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)

- herpes simplex veirusýking (áblástur eða kynfæraáblástur), sveppasýking
- lítill fjöldi allra gerða blóðfruma, aukinn fjöldi blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna)
- ofnæmisviðbrögð
- hátt gildi kalíums í blóð, lágt gildi magnesíums í blóði
- taugaskemmdir sem hafa áhrif á meira en eitt svæði líkamans
- flog (flogakrampi), yfirlíð
- óþægileg eða sársaukafull tilfinning, sérstaklega við snertingu, syfja
- þokusýn, tárivot augu
- tilfinning fyrir hröðum eða óreglulegum hjartslætti (hjartsláttarónot), hjartavöðvasjúkdómur, hjartaskemmd
- vefjaskemmd (drep) á stungustað, bólgnar æðar sem valda þrota og verk, sundl þegar sest eða staðið er upp
- óþægindi fyrir brjósti
- vindgangur, tannholdsbólga
- húðvandamál eða húðútbrot, meðal annars flagnandi húð eða húð sem losnar frá, ofnæmishúðútbrot, sár eða ofsakláðaútbrot á húð, mislitun húðar, breyting á eðlilegum lit (litarefni) húðar, litlir rauðir eða fjólubláir blettir vegna blæðinga undir húð, naglavandamál, þrymlabólur
- vöðvamáttleysi
- verkur í brjóstum
- erting eða verkur á stungustað
- þroti í andliti, hár líkamshiti
- einkenni (eins og bólga, roði eða verkur) koma til baka á hluta líkamans sem var áður meðhöndlaður með geislameðferð eða varð áður fyrir skemmdum vegna gjafar krabbameinslyfs í æð

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

- sýking sem kemur fram hjá fólki með veikt ónæmiskerfi
- lítill fjöldi blóðfruma myndast í beinmerg
- bólga í sjónhimnu, sem getur valdið breytingum á sjón eða blindu
- óeðlilegur hjartsláttur, óeðlilegt hjartalínurit og mögulega hægur hjartsláttur, hjartavandamál sem hafa áhrif á hjartsláttinn og taktinn, blámi í húð og slímhúð vegna lítills súrefnis í blóði
- víkkun blóðæða
- herpingur í hálsi
- sár og bólgin tunga, sár á vör
- húðútbrot með vökvafylltum blöðrum
- leggangasýking, roði á pung
- vandamál tengd slímhúð í holrúmum og göngum í líkamanum, eins og nefi, munni eða barka
- óeðlilegar niðurstöður lifrablóðprófa, hækkuð gildi „kreatíníns“ í blóði

### **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- krabbamein í blóði sem þróast hratt og hefur áhrif á blóðfrumur (brátt mergfrumuhvítblæði), beinmergssjúkdómur sem hefur áhrif á blóðfrumur (mergrangvaxtarheilkenni), krabbamein í munni eða vör
- hósti og mæði, hugsanlega ásamt hita, sem ekki kemur í kjölfar líkamlegrar áreynslu (millivefslungnasjúkdómur)

### **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  $\alpha$ -(2-[1,2-tvístearóýl-*sn*-glýceró(3)fosfooxý]ethylcarbamoýl)- $\omega$ -metoxýpólý(oxýetýlen)-40 natriúmsalt (MPEG-DSPE), að fullu hýdrógenerað soja fosfatidýlkólín (HSPC), kólesteról, ammoníum sulfat, súkrósa, histidín, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla pH) og natriúmhydroxíð (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

Caelyx pegylated liposomal 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**  
Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Hollandi

**Framleiðandi**  
Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

**Baxter Oncology GmbH**  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Þýskaland

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

**België/Belgique/Belgien**  
Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

**Lietuva**  
UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

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

**Magyarország**  
Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

**Danmark**  
Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

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

**Deutschland**  
Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

**Nederland**  
Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

**Eesti**  
OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120

**Norge**  
Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

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

**Österreich**  
Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

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

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

**France**

Baxter SAS  
Tél: +33 1 34 61 50 50

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**Portugal**

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

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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 ördreifa 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 líkamsyfyrborð 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 innrennslitengdum aukaverkunum er byrjunarskammturinn ekki gefinn hraðar en 1 mg/mín. Ef ekki kemur til innrennslitengdra 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 innrennslitengdum aukaverkunum: 5% heildarskammtsins var gefinn hægt fyrstu 15 mínúturnar. Ef sjúklingur þoldi hann án aukaverkana var innrennslishraðinn 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 innrennslitengdar 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 glúkósi 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 innrennslisslangan sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%). Gefa má innrennslið í útbláæð. Ekki nota innfellda síu.



**VIÐAUKI IV**  
**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á**  
**SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir doxórubicín eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirbyggjandi gögnum um millivefslungnasjúkdóm í heimildum og tilkynningum, þ.m.t. nokkur tilfelli þar sem um var að ræða náin tengsl í tíma, telur PRAC að orsakasamhengi á milli doxórubicíns á pegýleruðu lípósóm formi og millivefslungnasjúkdóms sé að minnsta kosti hugsanlegur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda doxórubicín á pegýleruðu lípósóm formi til samræmis við það.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir doxórubicín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur doxórubicín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.