

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml Caelyx pegylated liposomal yra 2 mg pegiliuotos liposominės formos dokсорubicino hidrochlorido (*doxorubicini hydrochloridum*).

Liposominė Caelyx pegylated liposomal forma yra dokсорubicino hidrochloridas, esantis liposomose, kurių paviršius dengtas metoksilpolietileno glikoliu (MPEG). Šis procesas yra vadinamas pegiliacija ir apsaugo lipomas nuo atpažinimo mononukleininėje fagocitų sistemoje (MFS), kuri ilgina kraujo apytakos laiką.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sudėtyje yra visiškai hidrogenizuoto sojos fosfatidilcholino (iš sojų pupelių) – žr. 4.3 skyrių. Dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui

Suspensija yra sterili, puskaidrė ir raudona.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Caelyx pegylated liposomal vartojamas:

- Kaip monoterapinis preparatas pacientams, sergantiems krūties vėžiu su metastazėmis kituose organuose, esant padidėjusiai širdies sutrikimų rizikai.
- Progresuojančiai dauginai mielomai gydyti kartu su bortezomibu pacientams, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas ir kuriems jau buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.
- Gydyti įsisenėjusį kiaušidžių vėžį pacientams, kurioms nepadėjo pirminis chemoterapinis gydymas platina.
- Gydyti su AIDS susijusią Kapoši sarkomą (KS) pacientams, kurių nedidelis CD4 skaičius (< 200 CD4 limfocitų/mm³) ir išplitęs mukokutaninis arba visceralinis susirgimas. Caelyx pegylated liposomal gali būti vartojamas kaip pirminė sisteminė chemoterapija arba kaip antrinė chemoterapija AIDS - KS sergantiems pacientams, kurių liga progresavo arba kurie netoleravo ankstesnės sudėtinės sisteminės chemoterapijos, kurią sudarė bent du iš toliau išvardytų preparatų: vinca alkaloidas, bleomicinas ir standartinis dokсорubicinas (ar kitas antraciklinas).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Caelyx pegylated liposomal turėtų būti skiriamas tik prižiūrint kvalifikuotam onkologui, turinčiam patirtį gydyti citotoksinais preparatais.

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetinės savybės yra unikalios, todėl negalima jo vartoti pakaitomis su kitokiomis dokсорubicino hidrochlorido formomis.

Dozavimas

Krūties vėžys arba kiaušidžių vėžys

Caelyx pegylated liposomal skiriamas į veną po 50 mg/m² kūno paviršiaus ploto vieną kartą kas 4 savaites tol, kol liga neprogresuoja ir pacientė toleruoja gydymą.

Dauginė mieloma

4 trijų savaitių gydymo bortezomibu kurso dieną iš karto po bortezomibo infuzijos pabaigos per 1 valandą sulašinama 30 mg/m² kūno paviršiaus ploto Caelyx pegylated liposomal dozė. Bortezomibo gydymo kursas kartojamas kas tris savaites: 1, 4, 8 ir 11 dieną lašinama 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė. Dozė lašinama kartotinai tol, kol pacientas į gydymą reaguoja ir jį toleruoja. Jeigu medicininis požiūris būtina, 4 dieną abiejų vaistinių preparatų dozavimas gali būti atidėtas ne ilgesniam kaip 48 valandų laikotarpiui. Tarp bortezomibo dozių turi būti mažiausiai 72 valandų pertrauka.

Su AIDS susijusi KS

Caelyx pegylated liposomal vartojamas į veną po 20 mg/m² kas antrą ar trečią savaitę. Venkite trumpesnių negu 10 dienų intervalų, kadangi negalima atmesti vaistinio preparato susikaupimo ir padidėjusio toksinio poveikio galimybes. Norint pasiekti terapinio atsako, pacientą gydyti rekomenduojama nuo dviejų iki trijų mėnesių. Norėdami išlaikyti atsaką, tęskite gydymą kaip manote esant reikalinga.

Visiems pacientams

Jeigu pacientui pasireiškia ankstyvieji reakcijos į infuziją simptomai arba požymiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), tuojau pat nutraukite infuziją, skirkite tinkamą parengtinį gydymą (antihistamininių preparatų ir/arba trumpai veikiančių kortikosteroidų) ir pradėkite infuziją iš naujo, sulėtinę lašinimą.

Nurodymai Caelyx pegylated liposomal dozės modifikavimui

Norint kontroliuoti nepageidaujama poveikį, pvz., delnų ir padų eritrodizestezią (DPE), stomatitą ar toksinį poveikį hematologinei sistemai, dozę galima sumažinti arba vartoti vėliau. Kaip keisti Caelyx pegylated liposomal dozės dėl atsiradusio nepageidaujamo poveikio, pateikta toliau lentelėse. Toksinio poveikio laipsniai šiose lentelėse nurodyti remiantis Nacionalinio vėžio instituto bendrojo toksinio poveikio kriterijais (NVI – BTK).

DPE (1 lentelė) ir stomatito (2 lentelė) lentelėse pateiktas dozės modifikavimo grafikas, kurio buvo laikomasi atliekant krūties ar kiaušidžių vėžio gydymo klinikinius tyrimus (rekomenduojamo 4 savaitių gydymo ciklo modifikavimas). Jeigu pacientams, sergantiems su AIDS susijusia KS pasireiškia tokio pobūdžio toksinis poveikis, rekomenduojamas nuo 2 iki 3 savaitių gydymo ciklas gali būti modifikuojamas.

Hematologinio toksinio poveikio lentelėje (3 lentelė) pateikiamas grafikas, kurio buvo laikomasi modifikuojant dozes klinikinių tyrimų metu gydant tik krūties ar kiaušidžių vėžį. Dėl dozių modifikavimo AIDS - KS sergantiems pacientams žiūrėkite 4.8 skyrių.

1 lentelė. Delnų ir padų eritrodizestezią

Toksinio poveikio laipsnis atliekant vertinimą	Savaitė po pirmosios Caelyx pegylated liposomal dozės		
	4 savaitė	5 savaitė	6 savaitė
1 laipsnis (nesunki eritema, patinimas arba pleiskanojimas, netrikdantis kasdienės veiklos)	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaitių intervalo

2 laipsnis (eritema, pleiskanojimas arba patinimas, trikdantis, tačiau netrukdantis normaliai fizinei veiklai; mažos, ne didesnės negu 2 cm skersmens pūslelės arba opelės)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaičių intervalo
3 laipsnis (pūslelės, opos arba patinimas, trukdantis vaikščioti ar užsiimti kita kasdiene veikla; pacientas negali dėvėti įprastų drabužių)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą
4 laipsnis (išplitęs arba lokalus procesas, dėl kurio kyla infekcija, pacientas guli lovoje arba hospitalizuojamas)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą

2 lentelė. Stomatitas

Toksinio poveikio laipsnis atliekant vertinimą	Savaitė po pirmosios Caelyx pegylated liposomal dozės		
	4 savaitė	5 savaitė	6 savaitė
1 laipsnis (neskausmingos opos, eritema arba nedidelis skausmingumas)	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaičių intervalo arba nutraukite gydymą gydytojo nuožiūra
2 laipsnis (skausminga eritema, edema arba opos, tačiau gali valgyti)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaičių intervalo arba nutraukite gydymą gydytojo nuožiūra
3 laipsnis (skausminga eritema, edema arba opos, negali valgyti)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą
4 laipsnis (reikalingas parenteralinis arba enteralinis maitinimas)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą

3 lentelė. Hematologinis toksinis poveikis (BNS arba trombocitai) – krūties arba kiaušidžių vėžiu sergančių pacientų gydymas

LAIPSNIS	BNS	TROMBOCITAI	MODIFIKAVIMAS
1 laipsnis	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Tęskite gydymą nemažindami dozės.
2 laipsnis	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Laukite, kol BNS ≥ 1 500 ir trombocitai ≥ 75 000; skirkite naują dozę jos nemažindami.
3 laipsnis	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Laukite, kol BNS ≥ 1 500 ir trombocitai ≥ 75 000; skirkite naują dozę jos nemažindami.
4 laipsnis	< 500	< 25 000	Laukite, kol BNS ≥ 1 500 ir trombocitai ≥ 75 000; sumažinkite dozę 25 % arba tęskite visą dozę skirdami augimo faktorių.

Jei daugine mieloma sergantiems pacientams, gydomiems Caelyx pegylated liposomal ir bortezumibo deriniu, pasireiškia DPE ar stomatitas, Caelyx pegylated liposomal dozę reikia koreguoti taip, kaip nurodyta atitinkamai 1 ir 2 lentelėje (žr. aukščiau). 4 lentelėje pateikiamas planas, kuriame išdėstyti kiti atvejai, kai klinikinių tyrimų su daugine mieloma sergančiais pacientais, gydomais Caelyx pegylated liposomal ir bortezumibo deriniu, metu buvo koreguojama dozė. Daugiau informacijos apie bortezumibo dozavimą ir dozės koregavimą galima rasti bortezumibo PCS.

4 lentelė. Dozės koregavimas, kai daugine mieloma sergantys pacientai gydomi Caelyx pegylated liposomal ir bortezumibo deriniu

Paciento būklė	Caelyx pegylated liposomal	Bortezumibas
Karščiavimas ≥ 38°C ir BNR < 1 000/mm ³	Iki 4 dienos: šio kurso metu preparato neskirti. Po 4 dienos: kitą dozę sumažinti 25 %.	Kitą dozę sumažinti 25 %.
Bet kurią kiekvieno kurso dieną po 1 dienos: trombocitų kiekis < 25 000/mm ³ hemoglobino koncentracija < 8 g/dl BNR < 500/mm ³	Iki 4 dienos: šio kurso metu preparato neskirti. Po 4 dienos: jei bortezumibo dozė sumažinta dėl toksinio poveikio kraujui, kitų kursų metu dozę sumažinti 25 %.*	Preparato neskirti. Jei kurso metu nesulašintos 2 ar daugiau dozių, kitų kursų metu dozę sumažinti 25 %.
Su vaistiniu preparatu susijęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis, išskyrus poveikį kraujui	Preparato neskirti tol, kol toksinio poveikio sunkumas netaps < 2. Visos tolesnės dozės turi būti 25 % mažesnės.	Preparato neskirti tol, kol toksinio poveikio sunkumas netaps < 2. Visos tolesnės dozės turi būti 25 % mažesnės.
Neuropatinis skausmas arba periferinė neuropatija	Dozės koreguoti nereikia.	Žr. bortezumibo PCS.

* daugiau informacijos apie bortezumibo dozavimą ir dozės koregavimą galima rasti bortezumibo PCS.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetika, nustatyta keletui pacientų, kurių bendras bilirubino kiekis yra padidėjęs, nesiskiria nuo pacientų, kurių bilirubino kiekis yra normalus, tačiau, kol bus sukaupta daugiau patirties, pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla, remiantis krūties ir kiaušidžių vėžio gydymo klinikinių tyrimų duomenimis, reikėtų skirti mažesnes Caelyx pegylated liposomal dozes: gydymo pradžioje, jei bilirubino kiekis yra 1,2 - 3,0 mg/dl, pirmoji dozė mažinama 25 %. Jeigu bilirubino kiekis yra > 3,0 mg/dl, pirmoji dozė mažinama 50 %. Jeigu pacientas toleruoja pirmąją dozę ir nepadidėja serumo bilirubino arba kepenų fermentų kiekis, antrojo ciklo dozę galima padidinti iki sekančios dozės dydžio, t.y., jeigu pirmoji dozė buvo sumažinta 25 %, antrajame cikle dozė didinama iki visos; jeigu pirmoji dozė buvo sumažinta 50 %, antrajame cikle ji didinama tiek, kad sudarytų 75 % visos dozės. Esant tolerancijai, vėlesniuose cikluose dozę galima didinti iki visos. Caelyx pegylated liposomal galima skirti pacientams, sergantiems vėžio metastazėmis kepenyse ir tuo pat

metu padidėjusiu bilirubino ir kepenų fermentų kiekiu, galinčiu viršyti viršutinę normalaus kiekio ribą iki 4 kartų. Prieš skiriant Caelyx pegylated liposomal, reikia įvertinti kepenų funkciją atliekant įprastus klinikinius laboratorinius tyrimus, tokius kaip ALT/AST, šarminės fosfatazės ir bilirubino.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi doksorubicinas metabolizuojamas kepenyse ir yra išskiriamas į tulžį, dozavimo modifikuoti nereikėtų. Populiaciniai farmakokinetiniai duomenys (kai kreatinino klirensas buvo 30 - 156 ml/min) rodo, kad Caelyx pegylated liposomal šalinimui inkstų funkcija įtakos neturi. Farmakokinetinių duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis negu 30 ml/min, nėra.

Su AIDS susijusia KS sergantys pacientai, kuriems atlikta splenektomija

Kadangi nėra patirties skiriant Caelyx pegylated liposomal pacientams, kuriems atlikta splenektomija, gydyti Caelyx pegylated liposomal nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Skirimo vaikams patirtis yra ribota. Caelyx pegylated liposomal jaunesniems negu 18 metų pacientams nerekomenduojamas.

Senyvo amžiaus pacientai

Populiacinė analizė rodo, kad amžius (tirtų pacientų amžiaus intervalas nuo 21 iki 75 metų) Caelyx pegylated liposomal farmakokinetinių savybių žymiai nekeičia.

Vartojimo metodas

Caelyx pegylated liposomal vartojamas infuzija į veną. Instrukcijos kaip paruošti infuziją ir specialios atsargumo priemonės ją ruošiant pateiktos 6.6 skyriuje.

Negalima švirškinti Caelyx pegylated liposomal vienkartinės injekcijos būdu arba leisti neskiesto tirpalo. Rekomenduojama Caelyx pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninę 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzijos angą, siekiant dar labiau praskiesti ir iki minimumo sumažinti trombozės ir ekstravazacijos tikimybę. Lašinti galima į periferinę veną. Nenaudokite vidinių filtrų. Neleiskite Caelyx pegylated liposomal į raumenis ar poodį (žr. 6.6 skyrių).

< 90 mg dozėms: praskieskite Caelyx pegylated liposomal 250 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu.

≥ 90 mg dozėms: praskieskite Caelyx pegylated liposomal 500 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu.

Krūties vėžys / Kiaušidžių vėžys / Dauginė mieloma

Norint, kad reakcijos į infuziją rizika būtų minimali, pradinė dozė lašinama ne didesniu kaip 1 mg/min. greičiu. Jeigu nepasireiškia reakcija į infuziją, tolesnės Caelyx pegylated liposomal infuzijos gali būti atliekamos per 60 minučių.

Pacientams, kuriems pasireiškia reakcija į infuziją, infuzijos metodas turėtų būti pakoreguotas: 5 % visos dozės turi būti lašinama lėtai per pirmąsias 15 minučių. Jei infuzija toleruojama ir reakcijos nėra, per kitas 15 minučių lašinimo greitį galima padvigubinti. Jei toleruojama, per kitą valandą galima infuziją baigti. Tokiu atveju visas infuzijos laikas bus 90 minučių.

Su AIDS susijusi KS

Caelyx pegylated liposomal dozė praskiedžiama 250 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu ir sulašinama per 30 minučių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nevartokite Caelyx pegylated liposomal gydyti AIDS - KS, kurią galima veiksmingai gydyti lokaliai arba sisteminiu alfa interferonu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Caelyx pegylated liposomal nereikėtų keisti kitomis dokсорubicino hidrochlorido formomis, kadangi skiriasi farmakokinetinės charakteristikos ir dozavimas.

Kardiotoksinis poveikis

Rekomenduojama visiems pacientams, kuriems skiriama Caelyx pegylated liposomal, reguliariai ir dažnai atlikti EKG. Manoma, kad trumpalaikiai EKG pakitimai, tokie kaip T bangos suplokštėjimas, S – T segmento nusileidimas ir nesunkios aritmijos, nėra būtinos indikacijos nutraukti gydymą Caelyx pegylated liposomal. Tačiau QRS komplekso sumažėjimas laikomas kardiotoksinio poveikio požymiu. Atsiradus šiam pakitimui, reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti patį išsamiausią antraciklininio miokardo pažeidimo testą, t.y., endomiokardinę biopsiją.

Širdies funkcijoms stebėti ir vertinti tikslesnis už EKG metodus yra kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos (KSIF) matavimas echokardiografija arba, pageidautina, daugiakanale angiografija (DA). Šiuos metodus reikia taikyti reguliariai prieš pradedant gydyti Caelyx pegylated liposomal ir periodiškai kartoti gydymo metu. Kairiojo skilvelio funkcijos įvertinimas tikslingas prieš kiekvieną papildomą Caelyx pegylated liposomal, kurio kumuliacinė antraciklino dozė viršija 450 mg/m², skyrimą.

Pirmiau minėti vertinimo testai ir metodai, susiję su širdies darbo stebėjimu gydant antraciklinu taikytini šia tvarka: EKG stebėjimas, kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos matavimas, endomiokardinė biopsija. Jeigu testo rezultatai rodo, kad dėl Caelyx pegylated liposomal vartojimo gali būti pažeista širdis, tęsiamą gydymą naudą reikia palyginti su miokardo pažeidimo rizika.

Pacientams, sergantiems širdies ligomis, Caelyx pegylated liposomal skirkite tik tokiu atveju, jeigu gydymo nauda didesnė už pacientui kylančią riziką.

Pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies veikla ir kurie gydomi Caelyx pegylated liposomal, skirkite ypatingą dėmesį.

Įtarus kardiomiopatiją, t.y., kai žymiai sumažėja kairiojo skilvelio išmetimo frakcija, lyginant su duomenimis prieš gydymą, ir/arba kairiojo skilvelio išmetimo frakcija tampa mažesnė už prognozuotą dydį (pvz., < 45 %), reikia svarstyti apie endomiokardinės biopsijos galimybę, o gydymo tęsimo naudą palyginti su negrįžtamų širdies pažeidimų rizika.

Dėl kardiomiopatijos staiga gali įvykti ūminis širdies nepakankamumas, nors prieš tai EKG pakitimų nerodo. Ūminio širdies nepakankamumo galimybė išlieka dar keletą savaičių nutraukus gydymą.

Reikėtų ypatingą dėmesį skirti pacientams, kurie anksčiau yra vartoję kitų antraciklinų. Skaičiuojant bendrą dokсорubicino hidrochlorido dozę, reikia atsižvelgti į ankstesnį (arba tuo pat metu vykstantį) gydymą tokiais kardiotoksiškais junginiais kaip kiti antraciklinai/antrachinonai, arba, pvz., 5-fluorouracilas. Toksinis poveikis širdžiai gali pasireikšti ir pacientui gaunant mažesnę negu 450 mg/m² kumuliacinę dozę. Jis pasireiškia pacientams, kuriems anksčiau buvo švitintas tarpusienis, arba tiems, kurie tuo pačiu metu buvo gydomi ciklofosamidais.

Saugaus dozavimo grafikas, rekomenduojamas tiek krūties, tiek kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms (50 mg/m²), yra panašus į AIDS - KS sergančių pacientų 20 mg/m² dozavimo grafiką (žr. 4.8 skyrių).

Mielosupresija

Daugeliui Caelyx pegylated liposomal gydytų pacientų jau pradžioje būdinga mielosupresija dėl tokių veiksmų, kaip jau esama ŽIV sukelta liga, daugybė tuo pat metu vartojamų ar vartotų vaistinių preparatų, arba auglių, pažeidusių kaulų čiulpus. Atliekant pagrindinį kiaušidžių vėžiu sergančių

pacienčių, gydytų 50 mg/m² dozėmis, tyrimą, mielosupresija daugiausia buvo silpna arba vidutinė, grįžtama, nesusijusi su neutropeninės infekcijos ar sepsio epizodais. Be to, atliekant kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kai Caelyx pegylated liposomal buvo lyginamas su topotekanu, su gydymu susijusio sepsio dažnis buvo kur kas mažesnis Caelyx pegylated liposomal gydytų kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių grupėje negu topotekanu gydytoje grupėje. Panašus mažas mielosupresijos dažnis buvo pastebėtas pacientams su metastaziniu krūties vėžiu, kurioms buvo skirta Caelyx pegylated liposomal per pirmą klinikinį tyrimą. Skirtingai negu krūties ar kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, AIDS - KS sergantiems pacientams mielosupresija yra nepageidaujamas poveikis, dėl kurio tenka apriboti vaisto dozes (žr. 4.8 skyrių). Gydant Caelyx pegylated liposomal dėl galimos kaulų čiulpu supresijos reikia dažnai atlikti kraujo tyrimus, ne rečiau kaip prieš kiekvieną Caelyx pegylated liposomal dozės vartojimą.

Išliekanti stipri mielosupresija gali sukelti superinfekciją arba kraujavimą.

Atlikus kontroliuojamą klinikinį tyrimą su AIDS - KS sergančiais pacientais nustatyta, kad, gydant Caelyx pegylated liposomal, interkurentinės ligos buvo kur kas dažnesnės negu gydant bleomicinu/vinkristinu. Pacientai ir gydytojai turi atkreipti į tai dėmesį ir imtis atitinkamų veiksmų.

Antrinės piktybinės hematologinės ligos

Pacientams, kurie buvo gydomi sudėtinu gydymu su doksorubicinu, kaip ir gydant kitais DNR pažeidžiančiais antineoplastiniais preparatais, nustatyti antrinės mieloidinės leukemijos ir mielodisplazijos atvejai. Todėl visiems doksorubicinu gydomiems pacientams reikalinga hematologo priežiūra.

Antriniai burnos navikai

Gauta pranešimų apie labai retus antrinio burnos vėžio atvejus pacientams, kurie vartojo Caelyx pegylated liposomal ilgą laiką (ilgiau nei metus) ir tiems, kurie gavo suminę Caelyx pegylated liposomal dozę didesnę nei 720 mg/m². Antrinio burnos vėžio atvejai buvo diagnozuoti ir gydant Caelyx pegylated liposomal ir iki 6 metų laikotarpiu po paskutinės vaisto dozės. Pacientus reikia reguliariai tikrinti, ar neatsiranda burnoje opos ar kitokie pakitimai, kurie galėtų būti antrinio burnos vėžio požymiai.

Su infuzija susijusios reakcijos

Pirmosiomis Caelyx pegylated liposomal infuzijos minutėmis gali pasireikšti stiprios ir kartais gyvybei pavojingos reakcijos į infuziją, kurioms būdingos alerginio tipo arba anafilaktoidinio tipo reakcijos, su astmos, paraudimo, dilgėlinės, skausmo krūtinėje, karščiavimo, hipertenzijos, tachikardijos, niežėjimo, prakaitavimo, dusulio, veido edemos, šaltkrėčio, nugaros skausmų, krūtinės ir gerklės veržimo ir/arba hipotenzijos simptomais. Labai retai pasireiškė su infuzija susiję traukuliai (žr. 4.8 skyrių). Laikina sustabdžius infuziją, dažniausiai šie simptomai išnyksta negydomi. Tačiau šiems simptomams gydyti skirti vaistiniai preparatai (pvz., antihistamininiai, kortikosteroidai, adrenalinas ir traukulius slopinantys) ir skubios pagalbos įranga turi būti lengvai pasiekiami. Daugumai pacientų galima tęsti gydymą, kai išnyksta ir nebeprisikartoja visi simptomai. Po pirmojo gydymo ciklo reakcijos į infuziją pasikartoja retai. Siekiant maksimaliai sumažinti reakcijos į infuziją riziką, pradinė dozė turi būti skiriama ne didesniu negu 1 mg/min. lašėjimo greičiu (žr. 4.2 skyrių)

Diabetu sergantys pacientai

Išidėmėkite, kad kiekviename Caelyx pegylated liposomal flakone yra sacharozės, o dozė ištirpinama 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniame tirpale.

Dažni nepageidaujami reiškiniai, kuriems pasireiškus būtina koreguoti dozę arba nutraukti vaistinio preparato skyrimą, išvardyti 4.8 skyriuje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jokių oficialių vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su Caelyx pegylated liposomal nėra atlikta, tačiau yra atlikti II fazės sudėtiniai tyrimai su įprastais chemoterapiniais preparatais dalyvaujant pacientėms, sergančioms piktybinėmis ginekologinėmis ligomis. Būkite atsargūs kartu

vartojančią medicininius preparatus, apie kuriuos yra žinoma, jog jie sąveikauja su standartinė doksorubicino hidrochlorido forma. Caelyx pegylated liposomal, kaip ir kiti doksorubicino hidrochlorido preparatai, gali sustiprinti priešvėžinio gydymo toksinį poveikį. Atlikus klinikinius bandymus su pacientais, sergančiais solidiniais navikais (tarp jų krūties ir kiaušidžių vėžys), kuriems kartu buvo skiriama ciklofosfamido arba taksanų, nebuvo pastebėta jokio papildomo toksinio poveikio. AIDS sergantiems pacientams, vartojusiems standartinės formos doksorubicino hidrochloridą, buvo užregistruotas ciklofosfamidų sukeltas hemoraginio cistito paūmėjimas ir 6 - merkaptopurino hepatotoksinio poveikio padidėjimas. Tuo pačiu metu skiriant kitus citotoksinius, ypač mielotoksinius preparatus, reikėtų būti atsargiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Įtariama, kad vartojančią doksorubicino hidrochloridą nėštumo metu, jis sukelia sunkius apsigimimus. Todėl Caelyx pegylated liposomal nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims rekomenduotina vengti nėštumo, kol jos ar jų partneriai vyrai vartoja Caelyx pegylated liposomal, taip pat šešis mėnesius po gydymo Caelyx pegylated liposomal pabaigos (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nėra žinoma, ar Caelyx pegylated liposomal išskiriamas į moters pieną. Bet daugelis vaistų, taip pat ir antraciklinai, išskiriami į moters pieną, ir gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį žindomiems kūdikiams, todėl motinos, prieš pradėdamos vartoti Caelyx pegylated liposomal, turėtų nutraukti žindymą. Sveikatos apsaugos specialistai bet kokių atveju nerekomenduoja ŽIV užsikrėtusioms moterims maitinti kūdikius krūtimi, kad neperduotų jiems ŽIV viruso.

Vaisingumas

Doksorubicino hidrochlorido poveikis žmogaus vaisingumui nebuvo tirtas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Caelyx pegylated liposomal gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, Caelyx pegylated liposomal vartojantiems ligoniams kartais (< 5 %) pasitaikydavo galvos svaigimas ir mieguistumas. Pacientai, jaučiantys šiuos požymius, turėtų vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant krūties arba kiaušidžių vėžio gydymo klinikinius bandymus (50 mg/m² kas 4 savaites), kaip dažniausias nepageidaujamas poveikis užregistruota delnų ir padų eritrodizestezija (DPE). Iš viso buvo užregistruota 44,0 % – 46,1 % DPE atvejų. Daugeliu atvejų šis nepageidaujamas poveikis pasireiškė silpnai, stipraus pasireiškimo (3 laipsnio) atvejų užregistruota 17 % – 19,5 %. Užregistruotas gyvybei pavojingų (4 laipsnio) atvejų dažnis buvo < 1 %. Nedažnai dėl DPE teko nutraukti gydymą (3,7 % – 7,0 % atvejų). DPE būdingi skausmingi, dėmėti paraudimai. Pacientams paprastai jie pasireiškia, po dviejų ar trijų gydymo ciklų. Būklė pagerėja dažniausiai po vienos ar dviejų savaitių, kai kuriais atvejais tai gali užtrukti iki 4 savaitių arba dar ilgiau, kol visiškai išnyksta. DPE profilaktikai ir gydymui buvo vartojamas piridoksinas po 50 – 150 mg per dieną ir kortikosteroidai, tačiau šis gydymas neparemtas III fazės tyrimais. Kiti būdai išvengti ir gydyti DPE apima: laikyti delnus ir pėdas vėsiai, kišti į vėsus vandenį (mirkymas, vonios, plaukimas), vengti pernelyg didelės šilumos ar karšto vandens ir jų nevaržyti (jokių kojinių, pirštinių ar ankštų batų). DPE pirmiausia yra susijusi su dozavimo grafiku ir gali susilpnėti prailginus tarpus tarp dozių viena dviem savaitėmis (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto kai kuriems pacientams ši reakcija gali būti stipri ir sekinanti, todėl gali tekti gydymą nutraukti. Krūties arba kiaušidžių vėžiu sergančių pacientų grupėse taip pat buvo dažnai užregistruota

stomatito ir mukozito bei pykinimo atvejų, o AIDS - KS sergančių pacientų programoje (20 mg/m² kas 2 savaites) dažniausias nepageidaujamas poveikis buvo mielosupresija (daugiausia leukopenija) (žr. AIDS - KS). DPE pasireiškė 16 % daigine mieloma sirgusių pacientų, gydytų Caelyx pegylated liposomal ir bortezomibo deriniu. 3 laipsnio DPE atsirado 5 % ligonių. 4 laipsnio DPE nepasireiškė. Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai (susiję su vaistinio preparato vartojimu ir reikalaujantys skubaus gydymo), kai taikytas kombinuotas gydymas (Caelyx pegylated liposomal ir bortezomibu), buvo pykinimas (40 %), viduriavimas (35 %), neutropenija (33 %), trombocitopenija (29 %), vėmimas (28 %), nuovargis (27 %) ir vidurių užkietėjimas (22 %).

Krūties vėžio programa

Atliekant III fazės klinikinį tyrimą (I97-328), 509 pacientės, kurios sirgo įsisenėjusiu krūties vėžiu ir kurioms anksčiau nebuvo skirta chemoterapijos metastazėms gydyti, buvo gydomos Caelyx pegylated liposomal (n=254) po 50 mg/m² kas 4 savaites arba doksorubicinu (n=255) po 60 mg/m² kas 3 savaites. Gydant doksorubicinu dažniau negu gydant Caelyx pegylated liposomal užregistruotas šis įprastas nepageidaujamas poveikis: pykinimas (53 % ir 37 %; 3 ar 4 laipsnis 5 % ir 3 %), vėmimas (31 % ir 19 %; 3 ar 4 laipsnis 4 % ir mažiau negu 1 %), bet kokia alopecija (66 % ir 20 %), aiškiai išreikšta alopecija (54 % ir 7 %) ir neutropenija (10 % ir 4 %; 3 ar 4 laipsnis 8 % ir 2 %).

Mukozitas (23 % ir 13 %; 3 ar 4 laipsnis 4 % ir 2 %) ir stomatitas (22 % ir 15 %; 3/4 laipsnis 5 % ir 2 %) dažniau užregistruotas gydant Caelyx pegylated liposomal negu doksorubicinu. Abiejose grupėse vidutinė dažniausiai pasitaikanti sunkaus poveikio (3 ar 4 laipsnio) trukmė buvo 30 ar mažiau dienų. Nepageidaujamas poveikis, kuris pasireiškė Caelyx pegylated liposomal gydytų pacientų tarpe, yra išvardintas 5 lentelėje.

Gyvybei pavojingo (4 laipsnio) poveikio hematologinei sistemai dažnis buvo < 1,0 %, o sepsis buvo užregistruotas 1 % pacientų. Skirti augimo faktorių arba atlikti transfuzijas buvo būtina atitinkamai 5,1 % ir 5,5 % pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Klinikai reikšmingi laboratoriniai nukrypimai (3 ir 4 laipsnio) šioje grupėje buvo nedideli: padidėjęs bendras bilirubino kiekis, AST ir ALT užregistruotos atitinkamai 2,4 %, 1,6 % ir < 1 % pacientų. Klinikai reikšmingų serumo kreatinino padidėjimo atvejų užregistruota nebuvo.

5 lentelė Su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis, kuris pasireiškė krūties vėžio klinikinių tyrimų metu (50 mg/m² kas 4 savaites) (Caelyx pegylated liposomal gydomoms pacientėms) išvardytas pagal sunkumą, MedDRA organų sistemų klases ir pageidautinus terminus
 Labai dažni (≥ 1/10), dažni (≥ 1/100, < 1/10), nedažni (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

Nepageidaujamas poveikis pagal organų sistemas	Krūties vėžys Visų sunkumo laipsnių n=254 (≥ 5 %)	Krūties vėžys 3 ar 4 sunkumo laipsnio n=254 (≥ 5 %)	Krūties vėžys n=404 (1-5 %) anksčiau klinikinių tyrimų metu nepasireiškė
Infekcijos ir infestacijos			
Dažni	Ryklės uždegimas		Folikulitas, grybelių sukeltos infekcinės ligos, pūslelinė (neherpetinė), viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos
Nedažni		Ryklės uždegimas	

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Dažni	Leukopenija, anemija, neutropenija, trombocitopenija	Leukopenija, anemija,	Trombocitemija
Nedažni		Neutropenija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažni	Anoreksija		
Dažni		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai			
Dažni	Parestezija	Parestezija	Periferinė neuropatija
Nedažni	Mieguistumas		
Akių sutrikimai			
Dažni			Ašarojimas, matymas lyg pro miglą
Širdies sutrikimai			
Dažni			Skilvelinė aritmija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dažni			Kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažni	Pykinimas, stomatitas, vėmimas		
Dažni	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, dispepsija, burnos išopėjimas	Pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, stomatitas	Burnos skausmas
Nedažni		Burnos išopėjimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažni	DPE*, alopecija, išbėrimas	DPE*	
Dažni	Odos sausumas, odos spalvos pakitimas, pigmentacijos sutrikimas, eritema	Išbėrimas	Pūslinis išbėrimas, dermatitas, eritematozinis išbėrimas, nagų sutrikimai, žvynelinė
Nedažni		Pigmentacijos sutrikimas, eritema	

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Dažni			Kojų mėšlungis, kaulų skausmas, raumenų ir griaučių skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			
Dažni			Krūties skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažni	Astenija, nuovargis, mukozitas <i>NOS</i>		
Dažni	Silpnumas, karščiavimas, skausmas	Astenija, mukozitas <i>NOS</i>	Edema, kojų edema
Nedažni		Nuovargis, silpnumas, skausmas	

* delnų ir padų eritrodizesteziya (rankų ir kojų sindromas).

Kiaušidžių vėžio programa

512 pacienčių, kurios sirgo kiaušidžių vėžiu (poaibis iš 876 pacienčių, sergančių solidiniais navikais), buvo gydomos Caelyx pegylated liposomal dozėmis po 50 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Caelyx pegylated liposomal gydymoms pacientėms pasireiškęs nepageidaujamas poveikis išvardytas 6 lentelėje.

6 lentelė Su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis, kuris pasireiškė kiaušidžių vėžio klinikinių tyrimų metu (50 mg/m² kas 4 savaites) (Caelyx pegylated liposomal gydymoms pacientėms) išvardytas pagal sunkumą, MedDRA organų sistemų klases ir pageidautinus terminus
Labai dažni (≥ 1/10), dažni (≥ 1/100, < 1/10), nedažni (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

Nepageidaujamas poveikis pagal organų sistemas	Kiaušidžių vėžys Visų sunkumo laipsnių n=512 (≥ 5 %)	Kiaušidžių vėžys 3 ar 4 sunkumo laipsnio n=512 (≥ 5 %)	Kiaušidžių vėžys n=512 (1-5 %)
Infekcijos ir infestacijos			
Dažni	Ryklės uždegimas		Infekcinės ligos, burnos pienligė, <i>herpes zoster</i> , šlapimo takų infekcinės ligos
Nedažni		Ryklės uždegimas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažni	Leukopenija, anemija, neutropenija, trombocitopenija	Neutropenija	
Dažni		Leukopenija, anemija, trombocitopenija	Hipochrominė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai			
Dažni			Alerginė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažni	Anoreksija		
Dažni			Dehidracija, išsekimas
Nedažni		Anoreksija	
Psichikos sutrikimai			
Dažni			Nerimas, depresija, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai			
Dažni	Parestezija, mieguistumas		Galvos skausmas, galvos svaigimas, neuropatija, hipertoniija
Nedažni		Parestezija, mieguistumas	
Akių sutrikimai			
Dažni			Konjunktyvitas
Širdies sutrikimai			
Dažni			Širdies ir kraujagyslių sutrikimai
Kraujagyslių sutrikimai			
Dažni			Vazodiliatacija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dažni			Dusulys, kosulio sustiprėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažni	Vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, stomatitas, vėmimas		
Dažni	Pilvo skausmas, dispepsija, burnos išopėjimas	Pykinimas, stomatitas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas	Burnos išopėjimas, stemplės uždegimas, pykinimas ir vėmimas, gastritas, disfagija, burnos džiūvimas, vidurių pūtimas, dantenų uždegimas, skonio pojūčio pakitimas
Nedažni		Vidurių užkietėjimas, dispepsija, burnos išopėjimas	

Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažni	DPE*, alopecija, išbėrimas	DPE*	
Dažni	Odos sausumas, odos spalvos pakitimas	Alopecija, išbėrimas	Vezikulobuliozinis išbėrimas, niežėjimas, eksfoliacinis dermatitas, odos sutrikimas, makulopapulinis išbėrimas, prakaitavimas, spuogai, odos opos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Dažni			Nugaros skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Dažni			Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			
Dažni			Makšties uždegimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažni	Astenija, gleivinės sutrikimas		
Dažni	Karščiavimas, skausmas	Astenija, gleivinės sutrikimas, skausmas	Dilgėlinė, krūtinės skausmas, negalavimas, periferinė edema
Nedažni		Karščiavimas	
Tyrimai			
Dažni			Svorio sumažėjimas

* delnų ir padų eritrodizesteziya (rankų ir kojų sindromas).

Kaulų čiulpų slopinimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo ir išgydomas. Nedažnai pasireiškė su leukopenija susijęs sepsis (< 1 %). Nedažnai prireikė augimo faktoriaus palaikomąjį gydymą (< 5 %), o maždaug 15 % pacienčių atlikti kraujo perpylimą (žr. 4.2 skyrių).

Atliekant Caelyx pegylated liposomal klinikinius tyrimus 410 kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių grupėje, klinikai reikšmingi laboratorinių tyrimų nukrypimai buvo bendro bilirubino (dažniau pacientėms, sergančioms metastazėmis kepenyse) (5 %) ir serumo kreatinino kiekio padidėjimas (5 %). AST padidėjimas buvo užregistruotas ne taip dažnai (< 1 %).

Pacientės, sergančios solidiniais navikais. Didesnėje 929 pacienčių, sergančių solidiniais navikais (tarp jų krūties ir kiaušidžių vėžio), epidemiologinėje grupėje, kurioje dauguma pacienčių buvo gydomos Caelyx pegylated liposomal po 50 mg/m² kas 4 savaites, saugumo rodikliai ir nepageidaujamas poveikis buvo panašūs į pacienčių, gydytų pagrindinėje krūties ir kiaušidžių vėžio grupėje.

Dauginės mielomos programa

III fazės klinikinio tyrimo metu 318 iš 646 daugine mieloma sirgusių pacientų, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas, buvo skirtas kombinuotas gydymas: 4 trijų savaičių gydymo bortezomibu kurso dieną (kas tris savaites 1, 4, 8 ir 11 dieną buvo lašinama 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto bortezomibo dozė) po bortezomibo infuzijos pabaigos per 1 valandą buvo sulašinama 30 mg/m² kūno paviršiaus ploto Caelyx pegylated liposomal dozė. Kiti pacientai gydyti vien bortezomibu.

7 lentelėje išvardyti nepageidaujami reiškiniai, atsiradę $\geq 5\%$ pacientų, kuriems taikytas kombinuotas gydymas Caelyx pegylated liposomal ir bortezomibu.

Dažniausiai pasireiškę su krauju susiję nepageidaujami reiškiniai ir Caelyx pegylated liposomal kartu su bortezomibu vartojusių, ir vien bortezomibu gydytų pacientų grupėje buvo neutropenija, trombocitopenija ir anemija. 3 ir 4 laipsnio neutropenija dažniau pasireiškė pacientams, kuriems taikytas kombinuotas gydymas, palyginti su gydytais vien bortezomibu (28 % ir 14 %). 3 ir 4 laipsnio trombocitopenija dažniau atsirado ligoniams, kuriems taikytas kombinuotas gydymas, palyginti su gydytais vien bortezomibu (22 % ir 14 %). Anemijos dažnis abiejose gydymo grupėse buvo panašus (7 % ir 5 %).

Stomatitas dažniau pasireiškė pacientams, kuriems taikytas kombinuotas gydymas (16 %), palyginti su gydytais vien bortezomibu (3 %), toks poveikis dažniausiai buvo 2 laipsnio ar lengvesnis. 3 laipsnio stomatitas pasireiškė 2 % ligonių, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas. 4 laipsnio stomatito nepasireiškė.

Pykinimas ir vėmimas dažniau atsirado pacientams, kuriems taikytas kombinuotas gydymas (40 % ir 28 %), palyginti su gydytais vien bortezomibu (32 % ir 15 %), toks poveikis dažniausiai buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio.

38 % pacientų gydymas vienu ar abiem preparatais buvo nutrauktas dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių. Dažni nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių nutrauktas gydymas bortezomibu ir Caelyx pegylated liposomal, buvo DPE, neuralgija, periferinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, trombocitopenija, išmetimo frakcijos sumažėjimas ir nuovargis.

7 lentelė. Su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis, pastebėtas klinikinio dauginės mielomos tyrimo metu (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² kūno svorio kartu su bortezomibu kas 3 savaitės), suskirstytas atsižvelgiant į sunkumą, MedDRA organų sistemų klases ir pageidautinus terminus
 Labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

CIOMS III

Nepageidaujamas poveikis pagal organų sistemas	Visų sunkumo laipsnių n=318 ($\geq 5\%$)	3 ar 4 laipsnio** n=318 ($\geq 5\%$)	Visų sunkumo laipsnių n=318 (1-5%)
Infekcijos ir infestacijos			
Dažni	Paprastoji pūslelinė, juostinė pūslelinė	Juostinė pūslelinė	Pneumonija, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, burnos kandidamikozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažni	Anemija, neutropenija, trombocitopenija	Neutropenija, trombocitopenija	
Dažni	Leukopenija	Anemija, leukopenija	Febrilinė neutropenija, limfopenija

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažni	Anoreksija		
Dažni	Apetito sumažėjimas	Anoreksija	Dehidracija, hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemija, hiponatremija, hipokalcemija
Nedažni		Apetito sumažėjimas	
Psichikos sutrikimai			
Dažni	Nemiga		Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažni	Periferinė sensorinė neuropatija, neuralgija, galvos skausmas		
Dažni	Periferinė neuropatija, neuropatija, parestезija, polineuropatija, galvos svaigimas, disgeuzija	Neuralgija, periferinė neuropatija, neuropatija	Letargija, hipoestезija, sinkopė, dizestezija
Nedažni		Galvos skausmas, periferinė sensorinė neuropatija, parestезija, galvos svaigimas	
Akių sutrikimai			
Dažni			Konjunktyvitas
Kraujagyslių sutrikimai			
Dažni			Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas dėl hiperemijos, hipertenzija, flebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dažni	Dispneja		Kosulys, epistaksis, įtampos dispneja
Nedažni		Dispneja	

Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažni	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas		
Dažni	Pilvo skausmas, dispepsija	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, stomatitas	Viršutinės pilvo dalies skausmas, burnos išopėjimas, burnos džiūvimas, disfagija, aftinis stomatitas
Nedažni		Vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažni	DPE*, bėrimas		
Dažni	Odos sausumas	DPE*	Niežulys, papulinis išbėrimas, alerginis dermatitas, eritema, odos hiperpigmentacija, petechijos, alopecija, vaistinė erupcija
Nedažni		Išbėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Dažni	Galūnių skausmas		Artralgija, mialgija, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, raumenų ir skeleto skausmas, raumenų ir skeleto skausmas krūtinės srityje
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			
Dažni			Kapšelio eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažni	Astenija, nuovargis, karščiavimas		
Dažni		Astenija, nuovargis	Periferinė edema, šaltkrėtis, į gripą panašus sutrikimas, negalavimas, hipertermija
Nedažni		Karščiavimas	

Tyrimai			
Dažni	Kūno svorio sumažėjimas		Aspartato aminotransferazės koncentracijos padidėjimas, išmetimo frakcijos sumažėjimas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas, alanino aminotransferazės koncentracijos padidėjimas

* Delnų ir padų eritrodizesteziya (rankų ir kojų sindromas).

** 3/4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis nustatytas vertinant visus nepageidaujamus reiškinius, kurių bendras dažnis buvo $\geq 5\%$ (žr. pirmame stulpelyje išvardytus nepageidaujamus reiškinius).

Su AIDS susijusi KS programa

Klinikiniai AIDS - KS sergančių pacientų, gydytų 20 mg/m² Caelyx pegylated liposomal dozėmis, tyrimai rodo, kad dažniausias nepageidaujamas poveikis, susijęs su Caelyx pegylated liposomal ir pasireiškiantis labai dažnai (maždaug pusei pacientų) buvo mielosupresija.

Šioje populiacijoje dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas Caelyx pegylated liposomal poveikis yra leukopenija; taip pat užregistruoti neutropenijos, anemijos ir trombocitopenijos atvejai. Šis poveikis gali pasireikšti ankstyvame gydymo laikotarpyje. Dėl toksinio poveikio hematologinei sistemai gali tekti sumažinti dozes, laikinai nutraukti ar atidėti gydymą. Laikinais nutraukite gydymą Caelyx pegylated liposomal pacientams, kurių BNS yra $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ir/arba trombocitų skaičius yra $< 50\ 000/\text{mm}^3$. Jei vėlesnių gydymo ciklų metu BNS yra $< 1\ 000/\text{mm}^3$, norint palaikyti kraujo kūnelių skaičių, kartu gali būti vartojami G-CSF (arba GM-CSF). Toksinis poveikis hematologinei sistemai kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių grupėje yra ne toks didelis kaip AIDS - KS sergančių pacientų grupėje (žr. anksčiau aprašytą pastraipą apie kiaušidžių vėžiu sergančias pacientes).

Kvėpavimo sistemos nepageidaujamas poveikis dažnai pasireiškė atliekant klinikinius Caelyx pegylated liposomal tyrimus ir gali būti susijęs su AIDS populiacijos interkurentinėmis infekcinėmis ligomis (IL). Interkurentinės ligos užregistruotos KS sergantiems pacientams po Caelyx pegylated liposomal vartojimo dažnai pasireiškė ir pacientams su ŽIV sukeltu imunodeficitu. Klinikinių tyrimų metu dažniausios IL buvo kandidozė, citomegalovirusinė liga, paprastoji pūslelinė, *Pneumocystis carinii* sukeltas plaučių uždegimas ir *mycobacterium avium* kompleksas.

8 lentelė. Pacientams, sergantiems AIDS-KS, pasireiškęs nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal CIOMS III dažnio kategorijas

Labai dažni ($> 1/10$), dažni ($> 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Infekcijos ir infestacijos	
Dažnos	Burnos pienligė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Neutropenija, anemija, leukopenija
Dažni	Trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Anoreksija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos svaigimas
Nedažni	Parestezija
Akių sutrikimai	
Dažni	Retinitas

Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Vazodiliatacija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas
Dažni	Viduriavimas, stomatitas, vėmimas, burnos išopėjimas, pilvo skausmas, glositas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ir vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Alopecija, bėrimas
Nedažni	Delnų ir padų eritrodizestezija (DPE)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Astenija, karščiavimas, su infuzija susijusios ūminės reakcijos
Tyrimai	
Dažni	Svorio sumažėjimas

Kitas rečiau (< 5 %) pastebėtas nepageidaujamas poveikis, padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų anafilaksinės. Įdiegus vaistą į rinką, pūslinis bėrimas šioje populiacijoje pasireiškė retai.

Klinikai reikšmingi laboratoriniai nukrypimai nuo normos pasireiškė dažnai ($\geq 5\%$), tarp jų šarminės fosfatazės koncentracijos padidėjimas; AST ir bilirubino kiekio padidėjimas, kuris, tikėtina, susijęs su pagrindine liga, o ne su Caelyx pegylated liposomal vartojimu. Hemoglobino ir trombocitų sumažėjimas užregistruotas rečiau (< 5 %). Sepsis dėl leukopenijos užregistruotas retai (< 1 %). Kai kurie iš šių nukrypimų gali būti susiję su ŽIV infekcija, o ne su Caelyx pegylated liposomal.

Visi pacientai

100 iš 929 pacientų (10,8 %), sergančių solidiniais navikais, gydant Caelyx pegylated liposomal pasireiškė su infuzijomis susijusios reakcijos, apibūdinamos šiais COSTART terminais: alerginė reakcija, anafilaktoidinė reakcija, astma, veido edema, hipotenzija, vazodilatacija, urtikarija, nugaros skausmai, krūtinės skausmai, šaltkrėtis, karščiavimas, hipertenzija, tachikardija, dispepsija, pykinimas, galvos svaigimas, dispnėja, faringitas, išbėrimas, niežėjimas, prakaitavimas, reakcija injekcijos vietoje ir vaistinių preparatų sąveika. Gydymas visam laikui buvo nutrauktas nedažnai, 2 % atvejų. Panašus reakcijų į infuzijas dažnis (12,4 %) ir gydymo nutraukimo atvejų skaičius (1,5 %) buvo užregistruotas ir krūties vėžio programoje. 3 % daugine mieloma sirgusių ir Caelyx pegylated liposomal bei bortezomibu gydytų pacientų atsirado su infuzija susijusių reakcijų. AIDS - KS sergančių pacientų reakcijos į infuzijas buvo raudonis, dusulys, veido edema, galvos skausmas, šaltkrėtis, nugaros skausmai, krūtinės ir gerklės veržimas ir/arba hipotenzija ir gali pasireikšti nuo 5 % iki 10 % dažniu. Labai retai pasireiškė su infuzija susiję traukuliai. Visiems pacientams reakcijos į infuziją daugiausia pasireiškė atliekant pirmąją infuziją. Laikina sustabdžius infuziją šie simptomai dažniausiai išnyksta be papildomo gydymo. Beveik visiems pacientams galima tęsti gydymą Caelyx pegylated liposomal, kai visi simptomai išnyksta ir nebesikartoja. Reakcijos į infuziją po pirmojo Caelyx pegylated liposomal gydymo ciklo pasikartoja retai (žr. 4.2 skyrių).

Kaulų čiulpų slopinimo atvejai, susiję su anemija, trombocitopenija, leukopenija ir retai fibriline neutropenija, užregistruoti Caelyx pegylated liposomal gydomiems pacientams.

Stomatito atvejai, užregistruoti pacientams, kuriems nuolat skiriamos įprasto doksorubicino hidroklorido infuzijos, dažnai pasireiškė ir Caelyx pegylated liposomal gydomiems pacientams. Tai netrukdė pacientams pabaigti gydymą ir dažniausiai tokiu atveju dozavimo koreguoti nereikia, nebent stomatitas trukdo pacientui valgyti. Šiuo atveju dozių intervalą galima ilginti 1 – 2 savaitėmis arba sumažinti pačią dozę (žr. 4.2 skyrių).

Didesnis širdies nepakankamumo atvejų skaičius yra susijęs su doksorubicino terapija, kurios kumuliacinė dozė yra $> 450 \text{ mg/m}^2$ arba skiriant ir mažesnes dozes pacientams turintiems širdies rizikos faktorių. Devynių iš dešimties AIDS - KS sergančių pacientų, kuriems skiriamos kumuliacinės dozės buvo didesnės negu 460 mg/m^2 , endomiokardine biopsija nenustatyta jokių antraciklino sukeltos kardiomiopatijos požymių. Rekomenduojama Caelyx pegylated liposomal dozė AIDS - KS sergantiems pacientams yra 20 mg/m^2 kas dvi-tris savaites. Kumuliacinė dozė ($> 400 \text{ mg/m}^2$), dėl kurios šiems AIDS - KS pacientams kardiotoksinis poveikis galėtų kelti nerimo, turėtų būti daugiau negu 20 gydymo Caelyx pegylated liposomal kursų per 40 - 60 savaitių.

Be to, endomiokardinės biopsijos buvo atliktos 8 pacientams, sergantiems solidiniais navikais, kurių gaunama kumuliacinė antraciklino dozė buvo $509 \text{ mg/m}^2 - 1\,680 \text{ mg/m}^2$. Billinghamo kardiotoksinio poveikio skaičius buvo intervale 0 – 1,5. Tai rodo, kad kardiotoksinio poveikio nėra arba jis silpnas.

Atliekant pagrindinį III fazės tyrimą lyginant Caelyx pegylated liposomal su doksorubicinu, 58/509 (11,4 %) atsitiktinai parinktų asmenų (10 gydyti Caelyx pegylated liposomal po 50 mg/m^2 kas 4 savaites ir 48 gydyti doksorubicinu po 60 mg/m^2 kas 3 savaites) atitiko protokolinius kardiotoksinio poveikio kriterijus gydymo metu ir/arba po jo. Kardiotoksinis poveikis buvo apibūdinamas kaip sumažėjimas 20 arba daugiau balų nuo pradinio lygio, kai KSIF išliko normalus, arba kaip sumažėjimas 10 ar daugiau balų nuo pradinio lygio, jei KSIF tapo nenormalus (mažesnis negu apatinė normos riba). Nė vienam iš 10 Caelyx pegylated liposomal gydytų asmenų, kuriems pasireiškė kardiotoksinis poveikis pagal KSIF kriterijus, nepasireiškė lėtinio širdies nepakankamumo simptomai ar požymiai. Tuo tarpu 10 iš 48 doksorubicinu gydytų asmenų, kuriems pasireiškė kardiotoksinis poveikis pagal KSIF kriterijus, taip pat pasireiškė LŠN požymiai ir simptomai.

Pacientams, sergantiems solidiniais navikais, taip pat įtraukiant krūties ir kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių poabį, kuriems Caelyx pegylated liposomal buvo skirta po 50 mg/m^2 per ciklą, o kumuliacinės antraciklino dozės siekė $1\,532 \text{ mg/m}^2$, klinikai reikšmingos širdies disfunkcijos atvejų buvo mažai. Iš 418 Caelyx pegylated liposomal po 50 mg/m^2 per ciklą gydytų pacientų, kurių kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KSIF) buvo pamatuota gydymo pradžioje, bent kartą pamatuota po gydymo ir įvertinta atliekant daugiakanalę angiografiją, 88 pacientams kumuliacinė antraciklino dozė buvo $> 400 \text{ mg/m}^2$, t.y. riba, kai gydant standartiniu doksorubicinu padidėja kardiovaskulinio toksinio poveikio rizika. Tik 13 iš šių 88 pacientų (15 %) įvyko bent vienas klinikai reikšmingas KSIF pakitimas, apibūdinamas kaip KSIF, kurio vertė sudaro mažiau negu 45 % skaičiuojant nuo pradinio lygio arba yra ne mažiau kaip 20 balų mažesnė už pradinį lygį. Be to, atliekant tyrimą tik vienam pacientui (kumuliacinė antraciklino dozė 944 mg/m^2) buvo nutrauktas gydymas, kadangi pasireiškė klinikiniai širdies nepakankamumo simptomai.

Jungtinėje 4231 pacientų, vartojančių Caelyx pegylated liposomal krūties vėžiui, kiaušidžių vėžiui, daugybinei mielomai ar su AIDS susijusiai KS gydyti, analizėje nedažnai buvo pranešta apie skilvelinę aritmiją, palpitacijas, širdies nepakankamumą, širdies sustojimą, dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokadą ir sumažėjusią išstūmimo frakciją, bei retai pasitaikė pranešimų apie atrioventrikulinę blokadą, cianozę ir laidumo sutrikimą.

Kaip ir su kitais DNR pažeidžiančiais antineoplastiniais preparatais, pacientams, kuriems buvo skirtas sudėtinis gydymas su doksorubicinu, užregistruota antrinių mieloidinių leukemijų ir mielodisplazijos atvejų. Todėl doksorubicinu gydomiems pacientams reikalinga hematologo priežiūra.

Nors vietinė nekrozė dėl ekstravazacijos pasitaikė labai retai, Caelyx pegylated liposomal laikomas dirgikliu. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad skiriant liposominio doksorubicino hidrochlorido sumažėja ekstravazacinių sužalojimų galimybė. Pasireiškus ekstravazacijos požymiams ar simptomams (pvz., dilgčiojimui, eritemai), tuojau pat nutraukite infuziją ir pradėkite iš naujo į kitą veną. Reakciją galima sušvelninti ant ekstravazacijos vietos apie 30 minučių palaikius ledo. Neskirkite Caelyx pegylated liposomal į raumenis ar poodį.

Odos reakcijos dėl ankstesnės radioterapijos skiriant Caelyx pegylated liposomal pasitaikė retai.

Duomenys, gauti vaistinį preparatą pateikus į rinką

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos Caelyx pegylated liposomal pateikus į rinką, aprašytos 9 lentelėje. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Labai dažnas	≥ 1/10
Dažnas	≥ 1/100 ir < 1/10
Nedažnas	≥ 1/1 000 ir < 1/100
Retas	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Labai retas	< 1/10 000, įskaitant pavienius atvejus

9 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos Caelyx pegylated liposomal pateikus į rinką

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Labai reti	Antriniai burnos navikai ¹
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Venų tromboembolijos, įskaitant tromboflebitą, venų trombozę ir plaučių emboliją
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Reti	Lichenoidinė keratozė
Labai reti	Daugiaformė eritema, <i>Stevens Johnson</i> sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė

¹ Gauta pranešimų apie antrinio burnos vėžio atvejus pacientams, kurie vartojo Caelyx pegylated liposomal ilgą laiką (ilgiau nei metus) ar tiems, kurie gavo kumuliacinę Caelyx pegylated liposomal dozę didesnę nei 720 mg/m² (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Ūmus dokсорubicino hidrochlorido perdozavimas sustiprina toksinį mukozito, leukopenijos ir trombocitopenijos poveikį. Ūmiai perdozavęs pacientas, kuriam pasireiškė stipri mielosupresija, hospitalizuojamas, jam skiriama antibiotikų, trombocitų ir granulocitų transfuzijos bei simptominis mukozito gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – citotoksiniai preparatai (antraciklinai ir susijusios medžiagos), ATC kodas – L01DB01.

Veikimo mechanizmas

Veiklioji Caelyx pegylated liposomal medžiaga yra dokсорubicino hidrochloridas, citotoksiškas antraciklinų grupės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Tikslus dokсорubicino veikimo mechanizmas vėžiui gydyti nėra žinomas. Manoma, kad daugeliu atvejų citotoksinis poveikis kyla dėl DNR, RNR ir proteino sintezės inhibicijos. Greičiausiai taip įvyksta dėl to, kad antraciklinas įsiterpia tarp dvigubų DNR spiralės gretimų bazinių porų ir tai neleidžia joms išsivynioti replikacijai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

509 pacientėms, sergančioms krūties vėžiu su metastazėmis buvo atliktas randomizuotas III fazės tyrimas, kai Caelyx pegylated liposomal lygintas su dokсорubicinu. Protokole nustatytas tikslas

parodyti Caelyx pegylated liposomal ir doksorubicino lygiavertiškumą buvo pasiektas, rizikos koeficientas (RK) išgijimo tikimybei (IT), ligai neprogresuojant buvo 1,00 (95 % PI, kai RK=0,82 – 1,22). Gydomo RK išgijimo tikimybei, pakoreguotas su prognozuojamais kintamaisiais atitiko išgijimą be ligos progresavimo tinkamų gydyti ligonių populiacijoje.

Pirminė kardiotoksinio poveikio analizė parodė, kad širdies sutrikimo dėl kumuliacinės antraciklino dozės rizika buvo žymiai mažesnė gydant Caelyx pegylated liposomal negu doksorubicinu (RK=3,16, $p < 0,001$). Vartojant didesnes negu 450 mg/m² kumuliacines Caelyx pegylated liposomal dozes, širdies sutrikimo atvejų nepastebėta.

Lyginamasis Caelyx pegylated liposomal ir topotekano III fazės tyrimas buvo atliktas 474 pacientėms, sergančioms epiteliniu kiaušidžių vėžiu, po neveiksmingo pirmos eilės platinos chemoterapijos. Tyrimas parodė, kad Caelyx pegylated liposomal gydytų pacienčių grupėje bendras išgyvenamumas (BI) buvo geresnis nei gydytų topotekanu, vertinant pagal rizikos koeficientą (RK), kuris buvo 1,216 (95 % PI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Išgyvenamumas po 1, 2 ar 3 metų, gydant Caelyx pegylated liposomal, atitinkamai buvo 56,3 %, 34,7 % ir 20,2 %, lyginant su 54,0 %, 23,6 % ir 13,2 %, gydant topotekanu.

Pacienčių, kurios buvo jautrios platinai, pogrupyje skirtumas buvo didesnis: RK buvo 1,432 (95 % PI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Išgyvenamumas po 1, 2 ar 3 metų, gydant Caelyx pegylated liposomal, atitinkamai buvo 74,1 %, 51,2 % ir 28,4 %, lyginant su 66,2 %, 31,0 % ir 17,5 %, gydant topotekanu.

Pacienčių, nereagavusių į gydymą platina, pogrupyje gydymo rezultatai buvo panašūs: RK buvo 1,069 (95 % PI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Išgyvenamumas po 1, 2 ar 3 metų, gydant Caelyx pegylated liposomal, atitinkamai buvo 41,5 %, 21,1 % ir 13,8 %, lyginant su 43,2 %, 17,2 % ir 9,5 %, gydant topotekanu.

III fazės atsitiktinių imčių paralelinių grupių atvirame daugelyje centrų vykusiame tyrime, kurio metu lygintas gydymo Caelyx pegylated liposomal ir bortezumibo deriniu bei vien bortezumibu saugumas ir veiksmingumas, dalyvavo 646 daugine mieloma sirgę pacientai, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas ir kurių liga antraciklinais paremtu gydymo metu neprogresavo. Pacientams, gydytiems Caelyx pegylated liposomal ir bortezumibo deriniu, poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai (laikui iki progresavimo – LIP) buvo reikšmingai geresnis, palyginti su ligoiais, vartojusiais vien bortezumibo: rizikos sumažėjimas (RS) buvo 35 % (95 % PI: 21-47 %), $p < 0,0001$, vertinti 407 LIP atvejai. Pacientų, gydytų vien bortezumibu, LIP mediana 6,9 mėnesio, o gydytų Caelyx pegylated liposomal ir bortezumibo deriniu – 8,9 mėnesio. Po protokole numatytos tarpinės analizės (vertinti 249 LIP atvejai) veiksmingumo tyrimą nuspręsta baigti anksčiau nei numatyta. Tarpinės analizės metu nustatyta, kad LIP rizikos sumažėjimas buvo 45 % (95 % PI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Pacientų, gydytų vien bortezumibu, LIP mediana 6,5 mėnesio, o gydytų Caelyx pegylated liposomal ir bortezumibo deriniu – 9,3 mėnesio. Gauti rezultatai (nors ir preliminarūs) atitiko protokole numatytos galutinės analizės duomenis. Galutinė bendro išgyvenamumo (BI) duomenų analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija bortezumibu, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI; nuo 25,2 iki 36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas Caelyx pegylated liposomal kartu su bortezumibu – 33,0 mėnesiai (95 % PI; nuo 28,9 iki 37,1 mėnesio).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Caelyx pegylated liposomal yra ilgai cirkuliuojanti pegiliuota liposominė doksorubicino hidrochlorido forma. Pegiliuotoms liposomoms į paviršių yra įsodinti hidrofilinio polimero metoksipolietileno glikolio (MPEG) segmentai. Šios tiesinės MPEG grupės išsiskleidžia nuo liposomos paviršiaus sukurdamos apsauginį sluoksnį, sumažinantį lipidų dvisluoksnės membranos ir plazmos komponentų sąveiką. Dėl to Caelyx pegylated liposomal liposomos gali cirkuliuoti kraujyje ilgesnį laiką. Pegiliuotos liposomos yra pakankamai mažos (vidutinis jų skersmuo yra apie 100 nm), kad nepažeistos prasiskverbtų per pažeistas naviką maitinančias kraujagysles. Pegiliuotų liposomų prasiskverbimas per kraujagysles ir jų patekimas bei susikaupimas navikuose buvo akivaizdžiai pastebėtas pelėms, sergančioms C-26 gaubtinės žarnos karcinomomis, ir genetiškai paveiktoms

pelėms, sergančioms pažeidimais, panašiais į Kapoši sarkomą. Pegiliuotos liposomos taip pat turi mažo laidumo lipidų matricą ir vidinę vandeningą apsauginę sistemą, kurių derinys padeda išlaikyti doksorubicino hidrochloridą, kol liposomos cirkuliuoja.

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetinės savybės plazmoje, pasireiškiančios žmonių organizmuose, smarkiai skiriasi nuo literatūroje vardijamų, būdingų standartiniams doksorubicino hidrochlorido preparatams. Mažesnėmis dozėmis ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$) Caelyx pegylated liposomal pasižymėjo tiesinėmis farmakokinetinėmis savybėmis. Dozėmis nuo 10 mg/m^2 iki 60 mg/m^2 Caelyx pegylated liposomal pasižymėjo netiesinėmis farmakokinetinėmis savybėmis. Standartinis doksorubicino hidrochloridas pasižymi ekstensyviu pasiskirstymu audiniuose (pasiskirstymo tūris nuo 700 iki $1\ 100 \text{ l/m}^2$) ir greitu pasišalinimu (nuo 24 iki 73 l/h/m^2). Tuo tarpu farmakokinetinės Caelyx pegylated liposomal charakteristikos rodo, kad Caelyx pegylated liposomal dažniausiai cirkuliuoja kraujagyslėse ir kad doksorubicino šalinimas iš kraujo priklauso nuo liposominio nešiklio. Doksorubicinas tampa prieinamas tik po to, kai liposomos prasiskverbia pro kraujagysles ir patenka į audinių sritis.

Ekvivalentinėmis dozėmis Caelyx pegylated liposomal koncentracija plazmoje ir AUC vertė, atspindinčios daugiausia pegiliuotą liposominį doksorubicino hidrochloridą (sudarantį nuo 90 % iki 95 % matuoto doksorubicino), yra daug didesnės už tas, kurios būna vartojant standartinių doksorubicino preparatų.

Caelyx pegylated liposomal neturi būti vartojamas pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

Populiacinės farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės Caelyx pegylated liposomal savybės buvo įvertintos 120 pacientų iš 10 skirtingų klinikinių tyrimų, taikant populiacinės farmakokinetinių savybių analizės metodą. Caelyx pegylated liposomal farmakokinetika dozėmis nuo 10 mg/m^2 iki 60 mg/m^2 buvo geriausiai aprašyta ne tiesiniu palyginamuoju modeliu esant nuliniamas įvesties duomenims ir Michaelis-Menten eliminacijai. Vidinio Caelyx pegylated liposomal klirensio vidurkis buvo $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (nuo 0,008 iki $0,152 \text{ l/h/m}^2$), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis buvo $1,93 \text{ l/m}^2$ (nuo 0,96 iki $3,85 \text{ l/m}^2$), artimas plazmos tūriui. Vidutinis pastebėtas pusinės eliminacijos laikas buvo 73,9 valandos, kintantis nuo 24 iki 231 valandos.

Krūties vėžiu sergančios pacientės

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetika, tirta 18 krūties karcinoma sergančių pacienčių, buvo panaši į farmakokinetiką tirtą didesnei populiacijai, kurią sudarė 120 įvairiomis vėžio formomis sergančių pacientų. Vidinio klirensio vidurkis buvo $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (nuo 0,008 iki $0,027 \text{ l/h/m}^2$), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis – $1,46 \text{ l/m}^2$ (nuo 1,10 iki $1,64 \text{ l/m}^2$). Vidutinis pastebėtas pusinės eliminacijos laikas buvo 71,5 valandos (nuo 45,2 iki 98,5 valandos).

Kiaušidžių vėžiu sergančios pacientės

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetika, tirta 11 kiaušidžių karcinoma sergančių pacienčių, buvo panaši į farmakokinetiką, tirtą didesnei populiacijai, kurią sudarė 120 įvairiomis vėžio formomis sergančių pacientų. Vidinio klirensio vidurkis buvo $0,021 \text{ l/h/m}^2$ (nuo 0,009 iki $0,041 \text{ l/h/m}^2$), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis - $1,95 \text{ l/m}^2$ (nuo 1,67 iki $2,40 \text{ l/m}^2$). Vidutinis pastebėtas pusinės eliminacijos laikas buvo 75,0 valandos (nuo 36,1 iki 125 valandų).

Su AIDS susijusia KS sergantys pacientai

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetika plazmoje buvo vertinta 23 KS sergantiems pacientams, kuriems buvo skirta vienkartinė 20 mg/m^2 dozė sulašinant ją per 30 minučių. Farmakokinetiniai Caelyx pegylated liposomal parametrai (pirmiausia rodantys pegiliuotą liposominį doksorubicino hidrochloridą ir mažus kiekius išlaisvinto doksorubicino hidrochlorido), pastebėti sulašinus 20 mg/m^2 dozę, pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. Caelyx pegylated liposomal gydytų AIDS - KS sergančių pacientų farmakokinetiniai parametrai

Parametras	Vidurkis ± Standartinė paklaida
	20 mg/m ² (n=23)
Maksimali koncentracija plazmoje* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmos klirensas (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Pasiskirstymo tūris (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ skilimo pusperiodis (valandomis)	5,2 ± 1,4
λ ₂ skilimo pusperiodis (valandomis)	55,0 ± 4,8

* išmatuota po 30 minučių trukmės infuzijos

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių tyrimuose su gyvūnais Caelyx pegylated liposomal toksinio poveikio charakteristikos buvo labai panašios į charakteristikas, užregistruotas žmonėms, vartojantiems ilgalaikes standartinio doksorubicino hidrochlorido infuzijas. Caelyx pegylated liposomal doksorubicino hidrochlorido inkapsuliacija į pegiliuotas liposomas sukelia žemiau pateiktą poveikį, kurio stiprumas gali būti įvairus.

Kardiotoksinis poveikis

Su triušiais atlikti tyrimai parodė, kad lyginant su įprastais doksorubicino hidrochlorido preparatais Caelyx pegylated liposomal kardiotoksinis poveikis yra mažesnis.

Toksinis poveikis odai

Atliekant tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, skiriant atitinkamas dozes, po pakartotinio Caelyx pegylated liposomal skyrimo jiems išsivystė sunkūs odos uždegimai ir opiniai pažeidimai. Atliekant tyrimus su šunimis šių pažeidimų atsiradimas ir jų stiprumas sumažėjo, kai dozės buvo sumažintos arba ilginami intervalai tarp dozių vartojimo. Panašūs odos pažeidimai, apibūdinami kaip delnų ir padų eritrodizestezija, taip pat buvo pastebėti pacientams po ilgalaikės intraveninės infuzijos (žr. 4.8 skyrių).

Anafilaktoidinė reakcija

Atlikus toksikologinius kartotinių dozių tyrimus su šunimis, po pegiliuotų liposomų (placebo) skyrimo buvo pastebėtas ūmus atsakas, kuriam buvo būdinga hipotenzija, išblyškusi gleivinė, seilėtekis, vėmimas ir hiperaktyvumo periodai, kuriuos keitė hipoaktyvumas ir letargija. Panašus, tik mažiau stiprus atsakas buvo pastebėtas šunims, kuriems buvo skirta Caelyx pegylated liposomal ir standartinio doksorubicino.

Hipotenzinės reakcijos susilpnėjo prieš tai skyrus antihistaminų preparatų. Tačiau apskritai šis atsakas nebuvo pavojingas gyvybei, ir šunys greitai pasveikdavo nutraukus gydymą.

Vietinis toksinis poveikis

Poodinės tolerancijos tyrimai parodė, kad Caelyx pegylated liposomal, lyginant su standartiniu doksorubicino hidrochloridu, po galimos ekstravazacijos sukelia silpnesnį vietinį audinio sudirginimą ar pažeidimą.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Nors su Caelyx pegylated liposomal nebuvo atlikti tyrimai, farmakologiškai veikli Caelyx pegylated liposomal medžiaga, doksorubicino hidrochloridas, yra mutageniškas ir kancerogeniškas. Pegiliuotos placebo liposomos nėra nei mutageniškos, nei genotoksiškos.

Toksinis poveikis reprodukcinei sistemai

Po vienkartinės 36 mg/kg dozės Caelyx pegylated liposomal pelėms sukėlė silpną ir vidutinišką kiaušidžių ir sėklidžių atrofiją. Žiurkėms po pakartotinių dozių po $\geq 0,25$ mg/kg per dieną sumažėjo sėklidžių svoris ir pasireiškė hipospermija, o šunims po pakartotinių dozių po 1 mg/kg per dieną

pasireiškė difuzinė sėklinių kanalėlių degeneracija ir žymus spermatogenezės susilpnėjimas (žr. 4.6 skyrių).

Nefrotoksinis poveikis

Tyrimo metu nustatyta, kad vienkartinė intraveninė daugiau nei dvigubai viršijanti terapinę Caelyx pegylated liposomal dozė toksiškai veikia beždžionių inkstus. Toksinis poveikis žiurkių ir triušių inkstams buvo stebėtas suleidus net mažesnę vienkartinę doksorubicino hidrochlorido dozę. Tačiau, įvertinus poregistracinio laikotarpio Caelyx pegylated liposomal saugumo stebėjimo duomenų bazės duomenis, negalima daryti išvados, kad Caelyx pegylated liposomal pasižymi žymiu nefrotoksininiu poveikiu žmonėms. Tyrimų su beždžionėmis metu gauti duomenys neturėtų būti svarbūs vertinant vaisto pavojų pacientams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

α -(2-[1,2-distearoil-sn-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrio druska (MPEG-DSPE)
visiškai hidrogenizuotas sojos fosfatidilcholinai (HSPC)
cholesterolis
amonio sulfatas
sacharozė
histidinas
injekcinis vanduo
vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)
natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

20 mėnesių.

Praskiedus

- Cheminės ir fizikinės paruošto tirpalo savybės išlieka nepakitusios 24 valandas, laikant tirpalą 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikėtų suvartoti iš karto. Nesuvartojęs iš karto, vartotojas pats atsako už tai, kad prieš vartojimą paruoštas tirpalas būtų laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas ir ne aukštesnėje kaip 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Ne iki galo panaudotus flakonus reikia sunaikinti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stikliniai flakonai, kiekvienas su silikonu užsandarintu pilku brombutilo kamščiu ir aliuminio aptaisu, 10 ml (20 mg) arba 25 ml (50 mg) tūrio.

Caelyx pegylated liposomal pakuotėje gali būti vienas arba dešimt flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsiradus nuosėdų ar kitokių dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Su Caelyx pegylated liposomal tirpalu reikia elgtis atsargiai. Būtina naudoti pirštines. Jei Caelyx pegylated liposomal patenka ant odos ar gleivinės, nedelsdami kruopščiai nuplaukite vandeniu ir muilu. Su Caelyx pegylated liposomal reikia elgtis ir jį sunaikinti laikantis vietos reikalavimų, taikomų ir kitiems vėžį gydyti skirtiems vaistiniams preparatams.

Nustatykite, kokią Caelyx pegylated liposomal dozę skirsite (remiantis rekomenduojama doze ir paciento kūno paviršiaus plotu). Į sterilų švirkštą pritraukite reikiamą Caelyx pegylated liposomal tūrį. Privaloma griežtai laikytis aseptikos taisyklių, kadangi Caelyx pegylated liposomal nėra jokių konservantų ar bakteriostatinių medžiagų. Reikiamą Caelyx pegylated liposomal dozę prieš skiriant reikia praskiesti 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu. Jei dozė < 90 mg, praskieskite Caelyx pegylated liposomal 250 ml, jei dozė ≥ 90 mg, praskieskite Caelyx pegylated liposomal 500 ml tirpalo. Infuziją galima sulašinti per 60 arba 90 minučių, kaip smulkiau nurodyta 4.2 skyriuje.

Praskiedimui vartojant kitą tirpalą nei 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzinis tirpalas, arba patekus kokiam nors bakteriostatinei medžiagai, pavyzdžiui, benzilo alkoholiui, Caelyx pegylated liposomal gali iškristi į nuosėdas.

Rekomenduojama Caelyx pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninės 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzijos angą. Infuziją galima skirti į periferinę veną. Nenaudokite su vidiniais filtrais.

7. REGISTRUOTOJAS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1996 m. birželio 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. gegužės 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo “preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL DĖŽUTĖ 20 mg/10 ml – 1 flakonas
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL DĖŽUTĖ 20 mg/10 ml – 10 flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
doxorubicini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-OS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename ml Caelyx pegylated liposomal yra 2 mg doksorubicino hydrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: α -(2-[1,2-distearoil-sn-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli (oksietilen)-40 natrio druska, visiškai hidrogenizuotas sojos fosfatidilcholinai, cholesterolis, amonio sulfatas, sacharozė, histidinas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas
10 flakonų
20 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nevartokite pakaitomis su kitomis doksorubicino hydrochlorido formomis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Citotoksinis

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/011/001 (1 flakonas)
EU/1/96/011/002 (10 flakonų)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL DĖŽUTĖ 50 mg/25 ml – 1 flakonas
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL DĖŽUTĖ 50 mg/25 ml – 10 flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
doxorubicini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml Caelyx pegylated liposomal yra 2 mg doksorubicino hydrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: α -(2-[1,2-distearoil-sn-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrio druska, visiškai hidrogenizuotas sojos fosfatidilcholinai, cholesterolis, amonio sulfatas, sacharozė, histidinas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas
10 flakonų
50 mg/25 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nevartokite pakaitomis su kitomis doksorubicino hydrochlorido formomis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Citotoksinis

11. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS IR ADRESAS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (- IAI)

EU/1/96/011/003 (1 flakonas)
EU/1/96/011/004 (10 flakonų)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETĖ 20 mg/10 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilus koncentratas
doxorubicini hydrochloridum

i.v. praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/10 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETĖ 50 mg/25 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilus koncentratas
doxorubicini hydrochloridum

i.v. praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/25 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui doksorubicino hidrochloridas (*doxorubicini hydrochloridum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes gali vėl prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Caelyx pegylated liposomal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Caelyx pegylated liposomal
3. Kaip vartoti Caelyx pegylated liposomal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Caelyx pegylated liposomal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Caelyx pegylated liposomal ir kam jis vartojamas

Caelyx pegylated liposomal yra priešnavikinis preparatas.

Caelyx pegylated liposomal vartojamas gydyti krūties vėžį pacientėms, kurioms nustatyta širdies veiklos sutrikimų rizika. Caelyx pegylated liposomal taip pat vartojamas gydyti kiaušidžių vėžį. Jis vartojamas naikinti vėžines ląsteles, sumažinti auglio dydį, sulėtinti auglio augimą ir pailginti Jūsų gyvenimą.

Caelyx pegylated liposomal kartu su kitu vaistu bortezomibu vartojamas gydyti dauginę mielomą (kraujo vėžį) pacientams, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas.

Caelyx pegylated liposomal taip pat vartojamas gydyti Kapoši sarkomą; nuo Caelyx pegylated liposomal vėžys gali suplonėti, palengvėti ar netgi susitraukti. Kiti Kapoši sarkomos simptomai, tokie kaip patinimas aplink naviką, taip pat gali pagerėti arba išnykti.

Caelyx pegylated liposomal yra vaistinio preparato, kuris sąveikaudamas su ląstelėmis gali selektyviai naikinti vėžines ląsteles. Caelyx pegylated liposomal sudėtyje esantis doksorubicino hidrochloridas yra mažyčiuose rutuliukuose, vadinamuose pegiliuotomis liposomomis, kurios padeda vaistiniam preparatui iš kraujo patekti į vėžinį, o ne į sveiką audinį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal vartoti negalima:

- jeigu yra alergija doksorubicino hidrochloridui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Turite pasakyti gydytojui:

- jeigu Jūs esate gydoma nuo širdies arba kepenų susirgimų;
- jeigu Jūs sergate diabetu, kadangi Caelyx pegylated liposomal sudėtyje yra cukraus ir dėl to gali tekti pakoreguoti Jūsų diabeto gydymą;
- jeigu Jūs sergate Kapoši sarkoma ir Jums pašalinta blužnis;

- jeigu pastebite burnoje opes, spalvos pokytį ar jaučiate bet kokį diskomfortą.

Vaikams ir paaugliams

Caelyx pegylated liposomal negalima vartoti vaikams ir paaugliams, nes nėra žinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

Kiti vaistai ir Caelyx pegylated liposomal

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui

- jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto;
- jeigu Jums yra taikomas ar buvo taikytas kitoks gydymas nuo vėžio, kadangi ypač svarbu atkreipti dėmesį į gydymą, nuo kurio sumažėja baltųjų kraujo kūnelių skaičius, nes tai gali įtakoti tolesnį baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus mažėjimą. Jei Jums kyla abejonų dėl anksčiau skirto gydymo ar dėl kitų ligų, kuriomis sirgote, aptarkite tai su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Kadangi Caelyx pegylated liposomal veiklioji medžiaga doksorubicino hidrochloridas gali sukelti apsigimimus, todėl, jei manote, jog laukiatės, būtinai apie tai pasakykite savo gydytojui. Jeigu Jūs ar Jūsų partneris vartoja Caelyx pegylated liposomal, venkite nėštumo vaisto vartojimo laikotarpiu ir šešis mėnesius po gydymo Caelyx pegylated liposomal.

Kadangi doksorubicino hidrochloridas gali turėti žalingą poveikį žindomiems kūdikiams, prieš pradėdamos vartoti Caelyx pegylated liposomal moterys turi nutraukti žindymą. Sveikatos specialistai rekomenduoja ŽIV užsikrėtusioms moterims bet kokiomis aplinkybėmis nemaitinti savo kūdikių krūtimi, kad neperduotų jiems ŽIV.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei gydymo Caelyx pegylated liposomal metu jaučiatės pavargęs ar mieguistas, nevairuokite, nesinaudokite veikiančiais įrankiais ar mechanizmais.

Caelyx pegylated liposomal sudėtyje yra sojų aliejaus ir natrio

Caelyx pegylated liposomal sudėtyje yra sojų aliejaus. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

Caelyx pegylated liposomal dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal yra unikali vaisto forma. Jo negalima vartoti pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

Kiek Caelyx pegylated liposomal yra skiriama?

Jeigu esate gydoma nuo krūties arba kiaušidžių vėžio, Caelyx pegylated liposomal bus skiriama po 50 mg vienam kvadratiniam metrui Jūsų kūno paviršiaus ploto (atsižvelgiant į Jūsų ūgį ir svorį). Dozė bus kartojama kas 4 savaites tol, kol liga neprogresuos ir Jūs toleruosite gydymą.

Jei esate gydomas nuo dauginės mielomos ir Jums jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas, 4 trijų savaitių gydymo borteomibu kurso dieną iš karto po borteomibo sulašinimo per 1 valandą bus sulašinama 30 mg kvadratiniam metrui kūno paviršiaus ploto (apskaičiuoto atsižvelgiant į Jūsų ūgį ir svorį) Caelyx pegylated liposomal dozė. Dozė bus lašinama kartotinai tol, kol į gydymą pakankamai reaguosite ir jį toleruosite.

Jeigu Jums gydoma Kapoši sarkoma, Caelyx pegylated liposomal bus skiriama po 20 mg vienam kvadratiniam metrui Jūsų kūno paviršiaus ploto (pagal Jūsų ūgį ir svorį). Dozė bus kartojama kas 2 – 3 savaites 2 – 3 mėnesius, po to taip dažnai, kiek reikės, kad būtų išlaikytas Jūsų būklės pagerėjimas.

Kaip Caelyx pegylated liposomal skiriamas

Jūsų gydytojas gali skirti Jums Caelyx pegylated liposomal lašelinę (infuziją) į veną. Priklausomai nuo dozės ir indikacijų, tai gali užtrukti nuo 30 minučių iki daugiau negu vienos valandos (t.y., 90 minučių).

Ką daryti pavartojus per didelę Caelyx pegylated liposomal dozę?

Dėl ūmaus perdozavimo sustiprėja šalutinis poveikis, toks kaip burnos opos arba baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje. Jam gydyti skiriama antibiotikų, trombocitų transfuzijos, naudojami baltųjų kraujo kūnelių gaminimą stimuliuojančios priemonės ir taikomas simptominis burnos opų gydymas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Atliekant Caelyx pegylated liposomal infuziją gali kilti šios reakcijos: veido paraudimas, dusulys, galvos skausmas, šaltkrėtis, nugaros skausmas, krūtinės ir/arba gerklės veržimas, gerklės skausmas, žemas arba padidėjęs kraujospūdis, dažnas širdies plakimas, veido tinimas, karščiavimas, galvos svaigimas, pykinimas, nevirškinimas, niežėjimas, išbėrimas ir prakaitavimas. Labai retai pasitaikė priepuolių (traukulių). Taip pat gali dilgčioti arba tinti oda injekcijos vietoje. Jeigu tuo metu, kai Jums lašinamas Caelyx pegylated liposomal, ima dilgčioti arba skaudėti, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu:

- delnų ir padų oda rausta ir tampa skausminga;
- atsiranda skausmingų paraudimų odoje ir (arba) pūslių ant kūno ar burnoje;
- atsiranda širdies veiklos sutrikimų;
- atsiveria opos burnoje;
- imate karščiuoti ar pasireiškia koks nors kitas infekcijos požymis;
- jums staiga pritrūksta oro arba jaučiate stiprų skausmą krūtinės plote, galintį stiprėti giliai kvėpuojant ar kosint;
- kojos pradeda tinti, kaisti arba tampa jautrios, kartais pradeda skaudėti, o skausmas sustiprėja atsistojant arba vaikščiojant.

Kiti šalutiniai poveikiai

Tarp infuzijų gali pasireikšti:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- delnų ir padų paraudimas, tinimas ir opos. Toks poveikis pasitaiko dažnai ir gali būti stiprus. Kai poveikis stiprus, jis gali trikdyti kasdienę veiklą ir trukti 4 ar daugiau savaičių, kol visiškai išnyksta. Gydytojas gali nuspręsti atidėti naujos dozės pradžią ir/arba sumažinti dozę (žr. toliau esantį skyrelį Kaip išvengti ir gydyti delnų - padų sindromą);
- burnos arba gerklės skausmas arba opos, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, apetito praradimas, svorio netekimas;
- baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio padidėja infekcijų galimybė. Dėl anemijos (raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimo) gali būti jaučiamas nuovargis, o dėl sumažėjusio trombocitų kiekio padidėja kraujavimo rizika. Retais atvejais, dėl mažo baltųjų kraujo kūnelių kiekio gali kilti rimta infekcija. Dėl galimų Jūsų kraujo kūnelių pakitimų Jums bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai. Remiantis klinikiniais AIDS - KS sergančių pacientų tyrimu, kuriame buvo lyginamas gydymas Caelyx pegylated liposomal ir kitoks gydymas (bleomicinas arba vinkristinas), vartojant Caelyx pegylated liposomal gali padidėti kai kurių infekcijų tikimybė. Tačiau priešingai negu AIDS - KS sergantiems pacientams, kai gydymas Caelyx pegylated liposomal buvo lyginamas su standartiniu toli pažengusio kiaušidžių vėžio gydymu (topotekanas), infekcijų rizika Caelyx pegylated liposomal gydomiems pacientams buvo kur kas

mažesnė. Krūties vėžio tyrimų metu mažo kraujo kūnelių kiekio ir infekcijų rizika buvo panašiai maža. Kai kurie iš šių požymių gali būti susiję ne su Caelyx pegylated liposomal, o su Jūsų liga;

- bendras nuovargis, silpnumas, delnų ir padų dilgčiojimas arba skausmas;
- plaukų slinkimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skrandžio skausmas;
- burnos pienligė (grybelinė burnos infekcija), opos nosyje, kraujavimas iš nosies, peršalimo pažeidimai ir liežuvio uždegimas;
- vartojant Caelyx pegylated liposomal laboratoriniai kepenų veiklos tyrimai gali rodyti kepenų funkcijos suaktyvėjimą arba sulėtėjimą;
- mieguistumas, galvos svaigimas, alpimas, kaulų skausmai, nenormalus raumenų įtempimas, krūtinės skausmas, raumenų skausmas, kojų mėšlungis arba tinimas, bendras tinimas, tinklainės (šviesą atpažįstančios akies dalies) uždegimas, padidėjęs ašarų išsiskyrimas, neaiškus matymas, delnų ir padų dilgčiojimas arba skausmas;
- plaukų folikulų uždegimas, pleiskanojanti oda, uždegimas arba išbėrimas, nenormali odos pigmentacija (spalva) ir nagų pažeidimas;
- širdies funkcijos sutrikimai, pvz., neregularus širdies plakimas, išsiplėtusios kraujagyslės;
- karščiavimas, pakilus temperatūra arba kokie nors kiti infekcijos požymiai, kurie gali būti susiję su Jūsų liga;
- kvėpavimo sutrikimai, t.y. sunku kvėpuoti arba kosėti; tai gali būti susiję su infekcijomis, kuriomis užsikrėtėte dėl savo ligos;
- nepakankamas vandens kiekis organizme (dehidratacija), didelis svorio netekimas ir raumenų nykimas, mažas kalcio, magnio, kalio ar natrio kiekis kraujyje, didelis kalio kiekis kraujyje;
- stemplės uždegimas, skrandžio gleivinės uždegimas, sunkumas ryti, sausa burna, dujų kaupimasis, dantenų uždegimas (gingivitas), skonio pojūčio pasikeitimas;
- makšties uždegimas;
- skausmas šlapinantis;
- jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusios odos reakcijos, t.y., odos skausmas, paraudimas ir išsausėjimas taikant radioterapiją, jos taip pat gali pasireikšti vartojant Caelyx pegylated liposomal;
- sąnarių skausmas, susilpnėjęs ar nenormalus dirginimo pojūtis, ragenos uždegimas, akies paraudimas, kapšelio paraudimas gali pasireikšti gydant kartu Caelyx pegylated liposomal ir bortezomibu.

Jei vartojama vien Caelyx pegylated liposomal, kai kuris išvardytas šalutinis poveikis yra mažiau tikėtinas, o kai kuris nepasireiškia visai.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- sumišimas;
- venų uždegimas ir kraujo krešulių susidarymas venose, kurie gali sutrikdyti kraujo tėkmę plaučiuose ir dėl to gali pasireikšti dusulys, skausmas krūtinėje ir pernelyg smarkus širdies plakimas;
- nenormalus širdies ritmas, greitų ar nelygių širdies dūžių pojūtis (palpitacijos), širdies nepakankamumas, dėl kurio Jums sunku kvėpuoti ir gali patinti kojos, širdies sustojimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- dėl mažo deguonies kiekio kraujyje pamėlusi oda ir gleivinės;
- odos sustorėjimo lopai.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- sunkios odos reakcijos, pvz., plačiai išplitęs odos lupimasis, pūslės ir gleivinių erozijos (*Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė);
- ilgai vartojant Caelyx pegylated liposomal (ilgiau kaip metus) gali pasireikšti burnos vėžys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

Strategijos, kaip išvengti delnų ir padų sindromo ir kaip jį gydyti, apima

- kai tik įmanoma, mirkymą delnų ir/arba pėdų šaltame vandenyje (pvz., žiūrint televizorių, skaitant ar klausant radijo);
- laikymą delnų ir pėdų neapdengtomis (jokių pirštinių, kojinių ir pan.);
- buvimą vėsioje vietoje;
- kai šilta, maudymąsi vėsiam vandenyje;
- vengimą energingos veiklos, dėl kurios galima patirti traumų (pvz., bėgimo);
- vengimą labai karšto vandens (pvz., sūkurinių vonių, saunų);
- vengimą ankštos avalynės ar aukštakulnių batelių.

Piridoksinas (vitaminas B6):

- vitamino B6 galima nusipirkti be recepto;
- kasdien vartokite po 50-150 mg pradėdami tada, kai tik pastebėsite pirmuosius raudonavimo požymius ar pajusite dilgčiojimą.

5. Kaip laikyti Caelyx pegylated liposomal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Praskiedus

Cheminės ir fizikinės paruošto tirpalo savybės išlieka nepakitusios 24 valandas, laikant tirpalą 2 °C – 8 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikėtų suvartoti iš karto. Nesuvartoję iš karto vartotojas pats atsako už tai, kad prieš vartojimą paruoštas tirpalas būtų laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas ir ne aukštesnėje kaip 2 °C – 8 °C temperatūroje. Nesunaudotus flakonus, reikia sunaikinti.

Ant etiketės ir kartoninės pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Pastebėjus nuosėdų ar kitų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Caelyx pegylated liposomal sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra doksorubicino hidrochloridas. Viename ml Caelyx pegylated liposomal yra 2 mg pegiliuotos liposominės formos doksorubicino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra α -(2-[1,2-distearoil-sn-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrio druska (MPEG-DSPE), visiškai hydrogenizuotas sojos fosfatidilcholinai (HSFC), cholesterolis, amonio sulfatas, sacharozė, histidinas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti), natrio hidroksidas (pH reguliuoti).
Žr. 2 skyrių.

Caelyx pegylated liposomal koncentratas infuziniam tirpalui: flakonai po 10 ml (20 mg) arba 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Koncentratas infuziniam tirpalui yra sterilus, skaidrus ir raudonos spalvos. Caelyx pegylated liposomal pakuotėje gali būti vienas arba dešimt flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrētas

Išsami informācija apie šī vaistā pateikama Eiropas vaistā agentūros tīklalāpyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams (žr. 3 skyrių):

Su Caelyx pegylated liposomal tirpalu reikia elgtis atsargiai. Būtinai užsimaukite pirštines. Jei Caelyx pegylated liposomal patenka ant odos ar gleivinės, nedelsdami kruopščiai nuplaukite vandeniu ir muilu. Su Caelyx pegylated liposomal reikia elgtis ir jį sunaikinti laikantis vietos reikalavimų, taikomų ir kitiems vaistiniams preparatams, skirtiems gydyti vėžį.

Nustatykite, kokią Caelyx pegylated liposomal dozę skirsite (remiantis rekomenduojama doze ir paciento kūno paviršiaus plotu). Į sterilų švirkštą pritraukite reikiamą Caelyx pegylated liposomal tūrį. Privaloma griežtai laikytis aseptikos taisyklių, kadangi Caelyx pegylated liposomal nėra jokių konservantų ar bakteriostatinių medžiagų. Reikiamą Caelyx pegylated liposomal dozę prieš skiriant reikia praskiesti 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu. Jei dozė < 90 mg, praskieskite Caelyx pegylated liposomal 250 ml, jei dozė ≥ 90 mg, praskieskite Caelyx pegylated liposomal 500 ml tirpalo.

Norint, kad reakcijos į infuziją rizika būtų minimali, pradinė dozė skiriama ne didesniu negu 1 mg/min. greičiu. Jeigu nepasireiškia reakcija į infuziją, tolesnės Caelyx pegylated liposomal infuzijos gali būti atliekamos per 60 minučių.

Krūties vėžio tyrimų programoje buvo leidžiama modifikuoti infuziją pacientams, kurioms pasireiškė reakcija į infuziją: 5 % visos dozės buvo lašinama lėtai per pirmąsias 15 minučių. Jei infuzija buvo toleruojama ir nepasireiškė reakcija, per kitas 15 minučių infuzijos lašinimo greitis buvo padvigubintas. Jei buvo toleruojama, per kitą valandą infuzija buvo baigta. Iš viso ji užtruko 90 minučių.

Jei pacientui pasireiškia ankstyvi reakcijos į infuziją simptomai arba požymiai, nedelsdami nutraukite infuziją, skirkite tinkamą išankstinį gydymą (antihistamino ir/arba trumpai veikiančių kortikosteroidų) ir pradėkite infuziją iš naujo tik lėčiau.

Caelyx pegylated liposomal praskiedimui vartojant kitą tirpalą, o ne 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzinį tirpalą, arba patekus kokiam nors bakteriostatinei medžiagai, pavyzdžiui, benzilo alkoholiui, Caelyx pegylated liposomal gali iškristi nuosėdomis.

Rekomenduojama Caelyx pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninės 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzijos angą. Infuziją galima skirti į periferinę veną. Nenaudokite su vidiniais filtrais.