

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 doksorubicino hidrochlorido (*doxorubicini hydrochloridum*).

Caelyx pegylated liposomal yra doksorubicino hidrochloridas, esantis liposomose, kurių paviršius dengtas metoksipolietileno glikoliu (MPEG). Šis procesas yra vadinamas pegiliacija ir apsaugo liposomas 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.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Dispersija yra sterili, puskaidrė ir raudona.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Caelyx pegylated liposomal vartojamas:

- Kaip monoterapinis preparatas pacientams, sergančioms 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 doksorubicinas (ar kitas antraciklinas).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetinės savybės yra unikalios, todėl negalima jo vartoti pakaitomis su kitokiomis doksorubicino 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 savaičių 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 ją toleruoja. Jeigu medicininis požiūriu 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 nepageidaujamą poveikį, pvz., delnų ir padų eritrodizesteziją (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 savaičių gydymo ciklo modifikavimas). Jeigu pacientams, sergantiems su AIDS susijusia KS pasireiškia tokio pobūdžio toksinis poveikis, rekomenduojamas nuo 2 iki 3 savaičių 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. Dozių modifikavimas AIDS - KS sergantiems pacientams pateikiamas toliau esančioje 4 lentelėje.

1 lentelė. Delnų ir padų eritrodizestezija

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 savaičių 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

	Savaitė po pirmosios Caelyx pegylated liposomal dozės		
Toksinio poveikio laipsnis atliekant vertinimą	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 bortezomibo 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 bortezomibo deriniu, metu buvo koreguojama dozė. Daugiau informacijos apie bortezomibo dozavimą ir dozės koregavimą galima rasti bortezomibo PCS.

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

Paciento būklė	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomibas
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 bortezomibo 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. bortezomibo PCS.

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

AIDS - KS sergantiems pacientams, gydytiems Caelyx pegylated liposomal, dėl toksinio poveikio hematologinei sistemai gali tekti sumažinti dozes, laikinai nutraukti ar atidėti gydymą. Laikina nutraukite gydymą Caelyx pegylated liposomal pacientams, kurių BNS yra < 1 000/mm³ ir/arba trombocitų skaičius yra < 50 000/mm³. Jei vėlesnių gydymo ciklų metu BNS yra < 1 000/mm³, norint palaikyti kraujo kūnelių skaičių, kartu gali būti vartojami G-CSF (arba GM-CSF).

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 intraveninės 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 doksorubicino 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 pradėdant 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, tęsiamo gydymo 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. Skaiciuojant bendrą doksorubicino hidrochlorido dozę, reikia atsižvelgti į ankstesnę (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 ciklofosfamidais.

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 čiulpų 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. Laikinais 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)

Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (DPE)

DPE būdingi skausmingi, makuliniai paraudusios odos iškilimai. Pacientams šis reiškinys dažniausiai atsiranda po dviejų ar trijų gydymo ciklų. Pagerėjimas dažniausiai pasireiškia per 1-2 savaites, o kai kuriais atvejais iki visiško išgijimo gali užtrukti iki 4 savaičių ar ilgiau. DPE profilaktikai ir gydymui yra skiriama 50-150 mg piridoksino dozė per parą ir kortikosteroidai, tačiau šie gydymo būdai nebuvo įvertinti 3 fazės tyrimuose. Kitos DPE prevencijos ir gydymo priemonės apima rankų ir kojų laikymą šaltai, mirkant jas šaltame vandenyje (mirkant, maudantis vonioje ar plaukiojant), vengiant per didelio

karščio ar per karšto vandens ir laikant galūnes laisvai (būnant be kojinių, pirštinių ar batų). Atrodo, kad DPE tiesiogiai susijusi su dozavimo grafiku ir gali susilpnėti pailginant dozavimo intervalą 1-2 savaitėmis (žr. 4.2 skyrių). Tačiau kai kuriems pacientams ši reakcija gali būti sunki bei sekinanti ir gali reikėti nutraukti gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Pacientams, vartojantiems pegiliuoto liposominio doksorubicino, buvo nustatyta intersticinės plaučių ligos (IPL) atvejų, kurie gali pasireikšti ūmiai, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientams pasunkėja kvėpavimo takų simptomai, tokie kaip dusulys, sausas kosulys ir karščiavimas, Caelyx pegylated liposomal vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant ištirti pacientą. Jeigu patvirtinama IPL diagnozė, Caelyx pegylated liposomal vartojimas turi būti nutrauktas ir pacientą reikia atitinkamai gydyti.

Ekstravazacija

Nors pranešimų apie po ekstravazacijos pasireiškusių vietinę nekrozę buvo gauta labai retai, Caelyx pegylated liposomal yra laikomas sukeliančiu dirginimą. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad doksorubicino hidrochlorido vartojimas liposomine forma mažina ekstravazacinio pažeidimo galimybę. Jeigu pasireiškia bet kokie ekstravazacijos požymiai ar simptomai (pvz., perštėjimas, eritema), nedelsiant nutraukite infuziją ir vaistinio preparato vartojimą tęskite į kitą veną. Lengvinant vietines reakcijas gali būti naudingas ekstravazacijos vietos šaldymas ledu maždaug 30 minučių. Caelyx pegylated liposomal negalima leisti į raumenis arba po oda.

Diabetu sergantys pacientai

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

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

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

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Dėl genotoksinio doksorubicino hidrochlorido poveikio (žr. 5.3 skyrių) vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol yra gydomos Caelyx pegylated liposomal ir 8 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingas kontraceptines priemones ir nepradėti kūdikio, kol jis gydomas Caelyx pegylated liposomal ir 6 mėnesius po gydymo nutraukimo.

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 koku 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

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo neutropenija, pykinimas, leukopenija, anemija ir nuovargis.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos (3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 2\%$ pacientų) buvo neutropenija, DPE, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitas, nuovargis, viduriavimas, vėmimas, pykinimas, karščiavimas, dusulys ir pneumonija. Rečiau buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, pilvo skausmas, citomegalo viruso infekcija, įskaitant citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą, astenija, širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, plaučių embolija, tromboflebitas, venų trombozė, anafilaksinė reakcija, anafilaktoidinė reakcija, toksinė epidermio nekrolizė ir Sivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

5 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, pasireiškusios 4231 pacientą, sergantį krūties vėžiu, kiaušidžių vėžiu, daugine mieloma ir su AIDS susijusia KS, gydant Caelyx pegylated liposomal. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką, taip pat įtrauktos ir pažymėtos „^b“. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos, kai jų pasitaikė, pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems Caelyx pegylated liposomal

Organų sistemų klasė	Visų laipsnių dažnis	Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Sepsis
		Pneumonija
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija

		Citomegalo viruso infekcija, įskaitant citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą
		<i>Mycobacterium avium</i> komplekso infekcija
		Kandidozė
		<i>Herpes zoster</i>
		Šlapimo takų infekcija
		Infekcija
		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
		Burnos kandidozė
		Folikulitas
		Faringitas
		Nazofaringitas
	Nedažnas	<i>Herpes simplex</i>
		Grybelinė infekcija
	Retas	Oportunistinė infekcija (įskaitant <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nežinomas	Ūminė mieloidinė leukemija ^b
		Mielodisplastinis sindromas ^b
		Burnos neoplazma ^b
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Leukopenija
		Neutropenija
		Limfopenija
		Anemija (įskaitant hipochrominę)
	Dažnas	Trombocitopenija
		Febrilinė neutropenija
	Nedažnas	Pancitopenija
		Thrombocitozė
	Retas	Kaulų čiulpų nepakankamumas
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
		Anafilaksinė reakcija
	Retas	Anafilaktoidinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
	Dažnas	Kacheksija
		Dehidracija
		Hipokalemija
		Hiponatremija
		Hipokalcemija
	Nedažnas	Hiperkalemija
		Hipomagnezemija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Sumišimo būseną
		Nerimas
		Depresija
		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Periferinė neuropatija
		Periferinė sensorinė neuropatija
		Neuralgija
		Parestezija
		Hipoestezija
		Disgeuzija
		Galvos skausmas
		Letargija

		Galvos svaigimas
	Nedažnas	Polineuropatija
		Traukuliai
		Sinkopė
		Dizestezija
		Mieguistumas
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas
	Nedažnas	Miglotas matymas
		Padidėjęs ašarojimas
	Retas	Retinitas
Širdies sutrikimai ^a	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Palpitacijos
		Širdies sustojimas
		Širdies nepakankamumas
		Stazinis širdies nepakankamumas
		Kardiomiopatija
		Kardiotoksiškumas
	Retas	Skilvelių aritmija
		Dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada
		Laidumo sutrikimas
		Atrioventrikulinė blokada
		Cianozė
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
		Hipotenzija
		Veido ir kaklo paraudimas
	Nedažnas	Plaučių embolija
		Infuzijos vietos nekrozė (įskaitant minkštųjų audinių nekrozę ir odos nekrozę)
		Flebitas
		Ortostatinė hipotenzija
	Retas	Tromboflebitas
		Venų trombozė
		Vazodilatacija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dusulys
		Varginantis dusulys
		Kraujavimas iš nosies
		Kosulys
	Nedažnas	Astma
		Krūtinės diskomfortas
	Retas	Gerklės veržimas
	Dažnis nežinomas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Stomatitas
		Pykinimas
		Vėmimas
		Viduriavimas
		Vidurių užkietėjimas
	Dažnas	Gastritas
		Aftinis stomatitas
		Burnos išopėjimas
		Dispepsija
		Disfagija
		Ezofagitas
		Pilvo skausmas
		Viršutinės pilvo dalies skausmas

		Burnos skausmas
		Sausa burna
	Nedažnas	Vidurių pūtimas
		Gingivitas
	Retas	Glositas
		Lūpos išopėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas ^a
		Išbėrimas (įskaitant eriteminį, makulopapulinį ir papulinį)
		Alopecija
	Dažnas	Odos lupimasis
		Pūslės
		Odos sausumas
		Eritema
		Niežėjimas
		Padidėjęs prakaitavimas
		Odos hiperpigmentacija
	Nedažnas	Dermatitas
		Eksfoliacinis dermatitas
		Aknė
		Odos opos
		Alerginis dermatitas
		Dilgėlinė
		Odos spalvos pokyčiai
		Petechijos
		Pigmentacijos pokyčiai
		Nagų sutrikimai
Retas	Toksinė epidermio nekrolizė	
	Daugiaformė eritema	
	Pūslinis dermatitas	
	Lichenoidinė keratozė	
Nežinomas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ^b	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas (įskaitant raumenų ir griaučių skausmą, nugaros skausmą, galūnių skausmą)
		Dažnas
		Raumenų skausmas
		Šonarių skausmas
	Kaulų skausmas	
Nedažnas	Raumenų silpnumas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Skausmingas šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Krūties skausmas
	Retas	Makšties infekcija
		Kapšelio eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas
		Nuovargis
	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija
		Skausmas
		Krūtinės skausmas
	Į gripą panašus sutrikimas	

		Šaltkrėtis
		Gleivinės uždegimas
		Astenija
		Negalavimas
		Edema
		Periferinė edema
	Nedažnas	Leidimo vietos ekstravazacija
		Injekcijos vietos reakcija
		Veido edema
		Hipertermija
	Retas	Gleivinės membranos sutrikimas
Tyrimai	Dažnas	Svorio sumažėjimas
	Nedažnas	Išmetimo frakcijos sumažėjimas
	Retas	Pakitę kepenų funkcijos tyrimai (įskaitant bilirubino kiekio padidėjimą kraujyje, alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimą ir aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimą)
		Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Radiacijos sukeltų odos reakcijų atsinaujinimas ^a

^a Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą

^b Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Delnų ir padų eritrodizestezija

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, apie kurį buvo pranešta krūties / kiaušidžių vėžio klinikinių tyrimų metu, buvo delnų ir padų eritrodizestezija (DPE). Bendras DPE dažnis, apie kurį buvo pranešta kiaušidžių ir krūties vėžio klinikinių tyrimų metu, atitinkamai buvo 41,3 % ir 51,1 %. Šie poveikiai, apie kuriuos buvo pranešta, pasireiškė 16,3 % ir 19,6 % pacientų, dažniausiai buvo lengvi ir sunkūs (3-ojo laipsnio). Gyvybei pavojingų (4-ojo laipsnio) atvejų, apie kuriuos buvo pranešta, dažnis buvo < 1 %. Dėl DPE nedažnai visam laikui reikėjo nutraukti gydymą (1,9 % ir 10,8 %). Buvo pranešta apie DPE pasireiškimą 16 % daugybine mieloma sergančių pacientų, kuriems buvo taikomas kombinuotas gydymas Caelyx pegylated liposomal kartu su bortezomibu. Buvo pranešta apie 3-ojo laipsnio DPE pasireiškimą 5 % pacientų. Pranešimų apie 4-ojo laipsnio DPE nebuvo. DPE pasireiškimo dažnis AIDS – KS populiacijoje (1,3 % visų laipsnių, 0,4 % 3-ojo laipsnio DPE, nė vieno atvejo 4-ojo laipsnio DPE) buvo iš esmės mažesnis. Žr. 4.4 skyrių.

Oportunistinės infekcijos

Nepageidaujamas poveikis kvėpavimo sistemai, dažnai pasireiškęs Caelyx pegylated liposomal klinikinių tyrimų metu, ir kuris gali būti susijęs su oportunistinėmis infekcijomis (OI) AIDS sergantiems pacientams. Oportunistinių infekcijų pasireiškimas pastebėtas KS sergantiems pacientams pavartojus Caelyx pegylated liposomal ir dažnai pastebimas pacientams, sergantiems ŽIV sukeltu imunodeficitu. Dažniausios klinikinių tyrimų metu pastebėtos OI buvo kandidozė, citomegalo virusas, herpes simplex, Pneumocystis jirovecii pneumonija ir mycobacterium avium kompleksas.

Toksinis poveikis širdžiai

Didesnis širdies nepakankamumo atvejų skaičius yra susijęs su doksorubicino terapija, kurios kumuliacinė dozė yra > 450 mg/m² 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/m², endomiokardine biopsija nenustatyta jokių antraciklino sukeltos kardiomiopatijos požymių. Rekomenduojama Caelyx pegylated liposomal dozė AIDS - KS sergantiems pacientams yra 20 mg/m² kas dvi-tris savaites. Kumuliacinė dozė (> 400 mg/m²), 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 mg/m² – 1 680 mg/m². 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/m² kas 4 savaites ir 48 gydyti doksorubicinu po 60 mg/m² kas 3 savaites) atitiko protokolinius kardiotoksinio poveikio kriterijus gydymo metu ir/arba po jo. Kardiotoksinis poveikis buvo apibūdintas 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 krūtis ir kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių poaibį, kuriems Caelyx pegylated liposomal buvo skirta po 50 mg/m² per ciklą, o kumuliacinės antraciklino dozės siekė 1 532 mg/m², klinikai reikšmingos širdies disfunkcijos atvejų buvo mažai. Iš 418 Caelyx pegylated liposomal po 50 mg/m² 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 mg/m², 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/m²) buvo nutrauktas gydymas, kadangi pasireiškė klinikiniai širdies nepakankamumo simptomai.

Radiacijos sukeltų odos reakcijų atsinaujinimas

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūmus doksorubicino 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 doksorubicino hidrochloridas, citotoksiškas antraciklinų grupės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces peucetius var. caesius*. Tikslus doksorubicino 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 pacientams, sergančioms krūties vėžiu su metastazėmis buvo atliktas randomizuotas III fazės tyrimas, kai Caelyx pegylated liposomal lygintas su doksorubicinu. 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 tinkamą 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 pacientams, 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 borteomibo deriniu bei vien borteomibu saugumas ir veiksmingumas, dalyvavo 646 daugine mieloma sirgę pacientai, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas ir kurių liga antraciklinais paremto gydymo metu neprogresavo. Pacientams, gydytiems Caelyx pegylated liposomal ir borteomibo deriniu, poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai (laikui iki progresavimo – LIP) buvo reikšmingai geresnis, palyginti su ligoniais, vartojusiais vien borteomibo: rizikos sumažėjimas (RS) buvo 35 % (95 % PI: 21-47 %), $p < 0,0001$, vertinti 407 LIP atvejai. Pacientų, gydytų vien borteomibu, LIP mediana 6,9 mėnesio, o gydytų Caelyx pegylated liposomal ir borteomibo 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 borteomibu, LIP mediana 6,5 mėnesio, o gydytų Caelyx pegylated liposomal ir borteomibo 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 borteomibu, 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 borteomibu – 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 metoksilpolietileno 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 vardinamų, būdingų standartiniams doksorubicino hidrochlorido preparatams. Mažesnėmis dozėmis (10 mg/m² – 20 mg/m²) Caelyx pegylated liposomal pasižymėjo tiesinėmis farmakokinetinėmis savybėmis. Dozėmis nuo 10 mg/m² iki 60 mg/m² Caelyx pegylated liposomal pasižymėjo netiesinėmis farmakokinetinėmis savybėmis. Standartinis doksorubicino hidrochloridas pasižymi ekstensyviu pasiskirstymu audiniuose (pasiskirstymo tūris nuo 700 iki 1 100 l/m²) ir greitu pašalinimu (nuo 24 iki 73 l/h/m²). 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 sritį.

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/m² iki 60 mg/m² buvo geriausiai aprašyta ne tiesiniu palyginamuoju modeliu esant nuliniams įvesties duomenims ir Michaelis-Menten eliminacijai. Vidinio Caelyx pegylated liposomal klirenso vidurkis buvo 0,030 l/h/m² (nuo 0,008 iki 0,152 l/h/m²), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis buvo 1,93 l/m² (nuo 0,96 iki 3,85 l/m²), 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 klirenso vidurkis buvo 0,016 l/h/m² (nuo 0,008 iki 0,027 l/h/m²), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis – 1,46 l/m² (nuo 1,10 iki 1,64 l/m²). 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 klirenso vidurkis buvo 0,021 l/h/m² (nuo 0,009 iki 0,041 l/h/m²), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis - 1,95 l/m² (nuo 1,67 iki 2,40 l/m²). 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/m² 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/m² dozę, pateikiami 6 lentelėje.

6 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 reprodukinei 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 fosfatidilcholinas (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. Nesuvartojėms 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 dispersija 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 kokiai 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

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

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, SKIRTI 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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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 (PASP)**

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

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI 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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (- IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

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 pacientams, 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 draudžiama:

- 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 opeles, spalvos pokytį ar jaučiate bet kokį diskomfortą.

Pacientams, vartojusiems pegiliuoto liposominio doksorubicino, pastebėta intersticinių plaučių ligų atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Intersticinės plaučių ligos simptomai yra kosulys ir dusulys, kartais su karščiavimu, kuriuos sukelia ne fizinis aktyvumas. Jei pasireiškė simptomai, kurie gali būti intersticinės plaučių ligos požymiai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

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 abejonių 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. Moterys turi vengti nėštumo ir naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol yra gydomos Caelyx pegylated liposomal ir aštuonis mėnesius po gydymo Caelyx pegylated liposomal nutraukimo. Vyrai turi naudoti kontracepcijos metodą, kol yra gydomi Caelyx pegylated liposomal ir šešis mėnesius po gydymo Caelyx pegylated liposomal nutraukimo, kad jų partnerė nepastotų. 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 savaičių gydymo bortezomibu kurso dieną iš karto po bortezomibo 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:

- sunkios alerginės reakcijos, kurios gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą; sunkumą ryti ar kvėpuoti; niežtintį išbėrimas (dilgėlinę)
- apimti uždegimo ir susiaurėję kvėpavimo takai plaučiuose, sukeltys kosulį, švokštimą ir dusulį (astmą)
- paraudimas, prakaitavimas, šaltkrėtis arba karščiavimas
- krūtinės skausmas arba diskomfortas
- nugaros skausmas
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis
- greitas širdies plakimas
- priepuoliai (traukuliai)

Gali pasireikšti injekcinio skysčio nuotėkis iš venos į audinius po oda. Jeigu tuo metu, kai Jums lašinamas Caelyx pegylated liposomal, ima dilgčioti arba skaudėti, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau aprašytų sunkių šalutinių poveikių:

- atsirado karščiavimas, nuovargis arba kraujosruvų ar kraujavimo požymių (labai dažnas)
- paraudimas, patinimas, lupimasis ar skausmingumas, daugiausia ant rankų ar kojų (delnų-pačių sindromas). Šie poveikiai gali pasireikšti labai dažnai ir kartais gali būti sunkūs. Sunkiais atvejais šie poveikiai gali sutrikdyti kasdienę veiklą ir gali tęstis 4 savaites ar ilgiau, kol visiškai išnyks. Gydytojas gali patarti atidėti kitos dozės vartojimą ir (arba) sumažinti sekančią dozę (toliau žr. „Strategijos, kaip išvengti delnų ir pačių sindromo“)
- opos burnoje, sunkus viduriavimas ar vėmimas ar pykinimas (labai dažnas)
- infekcijos (dažnas), įskaitant plaučių infekcijas (pneumonija), ar infekcijos, kurios gali paveikti regėjimą
- dusulys (dažnas)
- stiprus skrandžio skausmas (dažnas)
- didelis silpnumas (dažnas)
- sunki alerginė reakcija, kuri gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą; sunkumą ryti ar kvėpuoti; niežtintį išbėrimas (dilgėlinę) (nedažnas)

- širdies sustojimas (širdis nustoja plakti); širdies nepakankamumas, kuriam esant širdis nepumpuoja pakankamai kraujo į kūną ir dėl to pasireiškia dusulys ir gali pradėti tinti kojos (nedažnas)
- kraujo krešuliai, kurie nukeliauja į plaučius, sukeldami krūtinės skausmą ir dusulį (nedažnas)
- kojos pradeda tinti, kaisti arba tampa jautrios, kartais pradeda skaudėti, o skausmas sustiprėja atsistojant arba vaikščiojant (retas)
- sunkus ar gyvybei pavojingas išbėrimas pūslėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis, ir lytinius organus (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas) arba viso kūno išbėrimas (toksinė epidermio nekrolizė) (retas)

Kiti šalutiniai poveikiai

Tarp infuzijų gali pasireikšti:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl kurio gali padidėti infekcijos galimybė. Retais atvejais dėl mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus gali pasireikšti sunki infekcija. Anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius) gali sukelti nuovargį, o sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl dėl galimų kraujo ląstelių pokyčių, Jums reguliariai reikės atlikti kraujo tyrimus;
- sumažėjęs apetitas;
- vidurių užkietėjimas;
- odos išbėrimai, įskaitant odos paraudimą, alerginį odos išbėrimą, raudonumą arba iškilų odos išbėrimą;
- plaukų slinkimas;
- skausmas, įskaitant raumenų ir krūtinės raumenų, sąnarių, rankų ar kojų skausmą;
- didelio nuovargio pojūtis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- infekcijos, įskaitant sunkią viso kūno infekciją (sepsį), plaučių infekcijos, *herpes zoster* viruso infekcijos (juostinė pūslelinė), bakterinės infekcijos tipas (*mycobacterium avium* komplekso infekcija), šlapimo takų infekcija, grybelinės infekcijos (įskaitant pienligę ir burnos pienligę), plaukų šaknų infekcijos, infekuota ar sudirginta gerklė, infekuota nosis, sinusai ar gerklė (peršalimas)
- mažas baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius, pasireiškiantis kartu su karščiavimu
- didelis svorio sumažėjimas ir raumenų nykimas, nepakankamas vandens kiekis organizme (dehidratacija), mažas kalio, natrio ar kalcio kiekis kraujyje
- sumišimo, nerimo jausmas, depresija, sunkumas užmigti
- nervų pažeidimas, galintis sukelti dilgčiojimą, tirpimą, skausmą ar skausmo praradimą, nervo skausmas, neįprasti pojūčiai odoje (tokie kaip dilgčiojimas ar ropinėjimo pojūtis), sumažėję pojūčiai ar jautrumas, ypač odoje
- skonio pojūčio pasikeitimas, galvos skausmas, didelio mieguistumas su mažu energijos kiekiu, galvos svaigimas
- akų uždegimas (konjunktyvitas)
- greitas širdies plakimas
- didelis ar mažas kraujospūdis, paraudimas
- dusulys, kurį gali sukelti fizinis aktyvumas, kraujavimas iš nosies, kosulys
- skrandžio gleivinės arba stemplės uždegimas, opos burnoje, nevirškinimas, sunkumas ryti, burnos skausmas, sausa burna
- odos problemos, įskaitant odos pleiskanojimą ar sausumą, odos paraudimas, pūslės ar opos odoje, niežėjimas, tamsūs plotai odoje
- padidėjęs prakaitavimas
- raumenų spazmai ar skausmai
- skausmas, įskaitant raumenų, kaulų ar nugaros
- skausmas šlapinantis
- alerginė reakcija į vaisto infuziją, į gripą panaši liga, šaltkrėtis, kūno ertmių ar takų, tokių kaip nosies, burnos ar kvėpavimo takų, gleivinės uždegimas, silpnumo jausmas, bendras negerumas, patinimas, kurį sukelia skysčių kaupimasis organizme, rankų, kulkšnių ar pėdų patinimas

- svorio sumažėjimas

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

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- *herpes simplex* viruso infekcijos (opos ar lytinių organų pūslelinė), grybelinė infekcija
- mažas visų rūšių kraujo ląstelių skaičius, padidėjęs trombocitų skaičius (ląstelių, padedančių kraujui krešėti)
- alerginė reakcija
- didelis kalio kiekis kraujyje, mažas magnio kiekis kraujyje
- nervų pažeidimas, paveikiantis daugiau nei vieną kūno sritį
- priepuoliai (traukuliai), alpimas
- nemalonus ar skausmingas pojūtis, ypač liečiant, mieguistumas
- miglotas matymas, ašarotos akys
- greitas arba netolygus širdies plakimas (palpitacijos), širdies raumens liga, širdies pažeidimas
- audinių pažeidimas (nekrozė) injekcijos vietoje, venų uždegimas, sukeltas patinimą ir skausmą, galvos svaigimas atsisėdus ar atsistojus
- krūtinės diskomfortas
- dujų kaupimasis, dantenų uždegimas (gingivitas)
- odos problemos arba išbėrimai, įskaitant odos lupimąsi ir pleiskanojimą, alerginis odos išbėrimas, opos ar dilgėlinė ant odos, odos spalvos pokyčiai, natūralios odos spalvos (pigmento) pokyčiai, mažos raudonos ar violetinės dėmės, kurias sukelia kraujavimas po oda, nagų problemos, aknė
- raumenų silpnumas
- krūtinės skausmas
- sudirgimas ar skausmas injekcijos vietoje
- veido patinimas, aukšta kūno temperatūra
- anksčiau pasireiškusių (tokių kaip uždegimas, paraudimas ar skausmas) pasireiškimas toje kūno vietoje, kur anksčiau buvo taikytas gydymas radioterapija arba buvo pažeidimų nuo anksčiau į veną vartotos chemoterapijos

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- infekcijos, pasireiškiančios žmonėms, kurių imuninė sistema silpna
- mažas kraujo ląstelių skaičius kaulų čiulpuose
- tinklainės uždegimas, galintis sukelti regėjimo pokyčius ar aklumą
- nenormalus širdies ritmas, širdies veiklos pokyčiai, matomi EKG (elektrokardiogramoje), galintys pasireikšti kartu su lėtu širdies plakimu, širdies sutrikimais, paveikiančiais širdies plakimą ir ritmą, dėl mažo deguonies kiekio kraujyje pamėlusi oda ir gleivinės
- kraujagyslių išsiplėtimas
- veržimo pojūtis gerklėje
- opos ir liežuvio patinimas, opos ant lūpų
- odos išbėrimas skysčio užpildytomis pūslėmis
- makšties infekcija, kapšelio paraudimas
- kūno ertmių ir takų gleivinių, tokių kaip nosies, burnos ar kvėpavimo takų, sutrikimai
- nenormalūs kepenų kraujo tyrimų rezultatai, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- greitai besivystantis kraujo vėžys, kuris paveikia kraujo ląsteles (ūminė mieloidinė leukemija), kaulų čiulpų liga, paveikianči kraujo ląsteles (mielodisplazinis sindromas), burnos ar lūpų vėžys.
- kosulys ir dusulys, galimai kartu su karščiavimu, kuriuos sukelia ne fizinis aktyvumas (intersticinė plaučių liga).

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 neprisidengtomis (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 hidrogenizuotas sojos fosfatidilcholinis (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

Caelyx pegylated liposomal yra sterilus, skaidrus ir raudonos spalvos.

Caelyx pegylated liposomal pakuotėje gali būti vienas arba dešimt flakonų.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Polska

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

Portugal

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

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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

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

Su Caelyx pegylated liposomal dispersija 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.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)
SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) doksorubicino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie intersticinę plaučių ligą, gautus iš literatūros ir spontaniškų pranešimų, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų ryšį laiko atžvilgiu, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp pegiliuoto liposominio doksorubicino ir intersticinės plaučių ligos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pegiliuoto liposominio doksorubicino, informaciniai dokumentai.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl doksorubicino, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra doksorubicino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.