

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml zdravila Caelyx pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida v pegiliranem liposomskem pripravku.

Caelyx pegylated liposomal, liposomski pripravek, je doksorubicinijev klorid, inkapsuliran v liposomih s površinsko vezanim metoksi polietilenglikolom (MPEG). Ta postopek, znan kot pegilacija, zavaruje liposome pred tem, da bi jih spoznal mononuklearni fagocitni sistem (MPS), kar podaljša njihovo zadrževanje v krvnem obtoku.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsebuje popolnoma hidrogeniran sojin fosfatidilholin (iz zrn soje) – glejte poglavje 4.3.

Vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Suspenzija je sterilna, prosojna in rdeče barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je indicirano za zdravljenje:

- Metastatskega raka dojke pri bolnicah s povečanim tveganjem za bolezen srca, v obliki monoterapije.
- Napredovalega raka jajčnikov, če predhodno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, indicirano za prvo linijo, pri bolnici ni bilo uspešno.
- V kombinaciji z borteomibom za zdravljenje napredovalega diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli najmanj eno vrsto predhodnega zdravljenja in so bodisi že imeli presaditev kostnega mozga ali pa niso primerni zanj.
- Z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma (KS) pri bolnikih z majhnim številom celic CD4 (< 200 limfocitov CD4/mm³) in razširjeno mukokutano ali visceralno boleznijo.
- Zdravilo Caelyx pegylated liposomal lahko uporabljate kot sistemsko kemoterapijo prve izbire ali kot kemoterapijo druge izbire pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom in bolezen, ki je napredovala kljub predhodni kombinirani sistemski kemoterapiji z vsaj dvema od naslednjih citostatikov: alkaloid vinke, bleomicin in standardni doksorubicin (ali kakšen drug antraciklin) ter pri tistih bolnikih, ki so slabo prenašali takšno predhodno kombinirano sistemsko kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal smete uporabljati le pod nadzorom usposobljenega onkologa, specializiranega za dajanje citotoksičnih zdravil.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal ima zanj značilne farmakokinetične lastnosti in ga ne smete prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

Odmerjanje

Rak dojk in rak jajčnikov

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal se daje intravensko v odmerku 50 mg/m² enkrat na vsake 4 tedne, dokler bolezen ne napreduje in bolnica dobro prenaša zdravljenje.

Diseminirani plazmocitom

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal bolniku infundirajte v odmerku 30 mg/m² na 4. dan 3-tedenske sheme zdravljenja z bortezomibom v obliki 1-urne infuzije, ki jo dajte takoj po infuziji bortezomiba. Shema zdravljenja z bortezomibom sestoji iz infundiranja odmerkov po 1,3 mg/m² na 1., 4., 8. in 11. dan, na vsake 3 tedne. Infuzije navedenega odmerka ponavljajte dokler se bolnik zadovoljivo odziva na zdravljenje in ga dobro prenaša. Dajanje obeh zdravil na 4. dan se lahko odloži do 48 ur, če je to medicinsko potrebno. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal dajte intravensko v odmerku 20 mg/m² na vsaka dva do tri tedne. Presledki naj ne bodo krajši od 10 dni, ker ni mogoče izključiti kopičenja zdravila in posledične povečane toksičnosti. Za doseganje terapevtskega odziva je priporočljivo bolnike zdraviti dva do tri mesece. Zdravljenje nadaljujte, kolikor dolgo je potrebno za ohranitev terapevtskega odziva.

Za vse bolnike

Če se pojavijo zgodnji simptomi ali znaki infuzijske reakcije (glejte poglavji 4.4. in 4.8), infuzijo takoj prekinite, bolniku dajte ustrezno premedikacijo (antihistaminik in/ali kratkodelujoči kortikosteroid) in nato nadaljujte infuzijo z manjšo hitrostjo.

Smernice za prilagajanje odmerka zdravila Caelyx pegylated liposomal

Za obvladovanje neželenih učinkov, npr. palmarno-plantarne eritrodizestezijske (PPE), stomatitisa ali hematološke toksičnosti, lahko odmerek zdravila zmanjšate ali odložite njegovo dajanje. Smernice za prilagajanje odmerka zdravila Caelyx pegylated liposomal v primeru pojava teh neželenih učinkov so podane v spodnjih preglednicah. Stopnja toksičnosti, navedena v teh preglednicah, temelji na merilih NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Preglednici za palmarno-plantarno eritrodizestezijsko (Preglednica 1) in stomatitis (Preglednica 2) podajata shemo za prilagajanje odmerka, ki so jo uporabljali v kliničnih raziskavah zdravljenja raka dojk in raka jajčnikov (prilagoditev priporočenega 4-tedenskega kroga zdravljenja). Če se ti toksični učinki pojavijo pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, lahko podobno prilagodite priporočeni 2- do 3-tedenski krog zdravljenja.

Preglednica za hematološko toksičnost (Preglednica 3) podaja shemo za prilagajanje odmerka, uporabljeno v kliničnih študijah le pri zdravljenju bolnic z rakom dojk ali rakom jajčnikov. Prilagoditev odmerka za bolnike, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, je opisana v poglavju 4.8.

Preglednica 1. Palmarno-plantarna eritrodizestezijska

Trenutna ocena stopnje toksičnosti	Teden po prejšnjem odmerku zdravila Caelyx pegylated liposomal		
	4. teden	5. teden	6. teden
Stopnja 1 (blag eritem, otekanje ali deskvamacija, ki ne ovira vsakodnevnih dejavnosti)	Ponovite odmerek, razen če ni bolnik prejel kožne toksičnosti 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Ponovite odmerek, razen če ni bolnik prejel kožne toksičnosti 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Zmanjšajte odmerek za 25%; vrnite se na 4-tedenski presledek
Stopnja 2 (eritem, deskvamacija ali otekanje, ki ovira, a ne preprečuje vsakodnevnih)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zmanjšajte odmerek za 25%; vrnite se na 4-tedenski presledek

telesnih dejavnosti; majhni mehurji ali razjede s premerom, manjšim od 2 cm)			
Stopnja 3 (mehurji, razjede ali otekanje, ki ovirajo hojo ali normalne vsakodnevne dejavnosti; nošenje običajnih oblačil ni mogoče)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite
Stopnja 4 (difuzni ali lokalni procesi, ki povzročajo infekcijske zaplete; priklenjenost na posteljo ali bolnišnično zdravljenje)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite

Preglednica 2. Stomatitis

Trenutna ocena stopnje toksičnosti	Teden po prejšnjem odmerku zdravila Caelyx pegylated liposomal		
	4. teden	5. teden	6. teden
Stopnja 1 (neboleče razjede, eritem ali blage bolečine)	Ponovite odmerek, razen če ni bolnik prejel stomatitisa 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Ponovite odmerek, razen če ni bolnik prejel stomatitisa 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Zmanjšajte odmerek za 25%; vrnite se na 4-tedenski razmik ali prenehajte s to terapijo - po presoji zdravnika
Stopnja 2 (boleč eritem, edem ali razjede, vendar bolnik lahko je)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zmanjšajte odmerek za 25%; vrnite se na 4-tedenski razmik ali prenehajte s to terapijo - po presoji zdravnika
Stopnja 3 (boleč eritem, edem ali razjede; bolnik ne more jesti)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite
Stopnja 4 (potrebno parenteralno ali enteralno hranjenje)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite

Preglednica 3. Hematološka toksičnost (absolutno število nevtrofilcev ali trombociti) ukrepanje pri bolnicah z rakom dojk ali jajčnikov

STOPNJA	ABSOLUTNO ŠTEVILO NEVTROFILCEV AŠN	TROMBOCITI	PRILAGODITEV
Stopnja 1	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Nadaljujte zdravljenje, ne da bi zmanjšali odmerek.
Stopnja 2	1.000 - < 1.500	50.000 - < 75.000	Počakajte, da bo AŠN \geq 1.500 in število trombocitov \geq 75.000; nato ponovite odmerek, ne da bi ga zmanjšali.
Stopnja 3	500 - < 1.000	25.000 - < 50.000	Počakajte, da bo AŠN \geq 1.500 in število trombocitov \geq 75.000; nato ponovite odmerek, ne da bi ga zmanjšali.
Stopnja 4	< 500	< 25.000	Počakajte, da bo AŠN \geq 1.500 in

		število trombocitov ≥ 75.000 ; nato zmanjšajte odmerek za 25% ali nadaljujte s polnim odmerkom in podporo z rastnim faktorjem.
--	--	--

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki se zdravijo z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z bortezomibom in pri katerih se pojavi palmarno-plantarna eritrodiseesteziya (PPE) oziroma stomatitis, je treba odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal prilagoditi, kot je opisano v Preglednicah 1 in 2 zgoraj. V Preglednici 4 spodaj je podan načrt, ki so ga uporabljali za druge prilagoditve odmerka v kliničnem preskušanju zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki prejemajo zdravilo Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z bortezomibom. Za podrobnejše informacije o odmerjanju bortezomiba in prilagajanju odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bortezomib.

Preglednica 4. Prilagoditev odmerjanja pri zdravljenju z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z bortezomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom

Stanje bolnika	Caelyx pegylated liposomal	bortezomib
Če se pojavi zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z absolutnim številom nevtrofilcev (AŠN) $< 1.000/\text{mm}^3$	V tem krogu ne infundirajte zdravila, če se to pojavi pred 4. dnevom, po 4. dnevju pa bolniku zmanjšajte naslednji odmerek za 25%.	Zmanjšajte naslednji odmerek za 25%.
Če je na kateri koli dan infundiranja zdravila po 1. dnevju posameznega kroga: - število trombocitov $< 25.000/\text{mm}^3$ - hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ - AŠN $< 500/\text{mm}^3$	V tem krogu ne infundirajte zdravila, če se to pojavi pred 4. dnevom, po 4. dnevju pa bolniku zmanjšajte naslednji odmerek za 25% v naslednjih krogih, če je bil odmerek bortezomiba zmanjšan zaradi hematološke toksičnosti.*	Ne infundirajte, če v posameznem krogu bolniku niste dali dveh ali več odmerkov, mu zmanjšajte odmerek za 25% v naslednjih krogih.
V primeru pojava nehematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje, povezane z uporabo zdravila	Ne infundirajte zdravila, dokler bolnik ne okreva do stopnje toksičnosti < 2 , potem pa pri vseh naslednjih odmerkih zmanjšajte velikost njegovega odmerka za 25% .	Ne infundirajte zdravila, dokler bolnik ne okreva do stopnje toksičnosti < 2 , potem pa pri vseh naslednjih odmerkih zmanjšajte velikost njegovega odmerka za 25%.
Če se pojavi nevropatska bolečina ali periferna nevropatija	Prilagoditev odmerka zdravila ni potrebna .	Za navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bortezomib.

*za dodatne informacije o odmerjanju bortezomiba in prilagoditvi odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bortezomib

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetika zdravila Caelyx pegylated liposomal, ugotovljena pri majhnem številu bolnikov s povečano koncentracijo celotnega bilirubina, se ne razlikuje od farmakokinetike pri bolnikih z normalnim celokupnim bilirubinom. Toda dokler še ni dodatnih izkušenj, morate odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal pri bolnikih z okvaro jeter zmanjšati glede na izkušnje kliničnih raziskav raka dojke in raka jajčnikov, in sicer: če je koncentracija bilirubina na začetku zdravljenja med 1,2 in 3,0 mg/dl, prvi odmerek zmanjšajte za 25%. Če je koncentracija bilirubina $> 3,0 \text{ mg/dl}$, prvi odmerek zmanjšajte za 50%. Če bolnik prenese prvi odmerek brez povečanja koncentracije serumskega bilirubina ali jetrnih encimov, lahko odmerek za 2. krog povečate na naslednjo odmerno raven, tj. če je bil prvi odmerek zmanjšan za 25%, ga v 2. krogu povečajte na polni odmerek; če je bil prvi odmerek zmanjšan za 50%, ga v 2. krogu povečajte na 75% polnega odmerka. Odmerek smete v naslednjih krogih povečati do polnega odmerka, če bolnik to dobro prenaša. Zdravilo Caelyx pegylated liposomal lahko uporabite pri bolnikih z metastazami v jetrih in s sočasnim povečanjem koncentracije bilirubina in jetrnih encimov do 4-kratne zgornje meje normalnega razpona vrednosti. Pred uporabo zdravila

Caelyx pegylated liposomal morate oceniti delovanje jeter z običajnimi kliničnimi laboratorijskimi testi, npr. ALT/AST, alkalno fosfatazo in bilirubinom.

Bolniki z okvaro ledvic

Ker se doksorubicin presnavlja v jetrih in izloča z žolčem, prilagoditev odmerka naj ne bi bila potrebna. Podatki populacijske farmakokinetike (v testiranem razponu očistka kreatinina od 30 do 156 ml/min) kažejo, da delovanje ledvic ne vpliva na ledvični očistek zdravila Caelyx pegylated liposomal. Podatki o farmakokinetiki zdravila pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 30 ml/min niso na voljo.

Splenektomirani bolniki, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Izkušenj z zdravilom Caelyx pegylated liposomal pri splenektomiranih bolnikih ni, zato zdravljenje teh bolnikov z zdravilom Caelyx pegylated liposomal ni priporočljivo.

Pediatrični bolnik

Izkušnje pri otrocih so omejene. Zdravljenje bolnikov, mlajših od 18 let, z zdravilom Caelyx pegylated liposomal ni priporočljivo.

Starostniki

Populacijska analiza kaže, da starost v preskušanem razponu (21 do 75 let) bistveno ne spremeni farmakokinetike zdravila Caelyx pegylated liposomal.

Način uporabe

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal se uporablja v obliki intravenske infuzije. Za navodila o pripravi in posebnih previdnostnih ukrepih za ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete dati v obliki bolusne injekcije ali nerazredčene raztopine. Priporočljivo je, da je infuzijska linija za zdravilo Caelyx pegylated liposomal prek stranskega nastavka priključena na intravensko infuzijo 5% (50 mg/ml) glukoze, da zagotovite dodatno razredčenje in na najmanjšo možno mero zmanjšate nevarnost tromboze in ekstravazacije. Infuzija lahko teče v periferno veno. Ne smete uporabljati linijskih filtrov. Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete dajati intramuskularno ali subkutano (glejte poglavje 6.6).

Za odmerke < 90 mg: zdravilo Caelyx pegylated liposomal razredčite z 250 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje.

Za odmerke ≥ 90 mg: zdravilo Caelyx pegylated liposomal razredčite s 500 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje.

Rak dojke/rak jajčnikov/diseminirani plazmocitom

Da bi kar najbolj zmanjšali nevarnost infuzijskih reakcij, hitrost infuzije začetnega odmerka ne sme preseči 1 mg/minuto. Če se ne pojavi infuzijska reakcija, lahko naslednje infuzije zdravila Caelyx pegylated liposomal date v 60 minutah.

Pri bolnicah z infuzijsko reakcijo prilagodite način infundiranja zdravila, kot sledi:

5% celotnega odmerka infundirajte počasi v prvih 15 minutah. Če bolnica to dobro prenese in nima reakcije, lahko v naslednjih 15 minutah podvojite hitrost infuzije. Če to še vedno dobro prenaša, lahko infuzijo dokončate v naslednji uri, da bo skupni čas infundiranja 90 minut

Z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal razredčite z 250 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje in ga dajte bolniku v 30-minutni intravenski infuziji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete uporabljati za zdravljenje z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma, ki bi ga bilo mogoče učinkovito zdraviti lokalno ali s sistemskim interferonom alfa.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi razlik v farmakokinetičnih značilnostih in režimu odmerjanja, zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete prosto zamenjevati z drugimi zdravili z doksorubicinijevim kloridom.

Kardiotoksičnost

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo Caelyx pegylated liposomal, je priporočljivo rutinsko pogosto spremljanje EKG. Prehodne elektrokardiografske spremembe, npr. sploščenje valov T, znižanje veznice ST in benigne motnje srčnega ritma, ne zahtevajo nujno prenehanja zdravljenja z zdravilom Caelyx pegylated liposomal. Zmanjšanje kompleksa QRS pa velja za izrazitejši znak toksičnega učinka na srce. Če se pojavi ta sprememba, premislite o potrebi po endomiokardni biopsiji, ki je najbolj dokončna preiskava za ugotovitev okvare miokarda zaradi antraciklinov.

Bolj specifičen način ocenjevanja in spremljanja delovanja srca od EKG je merjenje iztisnega deleža levega prekata z ehokardiografijo ali, še bolje, z multiplo proženo angiografijo (*Multiple Gated Angiography - MUGA*). Takšen pregled je treba opraviti rutinsko še pred začetkom terapije s z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in ga med zdravljenjem redno ponavljati. Ocena delovanja levega prekata je nujna pred vsakim dodatnim dajanjem zdravila Caelyx pegylated liposomal, ki presega življenjski kumulativni odmerek antraciklinov 450 mg/m².

Omenjene preiskave in postopke za oceno delovanja srca in njegovo spremljanje med zdravljenjem z antraciklini uporabljajte v naslednjem vrstnem redu: spremljanje EKG, merjenje iztisnega deleža levega prekata, endomiokardna biopsija. Če izvid pokaže možno okvaro srca v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal, morate skrbno pretehtati koristnost nadaljnega zdravljenja v primerjavi s tveganjem za okvaro miokarda.

Pri bolnikih s srčno boleznijo, ki zahteva zdravljenje, uporabite zdravilo Caelyx pegylated liposomal le, če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje za bolnika.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca, ki prejemajo zdravilo Caelyx pegylated liposomal, morate biti previdni.

Kadarkoli se pojavi sum na kardiomiopatijo, tj. če se iztisni delež levega prekata bistveno zmanjša glede na vrednost pred začetkom zdravljenja in/ali je iztisni delež levega prekata manjši od prognostično relevantne vrednosti (npr. < 45%), po potrebi opravite endomiokardno biopsijo in skrbno pretehtajte koristi nadaljnega zdravljenja v primerjavi s tveganjem za ireverzibilno okvaro srca.

Kongestivno srčno popuščanje zaradi kardiomiopatije se lahko pojavi nenadoma in brez predhodnih EKG sprememb, lahko tudi več tednov po koncu zdravljenja.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki so prejeli druge antracikline. Pri celokupnem odmerku doksorubicinijevega klorida morate upoštevati tudi morebitno predhodno ali sočasno zdravljenje s kardiotoksičnimi spojinami, npr. z drugimi antraciklini ali antrakinoni ali npr. 5-fluorouracilom. Pri bolnikih, ki so jim predhodno obsevali mediastinum ali pri tistih, ki so sočasno zdravljeni s ciklofosfamidom, pa se lahko kardiotoksičnost pojavi že pri kumulativnih odmerkih antraciklina, manjših od 450 mg/m².

Kardialni varnostni profil zdravila pri režimu odmerjanja, priporočenem za rak dojke in rak jajčnikov (50 mg/m²), je podoben kot pri odmerjanju 20 mg/m² za bolnike, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom (glejte poglavje 4.8).

Mielosupresija

Številni bolniki, zdravljeni z zdravilom Caelyx pegylated liposomal, imajo mielosupresijo že na začetku zdravljenja zaradi dejavnikov, kot so npr. obstoječa okužba s HIV, številna sočasna ali predhodno uporabljena zdravila ali pa infiltracija kostnega mozga. V osrednji raziskavi pri bolnicah z rakom jajčnikov, zdravljenih z odmerkom 50 mg/m², je bila mielosupresija na splošno blaga do zmerna in reverzibilna ter ni bila povezana z epizodami okužb zaradi nevtropenije ali sepso. Poleg tega je bila v nadzorovani klinični raziskavi zdravila Caelyx pegylated liposomal v primerjavi s topotekanom incidenca z zdravljenjem povezane sepse bistveno manjša pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so prejemale zdravilo Caelyx pegylated liposomal, kot v skupini, ki je prejela topotekan. Podobno majhno incidenco mielosupresije so ugotavljali tudi pri bolnicah z metastatskim rakom dojke v klinični raziskavi, v kateri so zdravilo Caelyx pegylated liposomal uporabili kot zdravljenje prve izbire. V nasprotju z izkušnjami pri bolnicah z rakom dojke ali rakom jajčnikov pa kaže, da je pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, ravno mielosupresija tisti neželeni učinek, ki omejuje odmerek (glejte poglavje 4.8). Zaradi nevarnosti mielosupresije morate med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal pogosto in redno opravljati preiskave krvne slike, vsaj pred vsakim odmerkom zdravila.

Dolgotrajna huda mielosupresija lahko vodi do sekundarnih okužb ali krvavitev.

V nadzorovanih kliničnih študijah pri z aidsom povezanem Kaposijevem sarkomu so bile oportunistične okužbe med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal očitno pogostejše kot med zdravljenjem s kombinacijo bleomicina in vinkristina. Bolniki in zdravniki se morajo tega zavedati in ustrezno ukrepati.

Sekundarne hematološke maligne bolezni

Tako kot med uporabo drugih antineoplastičnih zdravil, ki okvarijo DNK, so tudi pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z doksorubicinom, poročali o primerih sekundarne akutne mieloične levkemije in mielodisplazij. Zato je treba vse bolnike, zdravljene z doksorubicinom, hematološko nadzorovati.

Sekundarne neoplazme v ustni votlini

O zelo redkih primerih sekundarnega raka v ustni votlini so poročali pri bolnikih, ki so bili dalj časa (več kot eno leto) izpostavljeni zdravilu Caelyx pegylated liposomal ali pri bolnikih, ki so prejeli celokupni odmerek zdravila Caelyx, ki je bil večji od 720 mg/m². Primere sekundarnega raka v ustni votlini so ugotovili tako med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in še do 6 let po zadnjem odmerku. Bolnike je treba redno pregledovati na prisotnost razjed v ustni votlini ali zaradi kakršnega koli neprijetnega občutka v ustih, ki bi lahko kazal na sekundarno neoplazmo v ustih.

Infuzijske reakcije

Že nekaj minut po začetku infuzije zdravila Caelyx pegylated liposomal se lahko pojavijo resne in včasih celo življenje ogrožajoče infuzijske reakcije, za katere je značilen odziv alergijskega ali anafilaktoidnega tipa s simptomi kot so astma, rdečica, urtikarijski izpuščaj, bolečine v prsih, zvišana telesna temperatura, hipertenzija, tahikardija, pruritus, znojenje, težko dihanje, obrazni edem, mrzlica, bolečine v hrbtu, stiskanje v prsih in žrelu in/ali hipotenzija. Zelo redko se lahko v povezavi z infuzijskimi reakcijami pojavijo tudi konvulzije (glejte poglavje 4.8). Te simptome lahko običajno odpravimo z začasno prekinitvijo infuzije, običajno že brez dodatne terapije, kljub temu pa morate imeti vedno pri roki ustrezna zdravila za njihovo zdravljenje (npr. antihistaminike, kortikosteroide, adrenalin in antikonvulzive) in opremo za urgentno zdravljenje, pripravljeno za takojšnjo uporabo. Pri večini bolnikov se lahko kemoterapija z zdravilom Caelyx pegylated liposomal nadaljuje po pomiritvi vseh simptomov in se ti kasneje več ne bodo ponovili. Infuzijske reakcije se le redko ponovijo po prvem krogu kemoterapije. Da bi tveganje za njihov pojav zmanjšali na najmanjšo možno mero, začetnega odmerka ne smete infundirati hitreje kot 1 mg/min (glejte poglavje 4.2).

Diabetiki

Upoštevajte, da vsaka viala zdravila Caelyx pegylated liposomal vsebuje saharozo in da odmerek dajete v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje.

Za pogoste neželene učinke, ki so zahtevali prilagoditev odmerka ali ukinitvev zdravila, glejte poglavje 4.8.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih raziskav medsebojnega delovanja zdravila Caelyx pegylated liposomal z drugimi zdravili ni bilo, le pri bolnicah z ginekološkimi malignomi so opravili kombinirane raziskave faze II s konvencionalnimi kemoterapevtiki. Med sočasno uporabo zdravil, za katera je znano, da medsebojno delujejo s standardnim doksorubicinijevim kloridom, je potrebna previdnost. Kot druga zdravila doksorubicinijevega klorida lahko tudi zdravilo Caelyx pegylated liposomal okrepi toksičnost drugih zdravil proti raku. Med kliničnimi raziskavami pri bolnikih s solidnimi tumorji (vključno z rakom dojke ali rakom jajčnikov), sočasno zdravljenih s ciklofosfamidom ali taksani, niso zasledili novih aditivnih toksičnih učinkov. Pri bolnikih z aidsom so med uporabo standardnega doksorubicinijevega klorida opisali poslabšanje hemoragičnega cistitisa, ki ga je povzročila uporaba ciklofosfamida, in povečanje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Med sočasno uporabo drugih citotoksičnih zdravil, zlasti mielotoksičnih, je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Sumijo, da, pri uporabi med nosečnostjo, doksorubicinijev klorid povzroča resne okvare ploda. Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi morate svetovati, naj ne zanosijo, medtem ko same ali njihov partner prejemajo zdravilo Caelyx pegylated liposomal in še šest mesecev po prenehanju zdravljenja z njim (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Caelyx pegylated liposomal izloča v mleko pri ljudeh. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčku mora ženska pred začetkom zdravljenja z zdravilom Caelyx pegylated liposomal prenehati dojit, ker se veliko zdravil, vključno z antraciklini, izloča v mleko pri ljudeh. Zdravstveni strokovnjaki priporočajo, naj s HIV okužene ženske v nobenem primeru ne dojijo, da se prepreči prenos HIV.

Plodnost

Učinka doksorubicinijevega klorida na plodnost pri človeku niso ocenjevali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal nima vpliva ali ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar so v dosedanjih kliničnih študijah med njegovo uporabo v redkih primerih (< 5%) opazili omotico in zaspanost. Bolniki, pri katerih se pojavita ta dva neželena učinka, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v kliničnih raziskavah raka dojke ali jajčnikov (50 mg/m² na vsake 4 tedne), je bila palmarno-plantarna eritrodizesteziya (PPE). Splošna incidenca PPE je bila 44,0 do 46,1%. Ti učinki so bili večinoma blagi, o hujših primerih (3. stopnje) pa so poročali v 17 do 19,5% primerov. Incidenca smrtno nevarnih (4. stopnje) primerov je bila < 1%. PPE je redko povzročila dokončno ukinitvev zdravila (3,7 do 7,0%). Za PPE je značilen boleč, makularen pordel kožni izpuščaj. Ta učinek se pri bolnikih običajno pojavi po dveh ali treh krogih zdravljenja. Izboljšanje običajno nastopi v enem do dveh tednih, v nekaterih primerih pa lahko traja tudi do 4 tedne ali celo dlje, da izpuščaj popolnoma mine. Za profilakso in zdravljenje PPE so uporabljali piridoksin v

odmerku 50 do 150 mg na dan in kortikosteroide, vendar tovrstnega zdravljenja še niso ovrednotili v raziskavah faze III. Med drugimi načini za preprečevanje in zdravljenje PPE so hlajenje dlani in stopal s hladno vodo (namakanje, kopeli, plavanje), izogibanje prekomerni toploti ali topli vodi in skrb, da jih nič ne stiska (izogibanje nošenja nogavic, rokavic ali tesne obutve). Kaže, da je PPE predvsem povezana z režimom odmerjanja in jo lahko ublažite s podaljšanjem razmika med odmerki za 1 do 2 tedna (glejte poglavje 4.2), vendar je lahko ta reakcija pri nekaterih bolnikih huda in bolnika oslabi in lahko zahteva prekinitve zdravljenja. Pri bolnicah z rakom dojk in rakom jajčnikov so pogosto poročali tudi o stomatitisu oz. mukozitisu ter navzei, medtem ko je bil v programu raziskav z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma (20 mg/m² na vsaka 2 tedna) najpogostejši neželeni učinek mielosupresija, večinoma v smislu levkopenije (glejte poglavje o z aidsom povezanem Kaposijevem sarkomu). O PPE so poročali pri 16% bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z borteomibom. O PPE 3. stopnje so poročali pri 5% bolnikov, primerov s PPE 4. stopnje pa ni bilo. Najpogosteje poročani neželeni učinki (ki so bili povezani s prejemanjem zdravil in so se pojavili med zdravljenjem z njimi) pri zdravljenju z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z borteomibom so bili slabost (40%), driska (35%), nevtropenija (33%), trombocitopenija (29%), bruhanje (28%), utrujenost (27%) in zaprtje (22%).

Raziskava pri bolnicah z rakom dojk

509 bolnic z napredovalim rakom dojk, ki niso prejele predhodne kemoterapije za metastaze raka dojk, je bilo zdravljenih bodisi z zdravilom Caelyx pegylated liposomal (n=254) v odmerku 50 mg/m² na vsake 4 tedne bodisi s standardnim (*Opomba: ni v originalu vendar vsebinsko bistveno/Comment: not in the original, but essential for clarity*) doksorubicinom (n=255) v odmerku 60 mg/m² na vsake 3 tedne v klinični raziskavi faze III (197-328). O naslednjih pogostih neželenih učinkih so poročali pogosteje pri standardnem doksorubicinu kot pri zdravilu Caelyx pegylated liposomal: navzea (53% za standardni doksorubicin in 37% za zdravilo Caelyx pegylated liposomal, za jakost 3. do 4. stopnje pa 5% in 3%), bruhanje (31% in 19%; 3. do 4. stopnja 4% in manj kot 1%), kakršna koli alopecija (66% in 20%), izrazita alopecija (54% in 7%) in nevtropenija (10% in 4%, 3. do 4. stopnja 8% in 2%).

O mukozitisu (23% in 13%, 3. do 4. stopnja 4% in 2%) in stomatitisu (22% in 15%, 3. do 4. stopnja 5% in 2%) so poročali pogosteje pri zdravilu Caelyx pegylated liposomal kot pri standardnem doksorubicinu. Povprečno trajanje najpogostejših hudih neželenih učinkov (3. do 4. stopnja) pri obeh skupinah je bilo 30 dni ali manj. Popoln seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal, je podan v Preglednici 5.

Incidenca smrtno nevarnih (4. stopnja) hematoloških učinkov je bila < 1,0%, o sepsi pa so poročali pri 1% bolnikov. Podpora z dajanjem ravnega faktorja je bila potrebna pri 5,1% bolnikov, dajanje transfuzij pa pri 5,5% bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Klinično pomembni nenormalni laboratorijski izvidi (3. in 4. stopnje) v tej skupini niso bili pogosti – o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina so poročali pri 2,4% bolnikov, povečani koncentraciji AST pri 1,6% bolnikov in povečani koncentraciji ALT pri < 1% bolnikov, niso pa poročali o nobenem primeru klinično pomembnega povečanja koncentracije serumskega kreatinina.

Preglednica 5. Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnicah z rakom dojk (50 mg/m² vsake 4 tedne) (bolnice, zdravljene z zdravilom Caelyx pegylated liposomal), razporejeni po resnosti in organskih sistemih, skladno s priporočenimi izrazi po klasifikaciji MedDRA
zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100, < 1/10); občasni (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Neželeni učinki po organskih sistemih	Rak dojk Vse jakosti n=254 (≥ 5%)	Rak dojk stadij 3. ali 4. stopnje n=254 (≥ 5%)	Rak dojk n=404 (1-5%) ki še niso bili poročani v kliničnih preskušanjih
Infekcijske in parazitske bolezni			
pogosti	faringitis		folikulitis, glivične okužbe, razjede (neherpetične), okužba zgornjih dihal
občasni		faringitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
pogosti	levkopenija, anemija, nevtropenija, trombocitopenija	levkopenija, anemija	trombocitemija
občasni		nevtropenija	
Presnovne in prehranske motnje			
zelo pogosti	anoreksija		
pogosti		anoreksija	
Bolezni živčevja			
pogosti	parestezije	parestezije	periferna nevropatija
občasni	somnolenca		
Očesne bolezni			
pogosti			solzenje, zamegljen vid
Srčne bolezni			
pogosti			ventrikularne aritmije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
pogosti			epistaksa
Bolezni prebavil			
zelo pogosti	slabost, stomatitis, bruhanje		
pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, dispepsija, razjede v ustih	bolečine v trebuhu, driska, slabost, stomatitis	bolečine v ustih
občasni		razjede v ustih, zaprtje, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja			

zelo pogosti	PPE*, alopecija, izpuščaj	PPE*	
pogosti	suha koža, obarvanje kože, nenormalna pigmentacija kože, eritem	izpuščaj	bulozni izpuščaj, dermatitis, eritematozni izpuščaj, bolezninohtov, luskasta koža
občasni		nenormalna pigmentacija kože, eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
pogosti			krči v nogah, bolečine v kosteh, mišično-skeletne bolečine
Motnje reprodukcije in dojk			
pogosti			bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
zelo pogosti	astenija, utrujenost, mukozitis NOS		
pogosti	šibkost, zvišana telesna temperatura, bolečine	astenija, mukozitis NOS	edem, edem nog
občasni		utrujenost, šibkost, bolečine	

* palmarno-plantarna eritrodisezija (sindrom prizadetosti rok in stopal).

Program zdravljenja raka jajčnikov

V kliničnih preskušanjih so 512 bolnic z rakom jajčnikov (podskupina 876 bolnic s solidnimi tumorji) zdravili z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v odmerku 50 mg/m². Za neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal, glejte Preglednico 6.

Preglednica 6. Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnicah z rakom jajčnikov (50 mg/m² vsake 4 tedne) (bolnice, zdravljene z zdravilom Caelyx pegylated liposomal), razporejeni po resnosti in organskih sistemih, skladno s priporočenimi izrazi po klasifikaciji MedDRA
zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100, < 1/10); občasni (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Neželeni učinki po organskih sistemih	Rak jajčnikov Vse jakosti n=512 (≥ 5%)	Rak jajčnikov stadij III/IV n=512 (≥ 5%)	Rak jajčnikov n=512 (1-5%)
Infekcijske in parazitske bolezni			
pogosti	faringitis		okužba, moniliaza ust, herpes zoster, okužbe sečil
občasni		faringitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			

zelo pogosti	levkopenija, anemija, nevtropenija, trombocitopenija	nevtropenija	
pogosti		levkopenija, anemija, trombocitopenija	hipokromna anemija
Bolezni imunskega sistema			
pogosti			alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje			
zelo pogosti	anoreksija		
pogosti			dehidracija, kaheksija
občasni		anoreksija	
Psihiatrične motnje			
pogosti			tesnoba, depresija, nespečnost
Bolezni živčevja			
pogosti	parestezije, somnia		glavobol, omočica, nevropatija, hipertonija
občasni		parestezije, somnia	
Očne bolezni			
pogosti			konjunktivitis
Srčne bolezni			
pogosti			srčno-žilne bolezni
Žilne bolezni			
pogosti			vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
pogosti			dispneja, okrepljen kašelj
Bolezni prebavil			
zelo pogosti	zaprtje, driska, slabost, stomatitis, bruhanje		
pogosti	bolečine v trebuhu, dispepsija, razjede v ustih	slabost, stomatitis, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska	razjede v ustih, ezofagitis, slabost in bruhanje, gastritis, disfagija, suha usta, napenjanje, gingivitis, motnje okusa
občasni		zaprtje, dispepsija, razjede v ustih	
Bolezni kože in podkožja			
zelo pogosti	PPE*, alopecija, izpuščaj	PPE*	

pogosti	suha koža, obarvanje kože	alopecija, izpuščaj	vezikulobulozni izpuščaj, pruritus, eksfoliativni dermatitis, kožne bolezni, makulopapulozni izpuščaj, potenje, akne, kožne razjede
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
pogosti			bolečine v hrbtu, mialgija
Bolezni sečil			
pogosti			disurija
Motnje reprodukcije in dojk			
pogosti			vaginitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
zelo pogosti	astenija, bolezni sluznic		
pogosti	zvišana telesna temperatura, bolečine	astenija, bolezni sluznic, bolečine	mrzlica, bolečine v prsih, bolehnost, periferni edem
občasni		zvišana telesna temperatura	
Preiskave			
pogosti			hujšanje

* palmarno-plantarna eritrodisezija (sindrom prizadetosti rok in stopal).

Mielosupresija je bila večinoma blaga ali zmerna in obvladljiva. V redkih primerih so opazili sepo, povezano z levkopenijo (< 1%). Redko je bila potrebna podpora z rastnim faktorjem (< 5%), transfuzijo pa je potrebovalo približno 15% bolnic (glejte poglavje 4.2).

V podskupini 410 bolnic z rakom jajčnikov so bili med klinično pomembnimi nenormalnimi laboratorijskimi izvidi, ki so se pojavili v kliničnih preskušanjih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal, zvečanje koncentracije celokupnega bilirubina (običajno pri bolnikih z jetrnimi metastazami) (5%) in serumske koncentracije kreatinina (5%). O zvečanju koncentracije AST so poročali manj pogosto (< 1%).

Bolnice s solidnimi tumorji: v večji kohorti 929 bolnikov s solidnimi tumorji (vključno z rakom dojk in rakom jajčnikov), ki so jih zdravili pretežno z odmerkom 50 mg/m² vsake 4 tedne, sta bila profil neželenih učinkov zdravila in incidenca neželenih učinkov podobna kot pri bolnicah, zdravljenih v osrednjih preskušanjih raka dojk in raka jajčnikov.

Program zdravljenja diseminiranega plazmocitoma

Od 646 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli najmanj eno vrsto predhodnega zdravljenja, jih je bilo skupaj 318 zdravljenih s kombinirano terapijo z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v odmerku 30 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije, dane na 4. dan po bortezomibu (le-tega pa so infundirali v odmerku 1,3 mg/m² v 1., 4., 8. in 11. dnevu na vsake tri tedne), oziroma z bortezomibom v monoterapiji v kliničnem preskušanju faze III. Za neželene učinke, poročane pri ≥ 5% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z bortezomibom, glejte Preglednico 7.

Nevtropenija, trombocitopenija in anemija so bili najpogosteje poročani hematološki učinki tako pri kombinirani terapiji z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in bortezomibom kot pri monoterapiji z bortezomibom. Incidenca nevtropenije 3. in 4. stopnje je bila večja v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje kot v skupini, ki je prejela monoterapijo (28% v primerjavi s 14%) in tudi

incidenca trombocitopenije 3. in 4. stopnje je bila večja v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje kot v skupini za monoterapijo (22% v primerjavi s 14%), medtem ko je bila incidenca anemije podobna v obeh terapevtskih skupinah (7% v primerjavi s 5%).

O stomatitisu so poročali pogosteje v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje (16%) kot v skupini, ki je prejela monoterapijo (3%), in večina primerov je bila po jakosti 2. stopnje ali manj. O stomatitisu 3. stopnje so poročali pri 2% bolnikov v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, primerov stomatitisa 4. stopnje pa ni bilo.

O slabosti in bruhanju so poročali pogosteje v skupini za kombinirano zdravljenje (40% in 28%) kot v skupini za monoterapijo (32% in 15%), po jakosti pa sta bila večinoma 1. ali 2. stopnje.

Zdravljenje z enim ali obema zdraviloma so zaradi pojava neželenih učinkov ukiniteli pri 38% bolnikov. Pogosti neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja z borteomibom in zdravilom Caelyx pegylated liposomal, so bili med drugim: PPE, nevralgija, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, trombocitopenija, zmanjšana iztisna frakcija srca in utrujenost.

Preglednica 7. Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, poročani v kliničnem preskušanju pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² v kombinaciji z borteomibom na vsake 3 tedne), razvrščeni po jakosti ter po organskih sistemih, skladno s priporočenimi izrazi po klasifikaciji MedDRA
zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100, < 1/10), občasni (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih	Vse jakosti n=318 (≥ 5%)	3. ali 4. stopnje** n=318 (≥ 5%)	Vse jakosti n=318 (1-5)
Infekcijske in parazitske bolezni			
pogosti	herpes simpleks, herpes zoster	herpes zoster	pljučnica, nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal, kandidiaza v ustni votlini
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
zelo pogosti	anemija, nevtropenija, trombocitopenija	nevtropenija, trombocitopenija	
pogosti	levkopenija	anemija, levkopenija	febrilna nevtropenija, limfopenija
Presnovne in prehranske motnje			
zelo pogosti	anoreksija		
pogosti	zmanjšan tek	anoreksija	dehidracija, hipokaliemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija, hiponatriemija, hipokalciemija
občasni		zmanjšan tek	
Psihiatrične motnje			
pogosti	nespečnost		tesnoba
Bolezni živčevja			

zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, nevralgija, glavobol		
pogosti	periferna nevropatija, nevropatija, parestezije, polinevropatija, omotica, disgevizija	nevralgija, periferna nevropatija, nevropatija	letargija, hipoesteziija, sinkopa, disesteziija
občasni		glavobol, periferna senzorična nevropatija, parestezije, omotica	
Očesne bolezni			
pogosti			konjunktivitis
Žilne bolezni			
pogosti			hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zariplost, hipertenzija, flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
pogosti	dispneja		kašelj, epistaksa, dispneja pri naporu
občasni		dispneja	
Bolezni prebavil			
zelo pogosti	slabost, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis		
pogosti	bolečine v trebuhu, dispepsija	slabost, driska, bruhanje, stomatitis	bolečine v zgornjem delu trebuha, ulkusi v ustih, suha usta, disfagija, aftozni stomatitis
občasni		zaprtje, trebušne bolečine, dispepsija	
Bolezni kože in podkožja			
zelo pogosti	PPE*, izpuščaj		
pogosti	suha koža	PPE*	pruritus, papulozni izpuščaj, alergijski dermatitis, eritem, hiperpigmentacija kože, petehije, alopecija, medikamentozni izpuščaj
Občasni		izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
pogosti	bolečine v udih		artralgija, mialgija, mišični krči, šibkost mišic, mišičnoskeletne bolečine, mišičnoskeletne bolečine v prsih

Motnje reprodukcije in dojk			
pogosti			eritem skrotuma
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
zelo pogosti	astenija, utrujenost, pireksija		
pogosti		astenija, utrujenost	periferni edem, mrzlica, gripi podobna bolezen, občutek bolehnosti, hipertermija
Občasni		pireksija	
Preiskave			
pogosti	zmanjšana telesna masa		zvišana vrednost aspartat aminotransferaze, zmanjšana iztisna frakcija srca, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost alanin aminotransferaze

* Palmarno-plantarna eritrodisezija (sindrom rok in stopal).

** Neželeni učinki 3. ali 4. stopnje so navedeni s termini pogostnosti za neželene učinke vseh jakosti s splošno incidenco $\geq 5\%$ (glejte neželene učinke, naštetje v prvem stolpcu).

Raziskave pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Klinične študije pri teh bolnikih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v odmerku 20 mg/m² kažejo, da je najpogostnejši neželeni učinek, povezan z zdravilom, mielosupresija in se pojavlja zelo pogosto (pojavi se je pri približno polovici bolnikov).

Levkopenija je najpogostnejši neželeni učinek zdravila Caelyx pegylated liposomal v tej populaciji; ugotavljali so tudi nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Ti učinki se lahko pojavijo zgodaj med zdravljenjem. Zaradi hematoloških toksičnih učinkov je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev oz. odložitev zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Caelyx pegylated liposomal začasno prekinite pri bolnikih, ki imajo absolutno število nevtrofilcev $< 1.000/\text{mm}^3$ in/ali število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$. Kot sočasno zdravljenje za izboljšanje krvne slike lahko v primeru zmanjšanja absolutnega števila nevtrofilcev na $< 1.000/\text{mm}^3$ med naslednjimi krogi uporabite G-CSF (ali GM-CSF). Hematološki toksični učinki pri bolnicah z rakom jajčnikov so manj resni kot pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom (glejte poglavje o bolnicah z rakom jajčnikov).

Neželeni učinki na dihala so bili v kliničnih študijah z zdravilom Caelyx pegylated liposomal pogosti in bi lahko bili povezani z oportunističnimi okužbami pri bolnikih z aidsom. Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom se po prejemanju zdravila Caelyx pegylated liposomal pojavljajo oportunistične okužbe in so pogoste pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo zaradi HIV. V kliničnih študijah so bile najpogostnejše oportunistične okužbe kandidiaza, okužba s citomegalovirusom, herpes simpleks, pljučnica zaradi okužbe s *Pneumocystis carinii* in kompleks *Mycobacterium avium*.

Preglednica 8. Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, razporejeni po kategorijah pogostnosti v skladu s CIOMS III
zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	moniliaza ust
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	

zelo pogosti	nevtropenija, anaemija, levkopenija
pogosti	trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	anoreksija
Psihiatrične motnje	
občasni	zmedenost
Bolezni živčevja	
pogosti	omotica
občasni	parestezija
Očesne bolezni	
pogosti	retinitis
Žilne bolezni	
pogosti	vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
pogosti	driska, stomatitis, bruhanje, razjede v ustih, bolečina v trebuhu, glositis, zaprtje, navzea in bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	alopecija, izpuščaj
občasni	palmarno-plantarna eritrodisestezija (PPE)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	astenija, zvišana telesna temperatura, akutne, z infuzijo povezane reakcije
Preiskave	
pogosti	izguba telesne mase

Med drugimi, redkejšimi (< 5%) neželenimi učinki so bile preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. V obdobju trženja zdravila so pri tej populaciji poročali o redkih primerih z buloznim izpuščajem.

Pogosto ($\geq 5\%$) so se pojavljali klinično pomembni nenormalni laboratorijski izvidi, vključno z zvišanjem koncentracije alkalne fosfataze ter zvišanjem koncentracije AST in bilirubina, za katera menijo, da sta posledica osnovne bolezni in ne uporabe zdravila Caelyx pegylated liposomal. Redkeje (< 5%) so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina in števila trombocitov. Z levkopenijo povezano sepso so opazili redko (< 1%). Nekateri od teh nenormalnih laboratorijskih izvidov so lahko posledica okužbe s HIV in ne uporabe zdravila Caelyx pegylated liposomal.

Vsi bolniki

100 od 929 bolnikov (10,8%) s solidnimi tumorji je imelo med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal infuzijsko reakcijo, kot jo opredeljujejo naslednji izrazi Costart: alergijska reakcija, anafilaktoidna reakcija, astma, edem obraza, hipotenzija, vazodilatacija, urtikarija, bolečine v hrbtu, bolečine v prsih, mrzlica, zvišana telesna temperatura, hipertenzija, tahikardija, dispepsija, slabost, omotica, dispneja, faringitis, izpuščaj, srbenje, znojenje, reakcija na mestu injekcije in medsebojno delovanje zdravil. O dokončni prekinitvi zdravljenja so poročali redko, t.j. le pri 2% bolnikov. Pri bolnicah z rakom dojke so poročali o podobni incidenci infuzijskih reakcij (12,4%) in prekinitve zdravljenja (1,5%). Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z borteomibom, so o infuzijskih reakcijah poročali s 3% pogostnostjo. Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, povezanim z aidsom, so bili za infuzijske reakcije značilni rdečica, težko dihanje, edem obraza, glavobol, mrzlica, bolečine v hrbtu, tiščanje v

prsih in žrelu in/ali hipotenzija in te lahko pričakujete v 5 do 10% primerov. Zelo redko se lahko v povezavi z infuzijskimi reakcijami pojavijo tudi konvulzije. Pri vseh bolnikih so se infuzijske reakcije pojavile predvsem med prvo infuzijo. Začasna prekinitev infundiranja običajno odpravi te simptome, ne da bi bilo potrebno dodatno zdravljenje. Pri skoraj vseh bolnikih lahko zdravljenje z zdravilom Caelyx pegylated liposomal nadaljujete, ko izginejo vsi simptomi, in ti se potem ne ponovijo. Infuzijske reakcije se po prvem krogu zdravljenja z zdravilom Caelyx pegylated liposomal ponovijo le redko (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal, so poročali o mielosupresiji, povezani z anemijo, trombocitopeniji, levkopeniji in redko febrilni nevtropeniji.

Pri bolnikih, ki so prejeli ponavljajoče se infuzije standardnega doksorubicinijevega klorida, je bil opisan stomatitis; o njem so pogosto poročali tudi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal. Zaradi stomatitisa ni bilo treba predčasno prekiniti zdravljenja in prilagoditev odmerka zdravila praviloma ni potrebna, razen če stomatitis negativno vpliva na zmožnost bolnika za uživanje hrane. V tem primeru lahko razmik med odmerki podaljšate za 1 do 2 tedna ali pa zmanjšate odmerek zdravila (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje z doksorubicinom v kumulativnem življenjskem odmerku $> 450 \text{ mg/m}^2$ ali v manjšem odmerku pri bolnikih z dejavniki tveganja za bolezni srca je povezano s povečano incidenco kongestivnega srčnega popuščanja. Pri devetih od desetih bolnikov, ki so imeli z aidsom povezani Kaposijev sarkom in so prejeli kumulativni odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal nad 460 mg/m^2 , endomiokardna biopsija ni pokazala nobenih znakov antraciklinske kardiomiopatije. Priporočeni odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal za bolnike, ki imajo z aidsom povezani Kaposijev sarkom, je 20 mg/m^2 na vsaka dva do tri tedne. Za doseg kumulativnega odmerka ($> 400 \text{ mg/m}^2$), pri katerem bi kardiotoksičnost pri teh bolnikih postala problem, bi bilo potrebnih več kot 20 krogov zdravljenja z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v obdobju 40 do 60 tednov.

Dodatno so endomiokardno biopsijo opravili tudi pri 8 bolnikih s solidnimi tumorji s kumulativnimi odmerki antraciklinov od 509 do 1.680 mg/m^2 . Razpon stopnje kardiotoksičnosti po Billinghamu je bil od 0 do 1,5, kar pomeni odsotnost kardiotoksičnosti ali le blago kardiotoksičnost.

V osrednji raziskavi faze III, v kateri so zdravilo Caelyx pegylated liposomal primerjali s standardnim doksorubicinom, je 58 od 509 (11,4%) randomiziranih preiskovancev (od tega jih je bilo 10 zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v odmerku 50 mg/m^2 na vsake 4 tedne in 48 s standardnim doksorubicinom v odmerku 60 mg/m^2 na vsake 3 tedne) izpolnjevalo kriterije kardiotoksičnosti po protokolu, med zdravljenjem in/ali med spremljanjem po zdravljenju. Kardiotoksičnost je bila opredeljena kot zmanjšanje za 20 točk ali več od začetne vrednosti, če je iztisni delež levega prekata (LVEF) v mirovanju ostal v normalnem razponu vrednosti, ali zmanjšanje za 10 točk ali več, če je iztisni delež levega prekata postal nenormalen (manjši od spodnje meje normale). Pri nobenem od 10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal s kardiotoksičnostjo po merilih LVEF, se niso pojavili znaki ali simptomi kongestivnega srčnega popuščanja. Nasprotno pa so se pri 10 od 48 bolnikov, ki so prejeli standardni doksorubicin s kardiotoksičnostjo po merilih LVEF pojavili tudi znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja.

Pri bolnikih s solidnimi tumorji, vključno s podskupino bolnic z rakom dojk ali rakom jajčnikov, zdravljenih z odmerkom 50 mg/m^2 na krog z življenjskimi kumulativnimi odmerki antraciklinov do 1.532 mg/m^2 , je bila incidenca klinično pomembne disfunkcije srca majhna. Pri 418 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v odmerku 50 mg/m^2 na krog, pri katerih so opravili meritev vrednosti iztisnega deleža levega prekata na začetku raziskave in vsaj eno kontrolno meritev s slikanjem MUGA, jih je 88 prejelo kumulativni odmerek antraciklina $> 400 \text{ mg/m}^2$ - to je količina, ki je bila pri standardnih pripravkih doksorubicina povezana z večjim tveganjem za pojav kardiovaskularne toksičnosti. Le 13 od teh 88 bolnikov (15%) je imelo vsaj eno klinično pomembno spremembo LVEF, kar je bilo opredeljeno kot LVEF manjši od 45% ali zmanjšanje LVEF za vsaj 20 točk glede na vrednost na začetku raziskave. Poleg tega je le 1 bolnik (ki je dobil kumulativni

odmerek antraciklina 944 mg/m²) prekinil zdravljenje v raziskavi zaradi kliničnih simptomov kongestivnega srčnega popuščanja.

V analizi združenih podatkov pri 4.231 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal za zdravljenje raka dojke, raka jajčnikov, diseminiranega plazmocitoma ali z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma, so občasno poročali o ventrikularni aritmiji, palpitacijah, srčnem popuščanju, zastoju srca, desnem kračnem bloku in zmanjšanem iztisnem deležu srca; redko pa o atrioventrikularnem bloku, cianozi in motnjah prevajanja.

Kot velja tudi za druga antineoplastična zdravila, ki poškodujejo DNK, so tudi pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z doksorubicinom, opisali primere sekundarnih akutnih mieloidnih levkemij in mielodisplazij. Zato morate vse bolnike, zdravljene z doksorubicinom, hematološko nadzorovati.

Čeprav so o lokalni nekrozi po ekstravazaciji poročali zelo redko, zdravilo Caelyx pegylated liposomal velja za dražečo snov. Raziskave pri živalih kažejo, da uporaba liposomskega pripravka doksorubicinijevega klorida zmanjša nevarnost ekstravazacijske poškodbe. Če se pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi ekstravazacije (npr. občutek zbadanja, eritem), je treba infundiranje nemudoma prekiniti in infuzijo nastaviti na drugi veni. Približno 30-minutno polaganje ledu na mesto ekstravazacije lahko pomaga ublažiti lokalno reakcijo. Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete dajati intramuskularno ali subkutano.

Pri bolnikih, ki so imeli kožno reakcijo na predhodno obsevanje, se je med uporabo zdravila Caelyx pegylated liposomal, kožna reakcija redko ponovno pojavila.

Izkušnje v obdobju trženja zdravila

Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja zdravila Caelyx pegylated liposomal, so opisani v Preglednici 9. Pogostnosti so opredeljene po naslednji konvenciji:

zelo pogosti	≥ 1/10
pogosti	≥ 1/100 in < 1/10
občasni	≥ 1/1.000 in < 1/100
redki	≥ 1/10.000, < 1/1.000
zelo redki	< 1/10.000, vključno s posameznimi primeri

Preglednica 9. Neželeni učinki ugotovljeni v obdobju trženja zdravila Caelyx pegylated liposomal

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
zelo redki	sekundarne neoplazme v ustih ¹
Žilne bolezni	
občasni	venski trombolizem, vključno s tromboflebitisom, vensko trombozo in pljučno embolijo
Bolezni kože in podkožja	
redki	lihenoidna keratoza
zelo redki	multiformni eritem, Stevens Johnson sindrom in toksična epidermalna nekroliza

¹ O primerih sekundarnega raka v ustni votlini so poročali pri bolnikih, ki so bili dalj časa (več kot eno leto) izpostavljeni zdravilu Caelyx pegylated liposomal ali pri bolnikih, ki so prejeli skupni odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal, ki je bil večji od 720 mg/m² (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicinijevega klorida poslabša toksične učinke: mukozitis, levkopenijo in trombopenijo. Zdravljenje akutnega predoziranja pri močno mielosuprimiranih bolnikih obsega bolnišnično zdravljenje z antibiotiki, transfuzijami trombocitov in granulocitov ter simptomatskim zdravljenjem mukozitisa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: citotoksična zdravila (antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine), oznaka ATC: L01DB01.

Mehanizem delovanja

Učinkovina zdravila Caelyx pegylated liposomal je doksorubicinijev klorid, ki je citotoksičen antraciklinski antibiotik, pridobljen iz *Streptomyces peuceitius* var. *caesius*. Natančen mehanizem protitumorskega delovanja doksorubicina ni znan. Na splošno menijo, da je večina citotoksičnih učinkov posledica zavore sinteze DNA, RNA in beljakovin. Do zavore verjetno pride zaradi vrivanja antraciklina med sosednje bazne pare dvojne vijačnice DNA, kar prepreči njeno razvitje, potrebno za podvojitev.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirano raziskavo faze III, v kateri so zdravilo Caelyx pegylated liposomal primerjali s standardnim doksorubicinom pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, je zaključilo 509 bolnikov. Cilj raziskave, določen v protokolu, t.j. pokazati, da zdravilo Caelyx pegylated liposomal ni slabše od standardnega doksorubicina, je bil dosežen. Razmerje med tveganji (HR) za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) je bilo 1,00 (95% interval zaupanja za HR= 0,82 do 1,22). Terapevtski HR za PFS, korigiran z upoštevanjem prognostičnih spremenljivk, je bil v skladu z vrednostjo PFS za populacijo, ki naj bi jo zdravili ("intent-to-treat").

Primarna analiza kardiotoksičnosti je pokazala, da je tveganje za kardialne sopojavae kot funkcija kumulativnega odmerka antraciklina bistveno manjše pri zdravilu Caelyx pegylated liposomal kot pri standardnem doksorubicinu (HR = 3,16, $p < 0,001$). Pri kumulativnih odmerkih, večjih od 450 mg/m², ni bilo pri zdravilu Caelyx pegylated liposomal nobenih kardialnih sopojavov.

Pri 474 bolnicah z epitelijemskim rakom jajčnikov, pri katerih prvo zdravljenje s platinsko kemoterapijo ni bilo uspešno, so opravili primerjalno študijo faze III, v kateri so primerjali zdravilo Caelyx pegylated liposomal in topotekan. Ugotovili so ugoden učinek zdravila v smislu daljšega skupnega preživetja pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal, od tistega pri bolnicah, zdravljenih s topotekanom, kot je pokazala vrednost razmerja med tveganji (HR) 1,216 (95% IZ; 1,000, 1,478), $p=0,050$. Stopnje preživetja za Caelyx pegylated liposomal po 1 letu so bile 56, %, po 2 letih 34,7% in po 3 letih 20,2%, v primerjavi z ustreznimi stopnjami za topotekan, ki so bile 54,0%, 23,6% in 13,2%.

V podskupini bolnic z rakom, ki se je odzival na platinsko kemoterapijo, pa je bila ta razlika večja: razmerje med tveganji (HR) je bilo 1,432 (95% IZ; 1,066, 1,923), $p=0,017$. Stopnje preživetja za Caelyx pegylated liposomal so bile po 1 letu 74,1%, po 2 letih 51,2% in po 3 letih 28,4%, v primerjavi z ustreznimi stopnjami za topotekan, ki so bile 66,2%, 31,0% in 17,5%.

Terapija je bila podobna v podskupini bolnic z rakom, ki se ni odzival na platinsko kemoterapijo: razmerje med tveganji (HR) je bilo 1,069 (95% IZ; 0,823, 1,387), $p=0,618$. Stopnje preživetja za Caelyx pegylated liposomal so bile po 1 letu 41,5%, po 2 letih 21,1% in po 3 letih 13,8%, v primerjavi z ustreznimi stopnjami za topotekan, ki so bile 43,2%, 17,2% in 9,5%.

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah za primerjavo varnosti in učinkovitosti kombinirane terapije z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in borteomibom in monoterapije z borteomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli najmanj eno predhodno terapijo in pri katerih bolezen ni napredovala med prejetjem antraciklinske terapije. Opazno je bilo bistveno izboljšanje kar zadeva primarni končni rezultat, ki je bil čas do napredovanja bolezni (TTP) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombinirano terapijo z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in borteomibom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli borteomib v monoterapiji; to so ugotovili na podlagi zmanjšanja tveganja (RR) za 35% (95% interval zaupanja IZ; od 21 do 47%), $p < 0,0001$ na osnovi 407 TTP dogodkov. Pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z borteomibom, je znašala mediana vrednost TTP 6,9 mesecev, pri tistih, ki so prejeli kombinirano terapijo z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in borteomibom pa je bila 8,9 mesecev. S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve študije kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45% (95% IZ; od 29 do 57%), $p < 0,0001$. Mediana vrednost TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z borteomibom, v primerjavi z vrednostjo 9,3 mesece pri tistih, ki so prejeli kombinirano terapijo s z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in borteomibom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili zreli, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo. Končna analiza celokupnega preživetja (OS) po medianem spremljanju bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljeni samo z borteomibom, je bilo mediano OS 30,8 mesecev (95% IZ; 25,2-36,5 mesecev) za bolnike, zdravljeni z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z borteomibom, pa 33,0 mesecev (95% IZ; 28,9-37,1 meseca).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je pegilirani liposomski pripravek doksorubicinijevega klorida, ki v krvnem obtoku ostane dolgo časa. Pegilirani liposomi vsebujejo površinsko vezane delce hidrofilnega polimera metoksi polietilenglikola (MPEG). Te linearne skupine MPEG segajo s površine liposomov in oblikujejo zaščitno prevleko, ki zmanjšuje medsebojno delovanje med lipidno dvoplastno membrano in sestavinami plazme. To liposomom z zdravilom Caelyx pegylated liposomal omogoči, da dlje časa krožijo v krvnem obtoku. Pegilirani liposomi so dovolj majhni (povprečni premer je približno 100 nm), da nespremenjeni preidejo (ekstravazirajo) skozi okvarjene žile, ki oskrbujejo tumorje s krvjo. Znake prodiranja pegiliranih liposomov iz krvnih žil in njihovega vstopa ter kopičenja v tumorjih so opazili pri miših s karcinomskimi tumorji kolona C-26 in pri transgenskih miših z lezijami, podobnimi Kaposijevemu sarkomu. Pegilirani liposomi imajo tudi lipidni matriks majhne permeabilnosti in notranji vodni puferski sistem, ki skupaj ohranjata doksorubicinijev klorid inkapsuliran, dokler liposomi krožijo v krvi.

Farmakokinetika zdravila Caelyx pegylated liposomal v plazmi pri ljudeh se bistveno razlikuje od farmakokinetike, opisane v literaturi za standardne pripravke doksorubicinijevega klorida. V manjših odmerkih (10 do 20 mg/m²) ima Caelyx pegylated liposomal linearno farmakokinetiko, v odmernem območju od 10 do 60 mg/m² pa je njegova farmakokinetika nelinearna. Standardni doksorubicinijev klorid se izdatno porazdeli po tkivih (volumen porazdelitve: od 700 do 1.100 l/m²) in ima hiter eliminacijski očistek (24 to 73 l/uro/m²). V nasprotju s tem pa kaže farmakokinetični profil zdravila Caelyx pegylated liposomal, da je zdravilo v glavnem omejeno na volumen žilne tekočine in da je očistek doksorubicina iz krvi odvisen od liposomskega nosilca. Doksorubicin postane razpoložljiv, ko liposomi ekstravazirajo in preidejo v tkivni prostor.

V ekvivalentnih odmerkih sta plazemska koncentracija in vrednost AUC za Caelyx pegylated liposomal, ki predstavljata predvsem pegilirani liposomski doksorubicinijev klorid (vsebuje 90% do 95% izmerjenega doksorubicina), bistveno večja kot pri standardnih pripravkih doksorubicinijevega klorida.

Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

Populacijska farmakokinetika

Farmakokinetiko zdravila Caelyx pegylated liposomal so ovrednotili po načelih populacijske farmakokinetike pri 120 bolnikih iz 10 različnih kliničnih raziskav. Farmakokinetiko zdravila Caelyx pegylated liposomal v odmernem območju od 10 do 60 mg/m² najbolje opiše dvoprostorni nelinearni model z vnosom ničelnega reda in Michaelis-Mentenovim izločanjem. Srednja vrednost intrinzičnega očistka zdravila Caelyx pegylated liposomal je 0,030 l/uro/m² (razpon od 0,008 do 0,152 l/uro/m²), srednja vrednost osrednjega volumna porazdelitve pa 1,93 l/m² (razpon od 0,96 do 3,85 l/m²), kar se približuje volumnu plazme. Navidezni razpolovni čas je od 24 do 231 ur, srednja vrednost pa je 73,9 ur.

Bolnice z rakom dojk

Farmakokinetika zdravila Caelyx pegylated liposomal, ugotovljena pri 18 bolnicah z rakom dojk, je bila podobna farmakokinetiki pri večji populaciji 120 bolnikov z različnimi vrstami raka. Srednja vrednost intrinzičnega očistka je bila 0,016 l/uro/m² (razpon od 0,008 do 0,027 l/uro/m²), srednja vrednost osrednjega volumna porazdelitve pa 1,46 l/m² (razpon od 1,10 do 1,64 l/m²). Srednja vrednost navideznega razpolovnega časa je bila 71,5 ur (razpon od 45,2 do 98,5 ur).

Bolnice z rakom jajčnikov

Farmakokinetika zdravila Caelyx pegylated liposomal, ugotovljena pri 11 bolnicah z rakom jajčnikov, je bila podobna farmakokinetiki pri večji populaciji 120 bolnikov z različnimi vrstami raka. Srednja vrednost intrinzičnega očistka je bila 0,021 l/uro/m² (razpon od 0,009 do 0,041 l/uro/m²), srednja vrednost osrednjega volumna porazdelitve pa 1,95 l/m² (razpon od 1,67 do 2,40 l/m²). Srednja vrednost navideznega razpolovnega časa je bila 75,0 ur (razpon od 36,1 do 125 ur).

Bolniki, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Plazemsko farmakokinetiko zdravila Caelyx pegylated liposomal so ovrednotili pri 23 bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so prejeli po en odmerku 20 mg/m² v 30-minutni infuziji. Farmakokinetični parametri zdravila Caelyx pegylated liposomal (v prvi vrsti za pegiliran liposomski doksorubicinijev klorid in majhno koncentracijo neinkapsuliranega doksorubicinijevega klorida), ugotovljeni po odmerku 20 mg/m², so prikazani v Preglednici 10.

Preglednica 10. Farmakokinetični parametri zdravila Caelyx pegylated liposomal pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, povezanim z aidsom

Parameter	Srednja vrednost ± standardna napaka
	20 mg/m ² (n=23)
Največja koncentracija v plazmi* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazemski očistek (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volumen porazdelitve (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ razpolovni čas (h)	5,2 ± 1,4
λ ₂ razpolovni čas (h)	55,0 ± 4,8

* izmerjeno na koncu 30-minutne infuzije

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah pri živalih z večkratnimi odmerki je bil toksični profil zdravila Caelyx pegylated liposomal videti zelo podoben profilu pri ljudeh, ki so dlje časa prejeli infuzije standardnega doksorubicinijevega klorida. Inkapsuliranost doksorubicinijevega klorida v pegiliranih liposomih pri zdravilu Caelyx pegylated liposomal povzroči, da imajo ti učinki drugačno jakost, kar je opisano v nadaljevanju.

Kardiotoksičnost

Raziskave pri kuncih so pokazale, da je kardiotoksičnost zdravila Caelyx pegylated liposomal manjša kot pri standardnih pripravkih doksorubicinijevega klorida.

Dermalna toksičnost

V raziskavah večkratnega dajanja zdravila Caelyx pegylated liposomal podganam in psom so pri klinično relevantnih odmerkih opazili resna kožna vnetja in nastajanje razjed. Pri psih so pojavljanje in stopnjo jakosti teh lezij omilili z zmanjšanjem odmerka ali s podaljšanjem časovnega razmika med odmerki. Podobne kožne lezije, ki jih opisujejo kot palmo-plantarno eritrodizestezijsko, so opazili tudi pri bolnikih po dolgotrajnih intravenskih infuzijah (glejte poglavje 4.8).

Anafilaktoidni odziv

Med toksikološkimi raziskavami uporabe večkratnih odmerkov zdravila pri psih so po uporabi pegiliranih liposomov (placeba) opazili akutni odziv s hipotenzijo, bledico sluznic, slinjenjem, emezo in obdobjem hiperaktivnosti, ki sta ji sledili hipoaktivnost in letargija. Podoben, a manj močan odziv je bil zabeležen tudi pri psih, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in standardnim doksorubicinom.

Stopnjo hipotenzivnega učinka je zmanjšala premedikacija z antihistaminiki. Vendar odziv ni bil smrtno nevaren in psi so si po prekinitvi zdravljenja hitro opomogli.

Lokalna toksičnost

Raziskave subkutane tolerance za zdravilo kažejo, da zdravilo Caelyx pegylated liposomal v primerjavi s standardnim doksorubicinijevim kloridom po morebitni ekstravazaciji povzroči manj lokalnega draženja oz. poškodbe tkiva.

Mutagenost in kancerogenost

Čeprav z zdravilom Caelyx pegylated liposomal niso opravili raziskav mutagenosti in kancerogenosti, je doksorubicinijev klorid, farmakološka učinkovina v zdravilu Caelyx pegylated liposomal, mutagen in kancerogen. Pegilirani placebo liposomi niso ne mutageni ne genotoksični.

Reprodukcijska toksičnost

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je pri miših po enkratnem odmerku 36 mg/kg povzročilo blago do zmerno atrofijo jajčnikov in mod. Pri podganah sta se po večkratnih odmerkih $\geq 0,25$ mg/kg/dan pojavili zmanjšana teža mod in hipospermija, pri psih pa so po večkratnih odmerkih 1 mg/kg/dan ugotavljali difuzno degeneracijo semenskih kanalov in izrazito zmanjšanje spermatogeneze (glejte poglavje 4.6).

Nefrotoksičnost

Študija je pokazala, da je zdravilo Caelyx pegylated liposomal v enkratnem intravenskem odmerku, večjem od dvakratnika kliničnega odmerka, toksično za ledvice pri opicah. Ledvično toksičnost pa so opazili tudi pri manjših enkratnih odmerkih doksorubicin klorida pri podganah in kuncih. Ker ovrednotenje podatkovne baze o varnosti zdravila Caelyx pegylated liposomal za bolnike v postmarketinškem obdobju ni pokazalo bistvene nefrotoksične obremenitve zaradi jemanja zdravila Caelyx pegylated liposomal, omenjeni izsledki pri opicah morda niso pomembni za oceno tveganja pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol (MPEG-DSPE)

popolnoma hidrogeniran sojin fosfatidilholin (HSPC)

holesterol

amonijev sulfat

saharoza

histidin

voda za injekcije

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

20 mesecev

Po razredčenju:

- Zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.
- Z mikrobiološkega stališča velja, da je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, čas in pogoje shranjevanja pred uporabo z lastno odgovornostjo določi uporabnik na lastno odgovornost, vendar ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.
- Delno porabljene vialje morate zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale (steklo tipa I) s silikoniziranim sivim brombutilnim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebujejo po 10 ml (20 mg) ali 25 ml (50 mg) uporabnega volumna.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je na voljo v škatlah z eno ali desetimi vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ne uporabljajte pripravka, ki kaže znake obarjanja ali vsebuje kakršnekoli druge vidne delce.

Z raztopino zdravila Caelyx pegylated liposomal morate ravnati previdno. Pri delu uporabljajte rokavice. Če pride zdravilo Caelyx pegylated liposomal v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Za ravnanje s tem zdravilom in odstranjevanje ostankov zdravila veljajo enaka pravila kot za druga zdravila proti raku, oboje pa mora biti opravljeno v skladu z lokalnimi predpisi.

Določite odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal, ki ga mora bolnik prejeti (glede na priporočeni odmerek in bolnikovo telesno površino). Izvlecite ustrezní volumen zdravila Caelyx pegylated liposomal v sterilno brizgo. Ker zdravilo Caelyx pegylated liposomal ne vsebuje nobenega konzervansa ali bakterioostatika, morate postopek opraviti strogo aseptično. Ustrezní odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal morate pred dajanjem razredčiti v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje. Za odmerke < 90 mg zdravilo Caelyx pegylated liposomal razredčíte v 250 ml, za odmerke ≥ 90 mg pa v 500 ml. Odmerek lahko infundirate v 60 ali 90 minutah, kakor je podrobno opisano v poglavju 4.2.

Uporaba katerega koli drugega vehikla kot 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje oz. prisotnost kakršnegakoli bakterioostatika, npr. benzil alkohola, lahko povzroči obarjanje zdravila Caelyx pegylated liposomal.

Priporočljivo je, da je infuzijska linija za zdravilo Caelyx pegylated liposomal prek stranskega nastavka priključena na intravensko infuzijo 5% (50 mg/ml) glukoze. Infuzija lahko teče v periferno veno. Zdravila ne smete uporabljati z linijskimi filtri.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 21. junij 1996
Datum zadnjega podaljšanja : 19. maj 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ŠKATLA 20 mg/10 ml – 1 viala
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ŠKATLA 20 mg/10 ml – 10 vial

1. IME ZDRAVILA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
doksorubicinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml zdravila Caelyx pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol, popolnoma hidrogeniran sojin fosfatidilholin, holesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
10 vial
20 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po razredčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Citotoksično

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/011/001 (1 viala)
EU/1/96/011/002 (10 vial)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ŠKATLA 50 mg/25 ml – 1 viala
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ŠKATLA 50 mg/25 ml – 10 vial

1. IME ZDRAVILA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
doksorubicinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml zdravila Caelyx pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol, popolnoma hidrogeniran sojin fosfatidilholin, holesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
10 vial
50 mg/25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po razredčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravila Caelyx pegylated liposomal ne smete prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Citotoksično

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/011/003 (1 viala)
EU/1/96/011/004 (10 vial)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NALEPKA 20mg/10ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinijev klorid

i.v. po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NALEPKA 50 mg/25ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinijev klorid

i.v. po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg/25 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje doksorubicinijev klorid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Caelyx pegylated liposomal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Caelyx pegylated liposomal
3. Kako uporabljati zdravilo Caelyx pegylated liposomal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Caelyx pegylated liposomal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Caelyx pegylated liposomal in za kaj ga uporabljamo

Caelyx pegylated liposomal je zdravilo s protitumornim delovanjem.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal uporabljamo za zdravljenje raka dojke pri bolnicah, s tveganjem zaradi težav s srcem. Zdravilo Caelyx pegylated liposomal se uporablja tudi za zdravljenje raka jajčnikov. Zdravilo uničuje rakave celice, zmanjšuje velikost tumorja in upočasni njegovo rast ter podaljšuje preživetje bolnice.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal uporabljamo tudi v kombinaciji z drugim zdravilom, bortezomibom, za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, vrste krvnega raka pri bolnikih, ki so že prejeli najmanj 1 vrsto predhodnega zdravljenja.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal se uporablja tudi za izboljšanje stanja pri Kaposijevem sarkomu, vključno s sploščenjem rakavih poškodb, njihovo posvetlitvijo in celo zmanjšanjem velikosti. Tudi drugi simptomi Kaposijevega sarkoma, npr. otekanje okrog tumorja, se lahko izboljšajo ali izginejo.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal vsebuje zdravilno učinkovino, ki deluje tako, da selektivno uničuje rakave celice. Doksorubicinijev klorid se v zdravilu Caelyx pegylated liposomal nahaja v obliki zelo majhnih kroglic, pegiliranih liposomov, ki pomagajo, da pride zdravilo iz krvi predvsem v rakavo tkivo, in čimmanj v zdravo normalno tkivo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Caelyx pegylated liposomal

Ne uporabljajte zdravila Caelyx pegylated liposomal

- če ste alergični na doksorubicinijev klorid, arašide, sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Svojega zdravnika morate obvestiti, če imate kaj od naslednjega:

- če prejimate kakršna koli zdravila za srčno ali jetrno bolezen

- če imate sladkorno bolezen, saj zdravilo Caelyx pegylated liposomal vsebuje sladkor, zaradi česar bo morda treba prilagoditi zdravljenje sladkorne bolezni
- če imate Kaposijev sarkom in so vam odstranili vranico
- če opazite razjede, obarvanje ali kakršen koli neprijeten občutek v ustih

Otroci in mladostniki

Zdravila Caelyx pegylated liposomal se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker vpliv zdravila pri tej populaciji ni znan.

Druga zdravila in zdravilo Caelyx pegylated liposomal

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta

- če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta
- o vsakem drugem zdravilu proti raku, ki ga jemljete ali ste ga jemali, saj je pri jemanju zdravil, ki zmanjšajo število levkocitov, potrebna posebna previdnost, ker lahko ta zdravila dodatno zmanjšajo število levkocitov. Če niste prepričani, kakšna zdravila ste prejeli ali katere bolezni ste imeli, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Ker lahko učinkovina zdravila Caelyx pegylated liposomal, doksorubicinijev klorid, povzroči prirojene napake pri novorojencu, je pomembno, da zdravniku poveste, če mislite, da ste noseči. Pazite, da ne zanosite v času, ko vi ali vaš partner prejimate zdravilo Caelyx pegylated liposomal, in še šest mesecev po prekinitvi zdravljenja z njim.

Ker lahko doksorubicinijev klorid škoduje dojenčku, mora ženska prenehati z dojenjem še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Caelyx pegylated liposomal. Zdravstveni strokovnjaki priporočajo ženskam, okuženim s HIV, naj v nobenem primeru ne dojijo, da se prepreči prenos virusa na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste zaradi zdravljenja z zdravilom Caelyx pegylated liposomal utrujeni ali zaspani, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal vsebuje sojino olje in natrij

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal vsebuje sojino olje. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte tega zdravila. Zdravilo Caelyx pegylated liposomal vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Caelyx pegylated liposomal

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je edinstven pripravek in ga ne smemo prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

Koliko zdravila Caelyx pegylated liposomal boste prejeli

Če se zdravite zaradi raka dojke ali jajčnikov, boste zdravilo Caelyx pegylated liposomal prejeli v odmerku 50 mg na kvadratni meter telesne površine (izračunane na podlagi vaše telesne višine in mase). Odmerek je treba ponoviti na vsake 4 tedne, če bolezen ne napreduje in če dobro prenašate zdravljenje.

Če se zdravite zaradi diseminiranega plazmocitoma in ste že prejeli najmanj 1 vrsto predhodnega zdravljenja, vam bodo zdravilo Caelyx pegylated liposomal dali v odmerku 30 mg na kvadratni meter telesne površine (ta pa je odvisna od vaše telesne višine in mase) v obliki enourne intravenske infuzije na 4. dan 3-tedenske sheme zdravljenja z bortezomibom, in sicer takoj po infuziji bortezomiba. Infuzije bodo ponavljali tako dolgo, dokler se boste zadovoljivo odzivali na zdravljenje in ga boste dobro prenašali.

Če se zdravite zaradi Kaposijevega sarkoma, boste zdravilo Caelyx pegylated liposomal prejeli v odmerku 20 mg na kvadratni meter vaše telesne površine (izračunane na podlagi vaše telesne višine in mase). Odmerek je treba ponavljati na vsaka 2 do 3 tedne skupaj 2 do 3 mesece, potem pa tako pogosto, kot je treba, da se ohrani izboljšanje vašega stanja.

Kako boste prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal

Zdravnik vam bo zdravilo Caelyx pegylated liposomal dal v (kapalni) infuziji v veno. Odvisno od odmerka in indikacije lahko infuzija traja od 30 minut do več kot eno uro (npr. 90 minut).

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal, kot bi smeli

Akutni prevelik odmerek zdravila poslabša neželene učinke zdravila, npr. razjede v ustih, ali zmanjša število levkocitov in trombocitov v krvi. Zdravljenje bo vključevalo uporabo obsega antibiotikov, transfuzij trombocitov, dajanje faktorjev, ki spodbujajo nastajanje levkocitov in simptomatsko zdravljenje razjed v ustih.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med infuzijo zdravila Caelyx pegylated liposomal se lahko pojavijo naslednje reakcije: rdečica obraza, težko dihanje, glavobol, mrzlica, bolečine v hrbtu, stiskanje v prsih in/ali žrelu, vnetje žrela, nizek ali zvišan krvni tlak, hiter srčni utrip, zabuhlost obraza, zvišana telesna temperatura, omotica, slabost, prebavne motnje, srbenje, izpuščaji in znojenje. V zelo redkih primerih so se pojavili epileptični napadi (konvulzije). Pojavi se lahko tudi občutek zbadanja ali otekanje kože na mestu injiciranja. Če vam infuzija povzroča pekoč občutek ali bolečino, ko prejimate odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal, to nemudoma povejte zdravniku.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če:

- vam koža na dlaneh in stopalih pordi in vas boli
- se pojavi boleča pordelost kože in/ali mehurji na telesu ali v ustih
- se pojavijo težave s srcem
- se pojavijo razjede v ustih
- se vam zviša telesna temperatura ali se pojavi kakšen drug znak okužbe
- se pri vas nenadno pojavijo težave z dihanjem ali ostre bolečine v prsih, ki se lahko poslabšajo z globokim dihanjem ali kašljanjem
- se pojavi otekanje, občutek toplote ali občutljivost v mehkih tkivih nog včasih skupaj z bolečino, ki se poslabša, kadar stojite ali med hojo

Drugi neželeni učinki

Med posameznimi infuzijami se lahko pojavijo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pordelost ter rane ali otekanje dlani in stopal. Te učinke so opazili pogosto in so včasih hudi. V hujših primerih lahko ti učinki motijo določene vsakodnevne dejavnosti in lahko trajajo kar 4 tedne ali celo dlje, preden popolnoma minejo. Zdravnik lahko preloži začetek naslednjega kroga in/ali zmanjša odmerek zdravila pri naslednjem krogu (glejte Načini za preprečevanje in zdravljenje sindroma dlani in stopal, spodaj).
- bolečine ali rane v ustih ali žrelu, slabost, bruhanje, driska, zaprtje, izguba teka, hujšanje
- zmanjšanje števila levkocitov, ki lahko poveča nevarnost za okužbe. Anemija (zmanjšanje števila eritrocitov) lahko povzroči utrujenost, zmanjšano število trombocitov v krvi pa lahko poveča nevarnost za krvavitve. V redkih primerih lahko premajhno število levkocitov privede do hude okužbe. Prav zaradi možnosti, da pride do spremembe števila krvnih celic v vaši krvi, boste imeli redne krvne preiskave. Klinična raziskava pri bolnikih z aidsom in Kaposijevem sarkomom, v kateri so zdravilo Caelyx pegylated liposomal primerjali z drugim načinom

zdravljenja (z bleomicinom in vinkristinom), je pokazala, da je nevarnost za pojav nekaterih okužb lahko večja pri prejemanju zdravila Caelyx pegylated liposomal. Toda v nasprotju z izkušnjami pri bolnikih z aidsom in Kaposijevem sarkomom je bila nevarnost za okužbe pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov, ki so prejemale Caelyx pegylated liposomal, bistveno manjša kot pri standardnem zdravljenju raka jajčnikov (topotekan). Tveganje za premajhno število krvnih celic in pojav okužb je bilo podobno majhno tudi v raziskavah raka dojk. Nekateri od teh učinkov so lahko tudi posledica same bolezni in ne zdravila Caelyx pegylated liposomal.

- splošen občutek utrujenosti, oslabelelost, mravljinčenje ali bolečine v dlaneh in stopalih
- izpadanje las

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečine v želodcu
- soor v ustih (glivična okužba v ustih), ranice v nosni sluznici, krvavitev iz nosa, herpesne ranice in vnetje jezika
- med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal se lahko zvečajo ali zmanjšajo vrednosti laboratorijskih preiskav, ki se nanašajo na delovanje jeter
- zaspanost, omotica, omedlevica, bolečine v kosteh, dojkah, nenormalna napetost v mišicah, bolečina v mišicah, mišični krči v nogah ali otekanje nog, splošno otekanje, vnetje očesne mrežnice (očesna ovojnica, s katero zaznavamo svetlobo), povečano solzenje, zamegljen vid, mravljinčenje ali bolečine v dlaneh ali stopalih
- vnetje lasnih mešičkov, luskasta koža, vnetje ali izpuščaj, nenormalna pigmentacija (obarvanje) kože in bolezni nohtov
- težave s srcem, npr. nereden srčni utrip, razširitev žil
- vročica, zvišana telesna temperatura ali drugi znaki okužbe, ki je lahko povezana z vašo boleznijo
- težave z dihanjem, npr. težko dihanje ali kašljanje, ki je lahko povezano z okužbami zaradi vaše bolezni
- nezadostna količina vode v telesu (dehidracija), resna izguba telesne mase in propadanje mišic, nizke vrednosti kalcija, magnezija, kalija ali natrija v krvi, visoke vrednosti kalija v krvi
- vnetje požiralnika, vnetje želodčne sluznice, oteženo požiranje, suha usta, vetrovi, vnete dlesni (gingivitis), spremenjeno zaznavanje okusa
- vnetje nožnice
- bolečine pri uriniranju
- če ste že imeli kožne reakcije, npr. bolečine, pordelo in suho kožo med obsevanjem (radioterapijo), se lahko te med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal ponovijo
- bolečine v sklepih, zmanjšan ali nenormalen občutek pri stimulaciji, vnetje roženice, pordelost očesa, pordelost mošnje pri moškem, ki se lahko pojavi pri jemanju zdravila Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z borteomibom. Pri samostojni uporabi zdravila Caelyx pegylated liposomal je verjetnost, da se bodo pojavili nekateri od teh učinkov, manjša, drugi pa se sploh ne pojavljajo.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmedenost
- vnetje ven in nastanek krvnih strdkov v venah, ki lahko zamašijo pretok krvi do pljuč in povzročijo težave z dihanjem, bolečino v prsnem košu in razbijanje srca (palpitacije)
- motnje srčnega ritma, pospešeno ali neenakomerno bitje srca (palpitacije), srčno popuščanje zaradi katerega težko dihate in lahko povzroči otekanje nog, zastoj srca.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- modro obarvana koža in sluznice zaradi nizke vsebnosti kisika v krvi,
- zadebelitev delov kože.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- resne kožne reakcije, kot so razširjeno luščenje kože, mehurji in razjede na sluznici (Stevens-Johnson sindrom/toksična epidermalna nekroliza)

- pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Caelyx pegylated liposomal dalj časa (več kot eno leto), se lahko pojavi rak v ustih

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Načini za preprečevanje in zdravljenje sindroma dlani in stopal:

- namakanje dlani in/ali stopal v posodi z mrzlo vodo, kadar je le mogoče (npr. med gledanjem televizije, branjem ali poslušanjem radia)
- roke in stopala naj bodo nepokriti (brez rokavic, nogavic itd.)
- zadrževanje na hladnih mestih
- v vročem vremenu si privoščite hladne kopeli
- izogibanje intenzivni telesni vadbi, pri kateri bi si lahko poškodovali stopala (npr. jogging)
- kože ne izpostavljajte zelo vroči vodi (npr. v kopeli z mehurčki ali savni)
- ne nosite tesno prilegajočih se čevljev ali čevljev z visoko peto

Piridoksin (vitamin B₆):

- Vitamin B₆ je na voljo brez recepta.
- Ob prvih znakih pordelosti ali mravljinčenja začnite jemati od 50 do 150 mg piridoksina na dan.

5. Shranjevanje zdravila Caelyx pegylated liposomal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Po razredčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je dokazana za čas 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča pa je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, je tako za dolžino kot za pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar čas shranjevanja ne sme presežati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Delno porabljene vialo morate zavreči.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.

Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite znake obarjanja ali če vsebuje zdravilo kakršnekoli druge vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Caelyx pegylated liposomal

- Zdravilna učinkovina je doksorubicinijev klorid. En ml zdravila Caelyx pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida v pegiliranem liposomskem pripravku.
- Pomožne snovi so α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol, popolnoma hidrogeniran sojin fosfatidilholin, holesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin,

voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2.

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje: viale, ki vsebujejo po 10 ml (20 mg) ali 25 ml (50 mg) zdravilne učinkovine.

Izgled zdravila Caelyx pegylated liposomal in vsebina pakiranja

Raztopina za infundiranje je sterilna, prosojna in rdeče barve. Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je na voljo v pakiranju z eno ali desetimi vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 45 94 82 82

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
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju (glejte poglavje 3):

Z raztopino zdravila Caelyx pegylated liposomal morate ravnati previdno. Pri delu morate uporabljati rokavice. Če pride zdravilo Caelyx pegylated liposomal v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Za ravnanje s tem zdravilom in odstranjevanje ostankov zdravila veljajo enaka pravila kot za druga zdravila proti raku.

Določite odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal, ki ga mora bolnik prejeti (glede na priporočeni odmerek in bolnikovo telesno površino). Izvlecite ustrezni volumen zdravila v sterilno brizgo. Ker zdravilo Caelyx pegylated liposomal ne vsebuje nobenega konzervansa ali bakteriostatika, mora biti postopek opravljen strogo aseptično. Ustrezni odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal morate pred dajanjem razredčiti v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje. Za odmerke < 90 mg razredčite Caelyx pegylated liposomal v 250 ml, za odmerke \geq 90 mg pa v 500 ml.

Da bi kar najbolj zmanjšali nevarnost infuzijskih reakcij, hitrost dajanja začetnega odmerka ne sme preseči 1 mg/minuto. Če se pri bolniku ne pojavi infuzijska reakcija, smete naslednje infuzije zdravila Caelyx pegylated liposomal dati v času 60 minut.

V raziskavi raka dojke so pri bolnicah z infuzijsko reakcijo dovolili naslednjo prilagoditev infundiranja: 5% celotnega odmerka so infundirali počasi v prvih 15 minutah. Če je bolnica to dobro prenašala in ni imela reakcije, so v naslednjih 15 minutah podvojili hitrost infundiranja. Če še vedno ni bilo težav, so infuzijo dokončali v naslednji uri, da je bil skupni čas infundiranja 90 minut.

Če se pri bolniku pojavijo zgodnji simptomi ali znaki infuzijske reakcije, infuzijo takoj prekinite, mu dajte ustrezno premedikacijo (antihistaminik in/ali kratkodelujoči kortikosteroid) in nato infuzijo nadaljujte z manjšo hitrostjo.

Uporaba kateregakoli drugega vehikla kot 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje oz. prisotnost kakršnegakoli bakteriostatika, npr. benzil alkohola, lahko povzroči obarjanje zdravila Caelyx pegylated liposomal.

Priporočljivo je, da je infuzijska linija za zdravilo Caelyx pegylated liposomal prek stranskega nastavka priključena na intravensko infuzijo 5% (50 mg/ml) glukoze. Infuzija lahko teče v periferno veno. Ne uporabljajte linij s filtri.