

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml Caelyx pegylated liposomal innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal beredning.

Caelyx pegylated liposomal är doxorubicinhydroklorid inkapslat i liposomer med ytbundet metoxipolyetylenglykol (MPEG). Denna process kallas för pegylering och skyddar liposomer från att bli igenkända av det mononukleära fagocyteringssystemet (MPS), vilket ökar cirkulationstiden i blodet.

Hjälpämnen med känd effekt

Innehåller fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin (från sojaböner) – se avsnitt 4.3.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Dispersionen är steril, halvgenomskinlig och röd.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Caelyx pegylated liposomal är indicerad:

- Som monoterapi till patienter med metastaserande bröstcancer hos vilka en ökad kardiologisk risk föreligger.
- För behandling av framskriden ovarialcancer hos kvinnor som har sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi.
- I kombination med bortezomib för behandling av progredierande multipelt myelom hos patienter som erhållit åtminstone en tidigare behandlingsregim och som redan genomgått eller inte är lämpliga för benmärgstransplantation.
- För behandling av AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) hos patienter med låg CD4-nivå ($< 0,2 \times 10^9/L$ CD4 lymfocyter) och omfattande mukokutan eller visceral sjukdom.

Caelyx pegylated liposomal kan användas som första linjens systemisk kemoterapi eller som andra linjens kemoterapi hos AIDS-KS-patienter med sjukdom som progredierat med, eller hos patienter med intolerans mot, tidigare systemisk kombinationskemoterapi omfattande minst två av följande medel: en vinca-alkaloid, bleomycin och standardpreparat med doxorubicin (eller annat antracyklin).

4.2 Dosering och administreringsätt

Caelyx pegylated liposomal ska bara administreras under överinseende av en onkolog specialiserad på administrering av cytotoxiska medel.

Caelyx pegylated liposomal uppvisar unika farmakokinetiska egenskaper och får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

Dosering

Bröstcancer/Ovarialcancer

Caelyx pegylated liposomal administreras intravenöst i en dos på 50 mg/m² en gång var 4:e vecka så länge sjukdomen inte progredierar och patienten fortsätter att tolerera behandlingen.

Multipelt myelom

Caelyx pegylated liposomal i en dos på 30 mg/m² administreras som en timmes infusion dag 4 av bortezomibs 3-veckors regim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. Bortezomibregimen ges som 1,3 mg/m² dag 1,4, 8 och 11 var tredje vecka. Dosen ska upprepas så länge som patienterna svarar tillfredställande och tolererar behandlingen. Dag 4 doseringen för båda läkemedlen kan senareläggas upp till 48 timmar om det anses medicinskt nödvändigt. Bortezomibdoserna ska ges med minst 72 timmars mellanrum.

AIDS-relaterad KS

Caelyx pegylated liposomal administreras intravenöst i en dos på 20 mg/m² varannan till var tredje vecka. Undvik intervaller kortare än 10 dagar eftersom ackumulering av läkemedlet och ökad toxicitet inte kan uteslutas. Det rekommenderas att patienten behandlas i två till tre månader för att kunna uppnå terapeutiskt svar. Fortsätt behandlingen efter behov för att bibehålla det terapeutiska svaret.

För alla patienter

Om patienten upplever tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8) ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig premedicinering ges (antihistaminer och/eller korttidsverkande kortikosteroider) och infusionen återupptas med en lägre hastighet.

Riktlinjer för Caelyx pegylated liposomal dosjustering

För att hantera biverkningar som palmoplantar erytrodysestesi (PPE), stomatit eller hematologisk toxicitet kan dosen reduceras eller fördröjas. Riktlinjer för dosjustering av Caelyx pegylated liposomal på grund av dessa biverkningar ges i tabellerna nedan. Graderingen av toxiciteten i dessa tabeller baseras på "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" (NCI-CTC).

Tabellerna för PPE (tabell 1) och stomatit (tabell 2) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av bröst- eller ovarialcancer (justering av den rekommenderade behandlingscykeln på 4 veckor). Om dessa biverkningar uppträder hos patienter med AIDS-relaterad KS kan den rekommenderade behandlingscykeln på 2 till 3 veckor justeras på ett liknande sätt.

Tabellen för hematologisk toxicitet (tabell 3) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av patienter med enbart bröst- eller ovarialcancer. Dosjusteringar för patienter med AIDS-KS visas i tabell 4.

Tabell 1. Palmoplantar erytrodysestesi

Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering	Vecka efter föregående dos av Caelyx pegylated liposomal		
	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Grad 1 (lätt erytem, svullnad eller deskvamation som inte påverkar dagliga aktiviteter)	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall

Grad 2 (erytem, deskvamation eller svullnad som påverkar men inte hindrar normal fysisk aktivitet; små blåsor eller sår med en diameter mindre än 2 cm)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall
Grad 3 (blåsor, sår eller svullnad som påverkar gång eller normala dagliga aktiviteter; kan inte ha normala kläder)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen
Grad 4 (diffus eller lokal process som orsakar infektiösa komplikationer eller som gör patienten sängbunden eller hospitaliserad)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen

Tabell 2. Stomatit

Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering	Veckor efter föregående dos av Caelyx pegylated liposomal		
	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Grad 1 (smärtfria sår, erytem eller lätt ömhet)	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall eller sätt ut behandlingen enligt läkares bedömning
Grad 2 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan äta)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall eller sätt ut behandlingen enligt läkares bedömning
Grad 3 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan inte äta)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen
Grad 4 (kräver parenteralt eller enteralt tillägg)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen

Tabell 3. Hematologisk toxicitet (absolut antal neutrofiler (ANC) eller trombocyter) – Handhavande av patienter med bröst- eller ovarialcancer

GRAD	ANC	TROMBOCYTER	JUSTERING
Grad 1	1,5 - 1,9 celler x 10 ⁹ /L	75 - 150 celler x 10 ⁹ /L	Återuppta behandling utan dosreduktion

Grad 2	1 - < 1,5 celler x 10 ⁹ /L	50 - < 75 celler x 10 ⁹ /L	Vänta till ANC är ≥ 1,5 celler x 10 ⁹ /L och trombocyterna är ≥ 75 celler x 10 ⁹ /L och upprepa dosering utan dosreduktion
Grad 3	0,5 - < 1 celler x 10 ⁹ /L	25 - < 50 celler x 10 ⁹ /L	Vänta till ANC är ≥ 1,5 celler x 10 ⁹ /L och trombocyterna är ≥ 75 celler x 10 ⁹ /L och upprepa dosering utan dosreduktion.
Grad 4	< 0,5 celler x 10 ⁹ /L	< 25 celler x 10 ⁹ /L	Vänta till ANC är ≥ 1,5 celler x 10 ⁹ /L och trombocyterna är ≥ 75 celler x 10 ⁹ /L och minska dosen med 25 % eller fortsätt med full dos med tillägg av tillväxtfaktorer.

För patienter med multipelt myelom behandlade med Caelyx pegylated liposomal i kombination med bortezomib som upplever PPE eller stomatit, ska Caelyx pegylated liposomal-dosen anpassas enligt beskrivning i tabell 1 respektive 2 ovan. I tabell 4 nedan tillhandahålls schemat som följs för andra dosjusteringar i den kliniska studien på patienter med multipelt myelom som erhåller kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal och bortezomib. För mer detaljerad information om dosering och dosjustering av bortezomib, se SPC för bortezomib.

Tabell 4. Dosjustering vid kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal + bortezomib – Patienter med multipelt myelom

Patientstatus	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Feber ≥ 38°C och ANC < 1 celler x 10 ⁹ /L	Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 %.	Sänk nästa dos med 25 %.
Oavsett dag för administrering av läkemedel efter dag 1 i varje cykel: Antal trombocyter < 25 celler x 10 ⁹ /L Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 0,5 celler x 10 ⁹ /L	Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 % under följande cykler om bortezomibdosen sänks p.g.a. hematologisk toxicitet.*	Ge inte läkemedel; om 2 eller fler doser inte ges under en cykel, sänk dosen med 25 % följande cykler.
Grad 3 eller 4 icke-hematologisk läkemedelsrelaterad toxicitet	Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % alla följande cykler.	Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % alla följande cykler.
Neuropatisk smärta eller perifer neuropati	Ingen dosjustering.	Se SPC för bortezomib.

*för mer information om dosering och dosjustering för bortezomib se SPC för bortezomib

För AIDS-KS-patienter behandlade med Caelyx pegylated liposomal kan hematologisk toxicitet kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts eller senareläggs. Behandlingen med Caelyx pegylated liposomal ska tillfälligt avbrytas hos patienter där granulocytvärdet är < 1 celler x 10⁹/L och/eller trombocytvärdet är < 50 celler x 10⁹/L. G-CSF (eller GM-CSF) kan ges som samtidig stödbehandling när granulocytvärdet är < 1 celler x 10⁹/L i efterföljande cykler.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal fastställt hos ett litet antal patienter med förhöjda nivåer av totalbilirubin skiljer sig inte från patienter med normalt totalbilirubin. Till dess ytterligare erfarenhet föreligger ska emellertid doseringen av Caelyx pegylated liposomal reduceras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på erfarenheter från de kliniska prövningsprogrammen för bröst-

och ovarialcancer bör dosreduceringen ske enligt följande: om bilirubinet är mellan 1,2 – 3,0 mg/dl när behandlingen påbörjas ska den första dosen reduceras med 25 %. Om bilirubinet är > 3,0 mg/dl ska den första dosen reduceras med 50 %. Om patienten tolererar den första dosen utan någon ökning av bilirubin eller leverenzymerna i serum kan dosen för cykel 2 ökas till nästa dosnivå, dvs. om den första dosen reduceras med 25 % kan dosen ökas till full dos vid cykel 2 eller om den första dosen reduceras med 50 % kan dosen ökas till 75 % av full dos vid cykel 2. Doseringen kan ökas till full dos vid nästa cykel om den tolereras. Caelyx pegylated liposomal kan ges till patienter med levermetastaser med samtidig förhöjning av bilirubin och leverenzymerna upp till 4 x av den övre normalgränsen. Innan Caelyx pegylated liposomal ges ska leverfunktionen fastställas med hjälp av sedvanliga kliniska laborietester såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase och bilirubin.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom doxorubicin metaboliseras i levern och utsöndras i gallan, bör det inte krävas någon dosjustering. Populationsfarmakokinetikdata (med testat kreatininclearance inom intervallet 30-156 ml/min) visar att clearance av Caelyx pegylated liposomal inte påverkas av njurfunktionen. Inga farmakokinetikdata finns tillgängliga för patienter med ett kreatininclearance på mindre än 30 ml/min.

Splenektomerade AIDS-relaterade KS-patienter

Eftersom erfarenhet saknas avseende Caelyx pegylated liposomal hos splenektomerade patienter rekommenderas ej behandling med Caelyx pegylated liposomal.

Pediatrisk population

Erfarenhet från barn är begränsad. Caelyx pegylated liposomal rekommenderas inte till patienter under 18 år.

Äldre

Populationsbaserad analys visar att ålder i det område som testats (21-75 år) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal.

Administreringssätt

Caelyx pegylated liposomal ges som en intravenös infusion. För ytterligare instruktioner avseende beredning och särskilda försiktighetsmått vid hantering (se avsnitt 6.6).

Caelyx pegylated liposomal ska inte ges som en bolusinjektion eller som utspädd dispersion. Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx pegylated liposomal ansluts via sidoringen på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %) för att uppnå ytterligare utspädning och minimera risken för trombos och extravasering. Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter. Caelyx pegylated liposomal får inte ges intramuskulärt eller subkutant (se avsnitt 6.6).

För doser < 90 mg spädes Caelyx pegylated liposomal i 250 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

För doser ≥ 90 mg spädes Caelyx pegylated liposomal i 500 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Bröstcancer/Ovarialcancer/Multipelt Myelom

För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen ges i en hastighet av högst 1 mg/minut. Om inga infusionsreaktioner observeras kan följande infusioner av Caelyx pegylated liposomal ges under en 60-minuters period.

Hos de patienter som får en infusionsreaktion ska infusionssättet modifieras enligt följande: 5 % av den totala dosen ska infunderas långsamt under de första 15 minuterna. Om detta tolereras utan reaktion kan infusionshastigheten ökas till det dubbla under de följande 15 minuterna. Om detta tolereras kan infusionen slutföras under nästföljande timme för en total infusionstid på 90 minuter.

AIDS-relaterad KS

Dosen Caelyx pegylated liposomal spädes i 250 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning och administreras via en intravenös infusion under 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter eller soja, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Caelyx pegylated liposomal ska ej användas för behandling av AIDS-KS som kan behandlas effektivt med lokalbehandling eller systemiskt alfa-interferon.

4.4 Varningar och försiktighet

Med tanke på skillnader i farmakokinetiska egenskaper och dosering får Caelyx pegylated liposomal inte bytas ut mot andra formuleringar med doxorubicinhydroklorid.

Kardiologisk toxicitet

Det rekommenderas att alla patienter som erhåller behandling med Caelyx pegylated liposomal rutinemässigt genomgår frekventa EKG-undersökningar. Övergående EKG-förändringar som T-vågsavflackning, S-T-sänkning och benigna arytmier anses inte utgöra tvingande skäl för att avbryta behandlingen med Caelyx pegylated liposomal. En reducerad QRS-våg betraktas däremot mer som ett tecken på kardiologisk toxicitet. Om en sådan förändring uppträder, ska användning av det mest specifika testet på antracyclinframkallad myokardskada övervägas, dvs. endomyokardbiopsi.

Mer specifika metoder för utvärdering och monitorering av hjärtfunktionen, jämfört med EKG, är en mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion genom ekokardiografi eller hellre med isotopscintografi (MUGA). Dessa metoder ska användas rutinemässigt innan behandling med Caelyx pegylated liposomal initieras och bör upprepas periodiskt under behandlingen. Utvärderingen av vänstra kammarfunktionen anses nödvändig före varje ytterligare administrering av Caelyx pegylated liposomal som överstiger en kumulativ livstidsdos av antracyclin på 450 mg/m².

De utvärderingstester och metoder som nämnts ovan avseende monitorering av hjärtfunktionen under antracyclinbehandling ska användas i följande ordning: EKG-monitorering, mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion, endomyokardbiopsi. Om testresultaten tyder på eventuell hjärtskada på grund av Caelyx pegylated liposomal-behandling, ska nyttan av fortsatt behandling noga vägas mot risken för myokardskada.

Hos patienter med behandlingskrävande kardiologisk sjukdom, ska Caelyx pegylated liposomal administreras endast om nyttan överväger riskerna för patienten.

Iaktta försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion som erhåller Caelyx pegylated liposomal.

Närhelst kardiomyopati misstänks, dvs. vänstra kammarens ejektionsfraktion har minskat väsentligt jämfört med värdet före behandling och/eller vänstra kammarens ejektionsfraktion är lägre än ett prognostiskt relevant värde (t.ex. < 45 %), kan endomyokardbiopsi övervägas och nyttan av fortsatt behandling måste noga vägas mot risken att utveckla en irreversibel hjärtskada.

Hjärtsvikt på grund av kardiomyopati kan uppträda plötsligt, utan föregående EKG-förändring men kan också uppträda flera veckor efter avslutad behandling.

Försiktighet ska iaktas hos patienter som har erhållit andra antracykliner. Den totala dosen av doxorubicinhydroklorid ska också ta i beräkning eventuell tidigare (eller pågående) behandling med kardiotoxiska medel som andra antracykliner/antrakinoner eller t.ex. 5-fluorouracil. Hjärttoxicitet kan också uppträda vid kumulativa doser av antracyclin lägre än 450 mg/m² hos patienter som tidigare erhållit mediastenal strålning eller hos de som får samtidig behandling med cyklofosamid.

Den kardiella säkerhetsprofilen för den rekommenderade doseringen för både bröst- och ovarialcancer (50 mg/m²) liknar den för 20 mg/m² hos patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8).

Myelosuppression

Många patienter som behandlas med Caelyx pegylated liposomal har myelosuppression i utgångsläget till följd av faktorer som deras befintliga HIV-sjukdom eller samtidig eller tidigare medicinering med många andra läkemedel eller tumörer som involverar benmärgen. I den pivotala studien på patienter med ovarialcancer behandlade med en dos på 50 mg/m² var myelosuppressionen generellt lätt till måttlig, reversibel och förknippades inte med episoder av neutropen infektion eller sepsis. I en kontrollerad klinisk studie där Caelyx pegylated liposomal jämfördes med topotecan var incidensen av behandlingsrelaterad sepsis väsentligt lägre för patienter med ovarialcancer som behandlats med Caelyx pegylated liposomal jämfört med patienter behandlade med topotecan. En liknande låg incidens av myelosuppression sågs hos patienter med metastaserande bröstcancer som fick Caelyx pegylated liposomal som förstahandspreparat i en klinisk studie. I motsats till erfarenheten hos patienter med bröst- eller ovarialcancer tycks myelosuppressionen vara den dosbegränsande biverkningen för patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8). På grund av risken för benmärgssuppression, ska blodstatus följas frekvent under behandlingen med Caelyx pegylated liposomal och åtminstone före varje dos av Caelyx pegylated liposomal.

Långvarig svår myelosuppression, kan leda till superinfektion eller blödning.

I kontrollerade kliniska studier på patienter med AIDS-KS mot en bleomycin/vinkristin kombination var opportunistiska infektioner mycket vanligare vid behandling med Caelyx pegylated liposomal. Patienter och läkare ska vara medvetna om denna högre incidens och vidta nödvändiga åtgärder.

Sekundära hematologiska maligniteter

Såsom med andra DNA-skadande antineoplastiska medel har sekundära akuta myeloiska leukemier och myelodysplasier rapporterats hos patienter som fått kombinationsbehandling med doxorubicin. Alla patienter som behandlas med doxorubicin bör därför stå under hematologisk övervakning.

Sekundära orala neoplasier

Mycket sällsynta fall av sekundär oral cancer har rapporterats hos patienter med långvarig (mer än ett år) exponering för Caelyx pegylated liposomal, eller hos de som fått en kumulativ Caelyx pegylated liposomal-dos större än 720 mg/m². Fall av sekundär oral cancer diagnostiserades både vid behandling med Caelyx pegylated liposomal och upp till 6 år efter den sista dosen. Patienter bör regelbundet undersökas för förekomst av sårbildning i munnen eller något obehag i munnen som kan tyda på sekundär oral cancer.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga och ibland livshotande infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av symtom liknande allergiska eller anafylaktiska reaktioner, inklusive astma, vallningar, urtikariella utslag, bröstsmärta, feber, hypertension, takykardi, pruritus, svettningar, andfäddhet, ansiktsödem, frossa, ryggvärk, trång känsla i bröstet eller i halsen och/eller hypotension kan uppkomma inom några minuter efter påbörjad infusion med Caelyx pegylated liposomal. I mycket sällsynta fall har också kramper observerats i samband med infusionsreaktioner. Att temporärt avbryta infusionen upphäver vanligtvis dessa symtom utan ytterligare behandling. Emellertid ska läkemedel för behandling av dessa symtom (t.ex. antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin och antiepileptika) såväl som akututrustning finnas tillgängliga för omedelbar användning. Hos de flesta patienter kan behandlingen fortsätta efter att alla symtom har upphört, utan recidiv. Infusionsreaktioner återkommer sällan efter första behandlingscykeln. För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen inte administreras i en hastighet högre än 1 mg/minut (se avsnitt 4.2).

Palmoplantar erytrodysestesi syndrom (PPE)

PPE karakteriseras av smärtsamma, rödfläckiga hudutslag. Hos patienter som får denna reaktion ses den i allmänhet efter två eller tre behandlingscykler. Förbättring sker vanligtvis efter 1 – 2 veckor och i vissa fall kan det ta upp till 4 veckor eller längre för fullständig läkning. Pyridoxin givet i en dos på 50 – 150 mg per dag och kortikosteroider har använts som profylax och behandling av PPE, dock har

dessa behandlingar inte utvärderats i fas III studier. Andra metoder för att förhindra och behandla PPE inkluderar att hålla händer och fötter kalla genom att ha dem i kallt vatten (blötläggning, bad eller simning), undvika överdriven hetta/varmt vatten och hålla dem bara (inga sockor, handskar eller skor som sitter tätt). PPE verkar primärt vara relaterat till doseringsschemat och kan reduceras genom att förlänga dosintervallet med 1 – 2 veckor (se avsnitt 4.2). Denna reaktion kan dock vara svår och försvagande hos vissa patienter och kan kräva att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.8).

Extravasering

Även om lokala nekroser i samband med extravasering har rapporterats mycket sällsynt betraktas Caelyx pegylated liposomal som ett irriterande medel. Djurstudier tyder på att administrering av doxorubicinhydroklorid som en liposomal beredning minskar risken för extravaseringsskador. Om något tecken på extravasering uppkommer (t.ex. sveda, erytem), ska infusionen omedelbart avbrytas för att åter inledas i en annan ven. Att lägga is över extravaseringsstället under cirka 30 minuter kan bidra till att lindra den lokala reaktionen. Caelyx pegylated liposomal får ej ges intramuskulärt eller subkutant.

Diabetespatienter

Notera att varje Caelyx pegylated liposomal-injektionsflaska innehåller sackaros och administreras i glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För vanliga biverkningar som krävde dosanpassning eller utsättning, se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga regelrätta läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med Caelyx pegylated liposomal, även om fas II kombinationsstudier med konventionella kemoterapipreparat har utförts på patienter med gynekologiska maligniteter. Försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att interagera med standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Caelyx pegylated liposomal kan, i likhet med andra doxorubicinpreparat, förstärka toxiciteten av andra cancerbehandlingar. I kliniska studier med patienter med solida tumörer (inklusive bröst- och ovarialcancer) som samtidigt behandlats med cyklofosfamid eller taxaner, sågs inga nya additiva toxiciteter. Hos patienter med AIDS har försämring av cyklofosfamid-inducerad blödning vid cystit och ökning av hepatotoxiciteten med 6-merkaptopurin rapporterats med doxorubicinhydroklorid-standardpreparat. Försiktighet ska iaktas när andra cytotoxiska medel, särskilt myelotoxiska medel, administreras samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Doxorubicinhydroklorid misstänks orsaka allvarliga fosterskador om det ges under graviditet. Caelyx pegylated liposomal ska därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder för män och kvinnor

På grund av den genotoxiska potentialen hos doxorubicinhydroklorid (se avsnitt 5.3) ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmetoder så länge de behandlas med Caelyx pegylated liposomal och i 8 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas använda effektiva preventivmetoder och inte göra någon gravid så länge de får Caelyx pegylated liposomal och i 6 månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om Caelyx pegylated liposomal utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel, inklusive antracykliner, utsöndras i modersmjölk och med tanke på risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn måste mödrar därför upphöra med amningen innan behandlingen med Caelyx pegylated

liposomal börjar. Experter rekommenderar att HIV-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av HIV.

Fertilitet

Effekten av doxorubicinhydroklorid på fertiliteten hos människa har inte utvärderats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Caelyx pegylated liposomal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Emellertid har yrsel och sömnhet i vissa fall (< 5 %) förknippats med Caelyx pegylated liposomal-administrering i hittills utförda kliniska studier. Patienter som besväras av dessa biverkningar, bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) var neutropeni, illamående, leukopeni, anemi och trötthet.

Allvarliga biverkningar (biverkningar av grad 3/4 som förekom hos $\geq 2\%$ av patienterna) var neutropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni, stomatit, trötthet, diarré, kräkningar, illamående, pyrexia, dyspné och pneumoni. Mer sällan rapporterade allvarliga biverkningar inkluderade Pneumocystis jirovecii pneumoni, buksmärta, cytomegalovirusinfektion inklusive cytomegalovirus korioretinit, asteni, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, lungemboli, tromboflebit, ventrombos, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom.

Tabell över biverkningar

Tabell 5 sammanfattar de biverkningar som förekom hos 4 231 patienter som fick Caelyx pegylated liposomal som behandling mot bröstcancer, ovarialcancer, multipelt myelom och AIDS-relaterat KS. Även biverkningar rapporterade efter marknadsföring är inkluderade, indikerade med "b". Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad, där det är relevant.

Tabell 5: Biverkningar hos patienter behandlade med Caelyx pegylated liposomal

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Sepsis
		Pneumoni
		Pneumocystis jirovecii pneumoni
		Cytomegalovirusinfektion, inklusive cytomegalovirus korioretinit
		Mycobacterium avium-komplex infektion
		Kandidos
		Herpes zoster
		Urinvägsinfektion
		Infektion
		Övre luftvägsinfektion
		Oral candidainfektion
		Folikulit
		Faryngit
		Nasofaryngit
	Mindre vanliga	Herpes simplex
		Svampinfektion
Sällsynta	Opportunistisk infektion (inklusive <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> ,	

		<i>Microsporidium, Salmonella, Staphylococcus, Toxoplasma, Tuberculosis</i> ^a
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Akut myeloid leukemi ^b
		Myelodysplastiskt syndrom ^b
		Orala neoplasier ^b
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni
		Neutropeni
		Lymfopeni
		Anemi (inklusive hypokrom anemi)
	Vanliga	Trombocytopeni
		Febril neutropeni
Mindre vanliga	Pancytopeni	
Sällsynta	Trombocytos	
Immunsystemet	Mindre vanliga	Benmärgssvikt
		Överkänslighet
	Sällsynta	Allergisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anafylaktoid reaktion
		Minskad aptit
	Vanliga	Kakexi
		Dehydrering
		Hypokalemi
		Hyponatremi
		Hypokalcemi
Mindre vanliga	Hyperkalemi	
Hypomagnesemi		
Psykiska störningar	Vanliga	Förvirring
		Ängest
		Depression
		Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati
		Perifer sensorisk neuropati
		Neuralgi
		Parestesier
		Hypoestesi
		Smakrubbing
		Huvudvärk
		Letargi
		Yrsel
	Mindre vanliga	Polyneuropati
Kramper		
Synkope		
Dysestesi		
Somnolens		
Ögon	Vanliga	Konjunktivit
	Mindre vanliga	Dimsyn
		Ökad lakrimation
Sällsynta	Retinit	
Hjärtat ^a	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Palpitationer
		Hjärtstillestånd
		Hjärtsvikt

		Kardiomyopati	
		Kardiotoxicitet	
	Sällsynta	Ventrikulär arytm	
		Högersidigt grenblock	
		Sjukdom i retledningssystemet	
		Atrioventrikulär block	
		Cyanos	
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni	
		Hypotoni	
		Vallningar	
	Mindre vanliga	Lungemboli	
		Nekros vid infusionsstället (inklusive nekros i mjukdelar och hud)	
		Flebit	
		Ortostatisk hypotoni	
	Sällsynta	Tromboflebit	
		Ventrombos	
		Vasodilatation	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné	
		Ansträngningsutlöst dyspné	
		Epistaxis	
		Hosta	
	Mindre vanliga	Astma	
		Obehag i bröstet	
	Sällsynta	Trånghetskänsla i strupen	
	Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Stomatit
			Illamående
Kräkningar			
Diarré			
Förstoppning			
Vanliga		Gastrit	
		Aftös stomatit	
		Munsår	
		Dyspepsi	
		Dysfagi	
		Esofagit	
		Buksmärta	
		Övre buksmärta	
		Oral smärta	
Muntorrhet			
Mindre vanliga		Flatulens	
		Gingivit	
Sällsynta		Glossit	
		Sårbildning på läpparna	
Hud och subkutan vävnad		Mycket vanliga	Palmoplantar erytrodysestesi syndrom ^a
	Utslag (inklusive erytematösa, makulopapulösa, och papulösa)		
	Alopeci		
	Vanliga	Fjällande hud	
		Blåsor	
		Torr hud	
		Erytem	
		Pruritus	
		Hyperhidros	

		Hyperpigmentering av huden
	Mindre vanliga	Dermatit
		Exfoliativ dermatit
		Akne
		Sår på huden
		Allergisk dermatit
		Urtikaria
		Hudmissfärgning
		Petekier
		Onormal pigmentering
		Nagelproblem
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys
		Erythema multiforme
		Bullös dermatit
		Likenoid keratos
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom ^b
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta (inklusive muskuloskeletal bröstsmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteterna)
	Vanliga	Muskelkramp
		Myalgi
		Artralgi
		Skelettsmärta
	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Smärta i bröstet
	Sällsynta	Vaginit
		Skrotalt erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia
		Trötthet
	Vanliga	Infusionsrelaterade reaktioner
		Smärta
		Bröstsmärta
		Influensaliknande sjukdom
		Frossa
		Mukositis
		Asteni
		Sjukdomskänsla
		Ödem
		Perifert ödem
	Mindre vanliga	Extravasering vid administreringsstället
		Reaktion vid injektionsstället
		Ödem i ansiktet
		Hypertermi
	Sällsynta	Sjukdom i slemhinnorna
Undersökningar	Vanliga	Viktnedgång
	Mindre vanliga	Sänkt ejaktionsfraktion
	Sällsynta	Avvikande resultat på leverfunktionstest (inklusive förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT))
		Förhöjt kreatinin i blodet

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Uppblossande av strålinducerad reaktion ^a
--	----------------	--

^a Se Beskrivning av utvalda biverkningar

^b Biverkningar rapporterade efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Palmoplantar erythrodysestesi

Den vanligaste biverkningen som rapporterats i kliniska studier på bröst-/ovariälcancer var palmoplantar erythrodysestesi (PPE). Den totala rapporterade incidensen av PPE var 41,3 % och 51,1 % i de kliniska studierna på ovariälcancer respektive bröstcancer. Dessa biverkningar var mestadels milda med svåra (grad 3) fall rapporterade hos 16,3 % och 19,6 % av patienterna. Den rapporterade incidensen av livshotande (grad 4) fall var < 1 %. PPE resulterade sällan i permanent avbrytande av behandlingen (1,9 % och 10,8 %). PPE rapporterades hos 16 % av patienterna med multipelt myelom som behandlades med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling. Grad 3 PPE rapporterades hos 5 % av patienterna. Ingen grad 4 PPE rapporterades. Andelen som fick PPE var märkbart lägre i AIDS-KS-populationen (1,3 % alla grader, 0,4 % grad 3 PPE, ingen grad 4 PPE). Se avsnitt 4.4.

Opportunistiska infektioner

Respiratoriska biverkningar var vanligt förekommande i kliniska studier med Caelyx pegylated liposomal och kan tänkas vara relaterade till opportunistiska infektioner (OI) i patientgruppen med AIDS. Opportunistiska infektioner kan iaktas hos KS-patienter efter administrering av Caelyx pegylated liposomal och ses frekvent hos patienter med HIV-inducerad immunbrist. De vanligaste iakttagna OI i kliniska studier var kandidos, cytomegalovirus, herpes simplex, Pneumocystis jirovecii pneumoni och mycobacterium avium-komplex.

Hjärttoxicitet

En ökad incidens av hjärtsvikt förekommer vid behandling med doxorubicin vid kumulativa livstidsdoser på > 450 mg/m² eller vid lägre doser för patienter med kardiella riskfaktorer. Endomyokardbiopsier på nio av tio patienter med AIDS-KS, vilka erhållit kumulativa doser Caelyx pegylated liposomal överstigande 460 mg/m², gav inga tecken på antracyklininducerad kardiomyopati. Rekommenderad dos av Caelyx pegylated liposomal för AIDS-KS-patienter är 20 mg/m² varannan till var tredje vecka. Den kumulativa dos vid vilken kardiologisk toxicitet kan bli ett bekymmer för dessa AIDS-KS-patienter (> 400 mg/m²) skulle kräva över 20 behandlingscykler med Caelyx pegylated liposomal över en tidsrymd av 40 till 60 veckor.

Dessutom utfördes endomyokardiella biopsier på 8 patienter med solida tumörer med kumulativa antracyklindoser på 509 mg/m² – 1680 mg/m². Spridningen i ”Billingham cardiotoxicity score” var från grad 0 - 1,5. Denna spridning överensstämmer med ingen eller mild hjärttoxicitet.

I den pivotala fas III-studien mot doxorubicin, uppfyllde 58/509 (11,4 %) randomiserade patienter (10 behandlade med Caelyx pegylated liposomal med en dos på 50 mg/m² var 4:e vecka mot 48 behandlade med doxorubicin med en dos på 60 mg/m² var 3:e vecka) de protokolldefinierade kriterierna för hjärttoxicitet under behandlingen och/eller uppföljningen. Kardiologisk toxicitet definierades som en minskning av 20 punkter eller mer från utgångsvärdet om LVEF i viloläge förblev inom normalområdet eller en minskning av 10 punkter eller mer vid onormal LVEF (mindre än nedre normalgränsen). Ingen av de 10 Caelyx pegylated liposomal-patienterna som hade en hjärttoxicitet enligt LVEF kriterierna utvecklade tecken och symtom på hjärtsvikt. Däremot utvecklade 10 av 48 doxorubicinpatienter som hade hjärttoxicitet enligt LVEF kriterierna också tecken och symtom på hjärtsvikt.

Hos patienter med solida tumörer, inklusive en subpopulation av patienter med bröst- och ovariälcancer, behandlade med en dos på 50 mg/m²/cykel med kumulativa livstidsdoser av antracyklin på upp till 1532 mg/m², var incidensen av kliniskt betydelsefulla hjärt dysfunktioner låg. Av de 418 patienterna behandlade med Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/cykel vilka hade ett

utgångsvärde på vänstra kammarens ejektionsfraktion (LVEF) och minst ett uppföljningsvärde utvärderade genom "MUGA-scan" hade 88 patienter en kumulativ antracyklindos på > 400 mg/m², en exponeringsnivå som förknippas med en ökad risk för kardiovaskulär toxicitet med konventionellt doxorubicin. Bara 13 av dessa 88 patienter (15 %) hade minst en klinisk betydelsefull förändring av sitt LVEF, definierat som ett LVEF-värde mindre än 45 % eller en minskning med minst 20 punkter från utgångsvärdet. Dessutom avbröt endast en patient (kumulativ antracyklindos på 944 mg/m²) behandlingen på grund av kliniska symtom på hjärtsvikt.

Uppblossande av strålinducerad reaktion

Uppblossande av tidigare strålinducerad hudreaktion har rapporterats som mindre vanliga fall med Caelyx pegylated liposomal.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdosering med doxorubicinhydroklorid förvärrar den toxiska effekten av mukositis, leukopeni och trombocytopeni. Behandling av akut överdosering hos patienter med svår myelosuppression består av sjukhusvistelse, antibiotika, trombocyt- och granulocyttransfusioner och symptomatisk behandling av mukositis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel (antracykliner och närbesläktade substanser), ATC-kod: L01DB01.

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Caelyx pegylated liposomal är doxorubicinhydroklorid, ett cytotoxiskt antracyklinantibiotikum, som erhålls ur *Streptomyces peuceticus* var. *caesius*. Den exakta mekanismen av effekten mot cancer hos doxorubicin är inte känd. Det anses allmänt att inhibition av DNA, RNA och proteinsyntes ansvarar för större delen av den cytotoxiska effekten. Denna är troligen resultatet av interkalering av antracyklinet mellan angränsande baspar i DNA:s dubbelspiral, vilket förhindrar deras frigörelse för replikation.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad jämförande fas III-studie med Caelyx pegylated liposomal mot doxorubicin hos patienter med metastaserande bröstcancer fullföljdes av 509 patienter. Den protokollspecifierade målsättningen att visa att Caelyx pegylated liposomal inte var sämre än doxorubicin uppnåddes, hazard ratio (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) var 1,00 (95 % CI för HR=0,82 – 1,22). Behandlingens HR för PFS, när denna justerats avseende prognostiska variabler, överensstämde med PFS för ITT-populationen.

Den primära analysen av hjärttoxicitet visade att risken för att utveckla hjärtbiverkningar som beror på en kumulativ antracyklindos var signifikant lägre för Caelyx pegylated liposomal än med doxorubicin (HR=3,16, p < 0,001). Vid kumulativa doser större än 450 mg/m² rapporterades inga hjärtbiverkningar med Caelyx pegylated liposomal.

En jämförande fas III-studie med Caelyx pegylated liposomal mot topotekan hos patienter med epitelial ovarialcancer som sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi fullföljdes hos 474 patienter. Det var en fördel i total överlevnad för Caelyx pegylated liposomal-behandlade patienter mot topotekan-behandlade patienter vilket framgår av ett hazard ratio (HR) på 1,216 (95 %

CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 56,3 %, 34,7 % och 20,2 % för Caelyx pegylated liposomal jämfört med 54,0 %, 23,6 % och 13,2 % för topotekan.

För subgruppen av patienter med platinumkänslig sjukdom var skillnaden större: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 74,1 %, 51,2 % och 28,4 % för Caelyx pegylated liposomal jämfört med 66,2 %, 31,0 % och 17,5 % för topotekan.

Behandlingarna var jämförbara i subgruppen av patienter med platinumresistent sjukdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 41,5 %, 21,1 % och 13,8 % för Caelyx pegylated liposomal, jämfört med 43,2 %, 17,2 % and 9,5 % för topotekan.

En fas III, randomiserad, parallellgrupp, öppen, multicenterstudie där man jämförde säkerhet och effekt av Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling med bortezomib som monoterapi, hos patienter med multipelt myelom som fått åtminstone en tidigare behandlingsregim och som inte progredierat under tiden de fått antracyklinbaserad behandling, genomfördes på 646 patienter. Man erhöll en signifikant förbättring av primära endpoint, tid till progress (TTP), hos patienter som behandlats med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling jämfört med patienter behandlade med bortezomib som monoterapi, vilket visades i en riskreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baserat på 407 TTP-händelser. Median TTP var 6,9 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 8,9 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. En protokolldefinierad interimanalys (baserat på 249 TTP-händelser) ledde till att studien stängdes tidigare på grund av effekt. Denna interimanalys visade en riskreduktion för TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Median TTP var 6,5 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. Dessa resultat utgjorde den finala protokolldefinierade analysen trots att de inte var fullständiga. Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en median uppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader (95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Caelyx pegylated liposomal är en långtidscirkulerande pegylerad liposomberedning av doxorubicinhydroklorid. Pegylerade liposomer innehåller yttransplanterade segment av den hydrofila polymeren metoxipolyetylenglykol (MPEG). Dessa linjära MPEG-grupper sträcker sig ut från liposomytan och bildar en skyddande beläggning som minskar interaktionen mellan lipidens tvåskiktsmembran och plasmakomponenterna. Detta gör det möjligt för Caelyx pegylated liposomal - liposomerna att cirkulera under en längre tid i blodet. Pegylerade liposomer är tillräckligt små (cirka 100 nm i genomsnittlig diameter) för att intakta passera (extravasera) genom defekta blodkärl som försörjer tumörer. Bevis på förmågan till penetration hos pegylerade liposomer från blodkärl och deras penetration och ackumulering i tumörer har setts hos möss med C-26 kolonkarcinomtumörer och hos transgena möss med KS-liknande lesioner. Pegylerade liposomer har även en lipidmatrix med låg genomträngning och ett internt vattenbuffertsystem som samverkar till att hålla doxorubicinhydroklorid inkapslat under den tid liposomerna cirkulerar.

Plasmafarmakokinetiken hos Caelyx pegylated liposomal hos människa skiljer sig signifikant från den som beskrivits i litteraturen rörande standardberedningar av doxorubicinhydroklorid. Vid lägre doser (10 mg/m² – 20 mg/m²) uppvisade Caelyx pegylated liposomal linjär farmakokinetik. I dosintervall 10 mg/m² – 60 mg/m² uppvisade Caelyx pegylated liposomal icke-linjär farmakokinetik. Standardpreparat med doxorubicinhydroklorid uppvisar omfattande vävnadsfördelning (distributionsvolym 700 till 1100 l/m²) och en snabb elimineringsclearance (24 till 73 l/h/m²). Som kontrast antyder den farmakokinetiska profilen för Caelyx pegylated liposomal att Caelyx pegylated liposomal begränsas huvudsakligen till den vaskulära vätskevolymen och att doxorubicinet eliminering från blodet är beroende av liposombäraren. Doxorubicinet blir tillgängligt efter det att liposomerna har extravaserats och kommit in i vävnadsrummet.

Vid ekvivalenta doser är plasmakoncentrationen och AUC-värdena för Caelyx pegylated liposomal, som huvudsakligen utgör pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid (innehållande 90 % till 95 % av det uppmätta doxorubicinet), signifikant högre än dem som uppnås med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Caelyx pegylated liposomal får inte bytas ut mot andra formuleringar av doxorubicinhydroklorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetiken hos Caelyx pegylated liposomal utvärderades hos 120 patienter från 10 olika kliniska studier genom att använda en populationsfarmakokinetisk tillämpning. Farmakokinetiken hos Caelyx pegylated liposomal i dosintervall 10 mg/m² till 60 mg/m² kunde bäst beskrivas genom en icke-linjär 2-kompartiment modell med nollte ordnings input och Michaelis-Menten eliminering. Den genomsnittliga intrinsic clearance av Caelyx pegylated liposomal var 0,030 l/h/m² (variationsvidd 0,008 till 0,152 l/h/m²) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,93 l/m² (variationsvidd 0,96 – 3,85 l/m²) vilket närmar sig plasmavolymen. Skenbara halveringstiden var 24 till 231 timmar, med ett medelvärde på 73,9 timmar.

Patienter med bröstcancer

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal, fastställd hos 18 patienter med bröstcancer, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Den genomsnittliga intrinsic clearance var 0,016 l/h/m² (varierar mellan 0,008 - 0,027 l/h/m²), den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,46 l/m² (varierar mellan 1,10 - 1,64 l/m²). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 71,5 timmar (varierar mellan 45,2 - 98,5 timmar).

Patienter med ovarialcancer

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal, fastställd hos 11 patienter med ovarialcarcinom, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Den genomsnittliga intrinsic clearance var 0,021 l/h/m² (varierar mellan 0,009 till 0,041 l/h/m²) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,95 l/m² (varierar mellan 1,67 – 2,40 l/m²). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 75,0 timmar (varierar mellan 36,1 – 125 timmar).

Patienter med AIDS-relaterad KS

Farmakokinetiken i plasma hos Caelyx pegylated liposomal utvärderades hos 23 patienter med KS, som erhöll engångsdoser på 20 mg/m² administrerade som en 30 minuters infusion. De farmakokinetiska parametrarna för Caelyx pegylated liposomal (huvudsakligen utgörande pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid och låga nivåer av ej inkapslat doxorubicinhydroklorid) som observerats efter dosen 20 mg/m² framgår av tabell 6.

Tabell 6. Farmakokinetiska parametrar hos patienter med AIDS-KS behandlade med Caelyx pegylated liposomal

Parameter	Medelvärde ± medelfel 20 mg/m ² (n=23)
Maximal plasmakoncentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Distributionsvolym (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml · h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ halveringstid (timmar)	5,2 ± 1,4
λ ₂ halveringstid (timmar)	55,0 ± 4,8

*Mätt vid slutet av en 30 minuters infusion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier med upprepad dosering är toxicitetsprofilen för Caelyx pegylated liposomal mycket lik den som ses hos människa som erhåller långtidsinfusion av standardpreparat med

doxorubicinhydroklorid. Med Caelyx pegylated liposomal resulterar inkapslingen av doxorubicinhydroklorid i pegylerade liposomer i att följande förändringar skiljer i styrka:

Kardiotoxicitet

Studier på kanin har visat att kardiotoxiciteten för Caelyx pegylated liposomal är reducerad jämfört med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Dermal toxicitet

I studier med upprepad dosering till råttor och hund, observerades allvarliga dermala inflammatoriska lesioner och ulcerationer vid kliniskt relevanta doser. I studien på hund kunde frekvensen och svårighetsgraden av dessa lesioner reduceras genom dossänkning eller förlängning av dosintervallet. Liknande dermala lesioner, som beskrivs som palmoplantar erytrodyse har också rapporterats hos patienter efter intravenös infusion under längre tid. (se avsnitt 4.8).

Anafylaktiska reaktioner

I toxikologistudier på hund med upprepad dosering, observerades en akut reaktion bestående av hypotension, bleka slemhinnevävnader, salivutsöndring, kräkningar, och perioder av hyperaktivitet följt av hypoaktivitet och letargi efter administrering av liposomer (placebo). En liknande, men mindre svår reaktion sågs också på hundar behandlade med Caelyx pegylated liposomal och standardpreparat med doxorubicin.

Hypotensionen kunde minskas genom förbehandling med antihistaminer. Reaktionen var emellertid inte livshotande och hundarna återhämtade sig snabbt när preparatet utsattes.

Lokal toxicitet

Subkutana toleransstudier tyder på att Caelyx pegylated liposomal till skillnad från standardpreparat med doxorubicinhydroklorid, orsakar mindre lokal irritation eller vävnadsskada efter en eventuell extravasering.

Mutagenicitet och carcinogenicitet

Även om inga studier utförts med Caelyx pegylated liposomal har doxorubicinhydroklorid, den farmakologiskt aktiva substansen i Caelyx pegylated liposomal, mutagena och carcinogena effekter. Pegylerade placebo-liposomer är varken mutagena eller genotoxiska.

Reproduktionstoxikologi

Caelyx pegylated liposomal resulterade i mild till måttlig atrofi av ovarier och testiklar hos möss efter en engångsdos på 36 mg/kg. Minskade testikelvikter och hypospermi sågs hos råttor efter upprepade doser $\geq 0,25$ mg/kg/dag och diffus degeneration av sädeskanalerna och en uttalad minskning i spermatogenesis sågs hos hundar efter upprepade doser av 1 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Nefrotoxicitet

En studie har visat att Caelyx pegylated liposomal givet som intravenös engångsdos i mer än den dubbla kliniska dosen ger renal toxicitet hos apor. Renal toxicitet har observerats vid ännu lägre engångsdoser med doxorubicinhydroklorid hos råttor och kaniner. Eftersom en utvärdering av säkerhetsdatabasen för Caelyx pegylated liposomal efter marknadsföringen inte har visat någon benägenhet för nefrotoxicitet av Caelyx pegylated liposomal har dessa fynd hos apor har troligen ingen relevans för patient riskbedömning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE)
fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin (HSPC)
kolesterol

ammoniumsulfat
sackaros
histidin
vatten för injektionsvätskor
saltsyra (för pH-justering)
natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

20 månader.

Efter spädning:

- Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 2 °C – 8 °C.
- Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C.
- Delvis förbrukade injektionsflaskor ska destrueras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska typ I glas med silikoniserad grå brombutylpropp och aluminiumförsegling och med en uttagbar volym på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal tillhandahålls som engångsförpackning eller förpackningar om tio injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte flaskor med utfällning eller andra partiklar.

Försiktighet ska iakttas vid hantering av Caelyx pegylated liposomal-dispersion. Handskar måste bäras. Om Caelyx pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta genast noggrant med tvål och vatten. Caelyx pegylated liposomal ska hanteras och destrueras på samma sätt som andra läkemedel mot cancer i enlighet med lokala krav.

Beräkna den dos Caelyx pegylated liposomal som ska administreras (baserat på rekommenderad dos och patientens kroppsytta). Dra upp lämplig volym Caelyx pegylated liposomal i en steril spruta. Aseptisk teknik måste iakttas strikt, eftersom Caelyx pegylated liposomal inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Lämplig dos av Caelyx pegylated liposomal ska spädas med glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning innan administrering. För doser på < 90 mg ska Caelyx pegylated liposomal spädas med 250 ml och för doser på ≥ 90 mg spädas Caelyx pegylated liposomal med 500 ml. Denna kan infunderas under 60 eller 90 minuter som beskrivs i avsnitt 4.2.

Användning av andra lösningsmedel än glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning eller tillsats av något bakteriestatiskt medel, såsom bensylalkohol, kan orsaka utfällning av Caelyx pegylated liposomal.

Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx pegylated liposomal ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 1996
Datum för den senaste förnyelsen: 19 maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTONG 20 mg/10 ml – 1 injektionsflaska
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTONG 20 mg/10 ml – 10 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
doxorubicin. hydrochlorid.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml av Caelyx pegylated liposomal innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt, fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin, kolesterol, ammoniumsulfat, sackaros, histidin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor
20 mg/10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Cytostatikum

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/011/001 (1 injektionsflaska)
EU/1/96/011/002 (10 injektionsflaskor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTONG 50 mg/25 ml – 1 injektionsflaska
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTONG 50 mg/25 ml – 10 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
doxorubicin. hydrochlorid.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml av Caelyx pegylated liposomal innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-
40 natriumsalt, fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin, kolesterol, ammoniumsulfat, sackaros, histidin,
vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor
50 mg/25 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Cytostatikum

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/011/003 (1 injektionsflaska)
EU/1/96/011/004 (10 injektionsflaskor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETT – 20 mg/10 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat
doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKETT – 50 mg/25 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat
doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/25 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning doxorubicinhydroklorid (doxorubicin. hydrochlorid.)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad Caelyx pegylated liposomal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Caelyx pegylated liposomal
3. Hur du använder Caelyx pegylated liposomal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Caelyx pegylated liposomal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Caelyx pegylated liposomal är och vad det används för

Caelyx pegylated liposomal är ett medel mot tumörer.

Caelyx pegylated liposomal används för att behandla bröstcancer hos patienter med risk för hjärtproblem. Caelyx pegylated liposomal används också för att behandla äggstockscancer. Det används för att döda cancerceller, minska storleken på tumören, fördröja tillväxt av tumören och förlänga överlevnaden.

Caelyx pegylated liposomal används också i kombination med ett annat läkemedel, bortezomib, för att behandla multipelt myelom (en typ av cancer i blodet) hos patienter som erhållit minst en tidigare behandlingsregim.

Caelyx pegylated liposomal används också för att åstadkomma en förbättring av ditt Kaposis sarkom så att canceren plattas ut, ljusnar och till och med krymper. Andra symtom vid Kaposis sarkom, såsom svullnad kring tumören, kan också förbättras eller försvinna.

Caelyx pegylated liposomal innehåller ett läkemedel som har förmåga att samverka med celler på så sätt att det selektivt dödar cancerceller. Doxorubicinhydrokloriden i Caelyx pegylated liposomal är inkapslad i små sfärer som kallas pegylerade liposomer, vilka hjälper till att leverera läkemedlet från blodbanan till cancervävnaden i högre grad än till normal frisk vävnad.

2. Vad du behöver veta innan du använder Caelyx pegylated liposomal

Använd inte Caelyx pegylated liposomal

- om du är allergisk mot doxorubicinhydroklorid, jordnötter eller soja eller något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare:

- om du får behandling för hjärtsjukdom eller leversjukdom;

- om du har diabetes eftersom Caelyx pegylated liposomal innehåller socker, vilket kan kräva en justering av behandlingen av din diabetes;
- om du har Kaposis sarkom och har opererat bort din mjälte;
- om du får sår, missfärgning eller något obehag i din mun.

Barn och ungdomar

Caelyx pegylated liposomal ska inte användas av barn och ungdomar eftersom det inte är känt hur läkemedlet kommer att påverka dem.

Andra läkemedel och Caelyx pegylated liposomal

Tala om för läkare eller apotekspersonal

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel;
- om du får eller har fått andra cancerbehandlingar, eftersom speciell hänsyn behöver tas till behandlingar som minskar antalet vita blodkroppar, då de kan orsaka ytterligare minskning av antalet vita blodkroppar. Om du är osäker på vilka behandlingar du har fått eller vilka sjukdomar du har haft, ska du diskutera dessa med din läkare.

Graviditet och amning

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Eftersom den aktiva beståndsdelan doxorubicinhydroklorid i Caelyx pegylated liposomal kan orsaka fosterskador, är det viktigt att du berättar för din läkare om du tror att du är gravid.

Kvinnor måste undvika att bli gravida och måste använda en preventivmetod så länge de får Caelyx pegylated liposomal och i åtta månader efter avslutad behandling med Caelyx pegylated liposomal.

Män måste använda en preventivmetod så länge de tar Caelyx pegylated liposomal och i sex månader efter avslutad behandling så att deras partner inte blir gravid.

Eftersom doxorubicinhydroklorid kan vara skadligt för ammade spädbarn, måste kvinnor avbryta amningen innan behandlingen med Caelyx pegylated liposomal påbörjas. Experter rekommenderar att HIV-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av HIV.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig trött eller sömning av behandlingen med Caelyx pegylated liposomal.

Caelyx pegylated liposomal innehåller sojaolja och natrium

Caelyx pegylated liposomal innehåller sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

Caelyx pegylated liposomal innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal är en unik läkemedelsform. Den får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

Hur mycket Caelyx pegylated liposomal som ges

Om du behandlas för bröst- eller äggstockscancer kommer Caelyx pegylated liposomal att ges i en dos på 50 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserat på din längd och vikt). Infusionen upprepas var 4:e vecka så länge som sjukdomen inte förvärras och du tolererar behandlingen.

Om du behandlas för multipelt myelom och redan har fått minst en tidigare behandlingsregim, kommer Caelyx pegylated liposomal att ges i en dos på 30 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserad på din längd och vikt). Caelyx pegylated liposomal kommer att ges som en timmes intravenös infusion på dag 4 av bortezomibs 3-veckors regim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. Dosen upprepas så länge som du svarar tillfredställande och tolererar behandling.

Om du behandlas för Kaposis sarkom kommer Caelyx pegylated liposomal ges i en dos på 20 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserad på din längd och vikt). Infusionen upprepas varannan till var tredje vecka under två till tre månader, därefter så ofta som behövs för att bibehålla en förbättring av ditt tillstånd.

Hur Caelyx pegylated liposomal ges

Caelyx pegylated liposomal kommer att ges av din läkare som dropp (infusion) i en ven. Beroende på dosen och vad det används för kan det ta från 30 minuter till mer än en timme (dvs. 90 minuter).

Om du har använt för stor mängd av Caelyx pegylated liposomal

Akut överdosering förvärrar biverkningar som sår i munnen eller minskat antal vita blodkroppar och blodplättar i blodet. Behandlingen kommer att inkludera administrering av antibiotika, transfusion av blodplättar, användning av faktorer som stimulerar produktionen av vita blodkroppar och symptomatisk behandling av sår i munnen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under infusionen av Caelyx pegylated liposomal, kan följande reaktioner inträffa:

- allvarlig allergisk reaktion som kan innefatta svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals; svårigheter att svälja eller andas; kliande utslag (nässelutslag)
- inflammerade och trånga luftvägar i lungorna som orsakar hosta, väsende andning och andnöd (astma)
- vallningar, svettningar, frossa eller feber
- bröstsmärta eller obehag
- ryggsmärta
- högt eller lågt blodtryck
- snabba hjärtslag
- kramper (krampanfall)

Läckage av injektionsvätskan från venerna till vävnaden under huden kan inträffa. Om droppet svider eller smärtar när du får dosen med Caelyx pegylated liposomal, ska du genast berätta detta för din läkare.

Din läkare ska kontaktas omedelbart om någon av följande allvarliga biverkningar upptäcks:

- du utvecklar feber, känner dig trött eller ser tecken på blåmärken eller blödning (mycket vanliga)
- hudrodnad, svullnad, fjällning eller ömhet, främst på händer eller fötter ('handfotsyndrom'). Dessa biverkningar har setts mycket ofta och är ibland allvarliga. I svåra fall kan dessa biverkningar inverka på vissa dagliga aktiviteter och kan kvarstå i 4 veckor eller längre innan fullständig läkning. Läkaren kan vilja skjuta upp och/eller minska dosen för nästa behandling (se nedan, Strategier för att förebygga och behandla handfotsyndrom)
- sår i munnen, svår diarré eller kräkningar eller illamående (mycket vanliga)
- infektioner (vanliga), inklusive lunginflammation eller infektioner som påverkar din syn
- andnöd (vanliga)
- svår buksmärta (vanliga)
- svår svaghetskänsla (vanliga)
- allvarlig allergisk reaktion som kan innefatta svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals; svårigheter att svälja eller andas; kliande utslag (nässelutslag) (mindre vanliga)

- hjärtstillestånd (hjärtat slutar att slå); hjärtsvikt, då hjärtat inte pumpar tillräckligt med blod till resten av kroppen, vilket ger dig andnöd och kan leda till svullna ben (mindre vanliga)
- blodpropp som rör sig till lungan, orsakar bröstsmärta och ger dig andnöd (mindre vanliga)
- svullen, varm eller öm i benens mjukdelar, ibland med smärta som blir värre när du står eller går (sällsynta)
- allvarliga eller livshotande utslag med blåsor och flagande hud, främst runt mun, näsa, ögon och könsorgan (Stevens-Johnsons syndrom) eller över större delen av kroppen (toxisk epidermal nekrolys) (sällsynta)

Andra biverkningar

Mellan infusionerna kan följande inträffa:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskning av antalet vita blodkroppar, vilket kan öka risken för infektioner. I sällsynta fall kan det låga antalet vita blodkroppar leda till svåra infektioner. Anemi (minskning av röda blodkroppar) kan orsaka trötthet. Minskat antal blodplättar kan öka blödningsrisken. Eftersom blodet kan påverkas måste du ta blodprover regelbundet.
- minskad aptit
- förstoppning;
- hudutslag, inklusive hudrodnad, allergiska hudutslag, röda eller upphöjda utslag på huden
- håravfall
- smärta inklusive i muskler och bröstmuskulatur, leder, armar eller ben
- stor trötthetskänsla

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- infektioner, inklusive allvarlig infektion i hela kroppen (sepsis), lunginfektioner, virusinfektion med herpes zoster (bältros), en typ av bakterieinfektion (infektion av mycobacterium avium-komplex), urinvägsinfektion, svampinfektioner (inklusive torsk och muntorsk i munhålan), infektion i hårrötterna, infektion eller irritation i halsen, infektion i näsan, bihålorna eller halsen (förkylning)
- lågt antal av en typ av vita blodkroppar (neutrofiler) med feber
- kraftig viktnedgång och muskelförtvining, uttorkning (dehydrering), låga nivåer av kalium, natrium eller kalcium i blodet
- känsla av förvirring, känsla av ångest, depression, svårigheter att sova
- nervskada som kan ge stickningar, avdomning, smärta eller avsaknad av smärtupplevelse, nervsmärta, ovanlig känsla i huden (så som stickande eller krypande känsla), nedsatt känsla eller känslighet, i synnerhet i huden
- ändrad smakupplevelse, huvudvärk, känsla av stor trötthet och låga energinivåer, yrsel
- inflammation i ögonen (konjunktivit)
- hjärklappning
- högt eller lågt blodtryck, vallningar
- andnöd som kan komma vid fysisk aktivitet, näsblödningar, hosta
- inflammation i magslemhinnan eller matstrupen, sår i munnen, matsmältningsstörningar, svårigheter att svälja, smärta i munnen, muntorrhet
- hudproblem, inklusive flagande och torr hud, rodnad av huden, blåsor eller sår på huden, klåda, mörka hudfläckar
- onormalt kraftig svettning
- muskelkramper eller muskelsmärta
- smärta i muskler, skelett eller rygg
- smärta vid urinering
- allergisk reaktion mot läkemedelsinfusionen, influensaliknande sjukdom, frossa, inflammerade slemhinnor i kroppens hålrum eller gångar så som näsa, mun eller lufrör, svaghetskänsla, allmän sjukdomskänsla, svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen, svullna händer, vristar eller fötter
- viktnedgång

När enbart Caelyx pegylerad liposomal används är det mindre sannolikt att en del av dessa biverkningar förekommer och några har inte förekommit alls.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- virusinfektion med herpes simplex (munsår eller genital herpes), svampinfektion
- lågt antal av alla typer av blodkroppar, ökat antal blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
- allergisk reaktion
- höga nivåer av kalium i blodet, låga nivåer av magnesium i blodet
- nervskador som påverkar mer än ett område i kroppen
- kramper, svimning
- obehaglig eller smärtsam känsla, i synnerhet vid beröring, sömnlighet
- dimsyn, vattniga ögon
- hjärtslag som känns snabba eller oregelbundna (palpitationer), sjukdom i hjärtmuskeln, skada på hjärtat
- vävnadsskada (nekros) där injektionen ges, inflammerade vener som orsakar svullnad och smärta, yrsel vid sittande eller stående läge
- obehag i bröstet
- utsläpp av gaser, inflammerat tandkött (gingivit)
- hudproblem eller utslag, inklusive flagande eller fjällande hud, allergiska hudutslag, sår eller nässelutslag på huden, missfärgning av huden, förändrad hudfärg (pigmentförändring), små röda eller lila prickar orsakade av blödning under huden, nagelproblem, akne
- muskelsvaghet
- smärta i bröstet
- irritation eller smärta vid injektionsstället
- svullnad i ansikte, hög kroppstemperatur
- symptom (så som inflammation, rodnad eller smärta) kommer tillbaka på ställen som tidigare strålbehandlats eller som tidigare skadats av en injektion med kemoterapi i en ven

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- infektion som uppkommer hos personer med svagt immunsystem
- lågt antal blodkroppar tillverkade i benmärgen
- inflammation i näthinnan som kan orsaka förändrad syn eller blindhet
- onormal hjärtrytm, onormalt EKG (elektrokardiogram) som kan komma av långsam hjärtrytm, problem med hjärtat som påverkar hjärtslag och hjärtrytm, blå hud och slemhinnor som orsakas av syrebrist i blodet
- vidgning av blodkärl
- trångghetskänsla i halsen
- sårig och svullen tunga, sår på läpparna (munsår)
- hudutslag med vätskefyllda blåsor
- infektion i slidan, rodnad av pungen
- problem med slemhinnorna i kroppens hålrum eller gångar, så som näsa, mun eller luftrör
- onormala leverblodprovssvar, e höjda blodnivåer av 'kreatinin'

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- cancer i blodet som utvecklas snabbt och påverkar blodkropparna (akut myeloid leukemi), benmärgssjukdom som påverkar blodkropparna (myelodysplastiskt syndrom), cancer i mun eller läppar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Strategier för att förebygga och behandla handfotsyndrom innefattar:

- att när det är möjligt hålla händerna och/eller fötterna i en balja med kallt vatten (t.ex. när du tittar på TV, läser eller lyssnar på radio);
- att hålla händer och fötter bara (inga handskar, sockor etc.);
- att vistas på svala ställen;
- att ta svala bad vid varm väderlek;
- att undvika kraftiga ansträngningar som kan orsaka fotbesvär (t.ex. jogging);
- att undvika att utsätta huden för mycket hett vatten (t.ex. jacuzzi, bastubad);
- att undvika täta och/eller högklackade skor.

Pyridoxin (vitamin B6):

- vitamin B6 finns tillgängligt utan recept.
- ta dagligen 50-150 mg vid de första symtomen på rodnad eller stickande känsla.

5. Hur Caelyx pegylated liposomal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 2 °C – 8 °C. Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C. Delvis förbrukade injektionsflaskor ska destrueras.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen.

Använd inte detta läkemedel om du ser några tecken på utfällning eller annan partikelbildning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är doxorubicinhydroklorid. En ml av Caelyx pegylated liposomal innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal beredning.
- Övriga innehållsämnen är α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE), fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin (HSPC), kolesterol, ammoniumsulfat, sackaros, histidin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering). Se avsnitt 2.

Caelyx pegylated liposomal koncentrat till infusionsvätska, lösning: injektionsflaskor med 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Caelyx pegylated liposomal är steril, halvgenomskinlig och röd. Caelyx pegylated liposomal tillhandahålls i injektionsflaskor i glas som en singelförpackning eller förpackningar om tio injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht,
Nederländerna

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 3):

Försiktighet ska iakttas vid hantering av Caelyx pegylated liposomal-dispersion. Handskar måste bäras. Om Caelyx pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta genast noggrant med tvål och vatten. Caelyx pegylated liposomal ska hanteras och destrueras på samma sätt som andra läkemedel mot cancer.

Beräkna den dos Caelyx pegylated liposomal som ska administreras (baserat på rekommenderad dos och patientens kroppsytta). Dra upp lämplig volym Caelyx pegylated liposomal i en steril spruta. Aseptisk teknik måste iakttas strikt, eftersom Caelyx pegylated liposomal inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Lämplig dos av Caelyx pegylated liposomal ska spädas med glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning innan administrering. För doser på < 90 mg ska Caelyx pegylated liposomal spädas med 250 ml och för doser på ≥ 90 mg spädes Caelyx pegylated liposomal med 500 ml.

För att minimera risken för infusionsreaktioner, ges den initiala dosen i en hastighet av högst 1 mg/minut. Om inga infusionsreaktioner observeras kan följande infusioner med Caelyx pegylated liposomal ges under 60 minuter.

I det kliniska prövningsprogrammet på bröstcancer tilläts modifiering av infusionen enligt följande för de patienter som fick en infusionsreaktion: 5 % av den totala dosen infunderades långsamt de första 15 minuterna. Om detta tolererades utan reaktion ökades infusionshastigheten till det dubbla under de följande 15 minuterna. Om detta tolererades slutfördes infusionen under en timme med en total infusionstid på 90 minuter.

Om patienten får tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktioner ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling ska ges (antihistaminer och/eller korttidverkande kortikosteroider) och infusionen ska återupptas med en lägre hastighet.

Användning av andra lösningsmedel än glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning eller tillsats av något bakteriostatiskt medel, såsom bensylalkohol, kan orsaka utfällning av Caelyx pegylated liposomal.

Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx pegylated liposomal ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter.