

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml Caelyx pegylated liposomal'it sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi (*doxorubicini hydrochloridum*) pegüleeritud liposomaalse vormina.

Caelyx pegylated liposomal koosneb liposoomidesse inkapsuleeritud doksorubitsiinvesinikkloriidist ja liposoomi pinnale seotud metokspolüetüleenglükoolist (MPEG). Sellist protsessi nimetatakse pegüleerimiseks ja see kaitseb liposoomi mononukleaarsete fagotsüütide süsteemi (MPS) poolt avastamise eest, pikendades preparaadi tsirkulatsiooniga veres.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sisaldab täielikult hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliini (sojaubadest) - vt lõik 4.3.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Steriilne, läbipaistev, punase värvusega dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Caelyx pegylated liposomal on näidustatud:

- monoteraapiana metastaatilise rinnaäärmevähi korral kõrgeenenud kardiaalse riskiga patsientidel.
- kaugelearenenud munasarjavähi raviks naistel, kellel esmavaliku kemoteraapia plaatinat sisaldavate preparaatidega ei ole tulemust andnud.
- kombinatsioonis bortesomiibiga progresseeruvat multiipelmüeloomi põdevate patsientide raviks, kes on varem saanud vähemalt ühte ravi ja kellele on juba siiratud luuüdi või kes ei sobi luuüdi siirdamiseks.
- AIDS-iga seotud laialdase mukokutaanse või vistseraalse levikuga Kaposi sarkoomi raviks patsientidel, kellel on madal CD4 näit (< 200 CD4 lümfotsüüti/mm³).

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga haigetel võib Caelyx pegylated liposomal'it kasutada nii esmavaliku kui ka teisese valiku süsteemse kemoterapeutikumina haigetel, kelle haigus on progresseerunud või kes ei ole talunud eelnevat süsteemset kemoteraapiat, mis on hõlmanud vähemalt kahte järgmistest kemoterapeutikumidest - vinka alkaloid, bleomütsiin ja standardne doksorubitsiin (või mõni muu antratsükliin).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Caelyx pegylated liposomal'it tohib kasutada üksnes tsütotoksilisele keemiaravile spetsialiseerunud kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all.

Caelyx pegylated liposomal'il on unikaalsed farmakokineetilised omadused ja seetõttu ei tohi seda kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Annustamine

Rinnanäärmevähk/munasarjavähk

Caelyx pegylated liposomal'it manustatakse iga 4 nädala tagant ühekordse 50 mg/m² intravenoosse annusena niikaua, kuni haigus ei progresseeru ja haige ravi talub.

Multiipelmüeloom

Caelyx pegylated liposomal'it manustatakse 30 mg/m² annuses bortesomiibi 3-nädalase raviskeemi 4-ndal päeval 1-tunnise infusioonina kohe pärast bortesomiibi infusiooni. Bortesomiibi raviskeem koosneb 1,3 mg/m² annuste manustamisest 1., 4., 8. ja 11. päeval iga 3 nädala tagant. Annust korratakse niikaua, kuni patsiendi ravivastus on rahuldav ja patsient talub ravi. Kui osutub meditsiiniliselt vajalikuks, võib mõlema ravimi manustamist 4-ndal päeval edasi lükata kuni 48 tundi. Bortesomiibi annuste vahel peab olema vähemalt 72 tundi.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Caelyx pegylated liposomal'it manustatakse iga 2 kuni 3 nädala tagant intravenoosselt annuses 20 mg/m². Tingituna preparaadi kumuleerumisest ja sellest tuleneva toksilisuse ohust ei tohiks kahe manustamise vaheline intervall olla lühem kui 10 päeva. Ravivastuse saavutamiseks on soovitatav vähemalt 2 kuni 3 kuud kestev ravi. Ravivastuse säilitamiseks jätkatakse raviga vastavalt vajadusele.

Alljärgnev informatsioon kehtib kõigi patsientide kohta

Kui patsiendil ilmnevad varased infusioonireaktsiooni nähud või sümptomid (vt lõik 4.4 ja 4.8), tuleb infusioon koheselt katkestada, manustada asjakohast ravimit (antihistamiinikumi ja/või lühitoimelist kortikosteroidi) ning taasalustada seejärel infusiooni aeglasema kiirusega.

Juhised Caelyx pegylated liposomal'i annuse modifitseerimiseks

Annuse vähendamine või manustamisintervallide pikendamine võib osutada vajalikuks võimalike kõrvaltoimete lahendamiseks, näiteks palmar-plantaarne erütrodüsesteesia (PPE), stomatiit või hematoloogiline toksilisus. Alljärgnevates tabelites on ära toodud juhised Caelyx pegylated liposomal'i annuse modifitseerimiseks nimetatud kõrvaltoimete tekkimisel. Toksilisuse gradatsioon antud tabelites põhineb Riikliku Vähiinstituudi üldistel toksilisuse kriteeriumitel (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* [NCI-CTC]).

Tabelis 1 (palmar-plantaarne erütrodüsesteesia) ja tabelis 2 (stomatiit) on esitatud annuse modifitseerimise juhised, mida kasutati rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes (soovitatava 4-nädalase manustamisintervalliga ravitsükli modifitseerimine). Kui nimetatud kõrvaltoimed tekivad AIDSiga seotud Kaposi sarkoomiga haigetel, võib soovitatavat 2- kuni 3-nädalaste manustamisintervallidega ravitsükli analoogselt modifitseerida.

Tabelis 3 (hematoloogiline toksilisus) on esitatud annuse modifitseerimise juhised, mida kasutati ainult rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Annuse modifitseerimist AIDSiga seotud Kaposi sarkoomi patsientidel on näidatud järgnevas tabelis 4.

Tabel 1. Palmar-plantaarne erütrodüsesteesia

	Eelmisest Caelyx pegylated liposomal'i annusest möödunud aeg nädalates		
Toksilisuse aste antud hindamisel	4. nädal	5. nädal	6. nädal
1. aste (kerge erüteem, turse või deskvamatsioon, mis ei häiri igapäevast tegevust)	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme nahatoksilisus, mille korral oodake veel üks nädal	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme nahatoksilisus, mille korral oodake veel üks nädal	Vähendage annust 25% võrra; jätkake 4-nädalase intervalliga

2. aste (erüteem, deskvamatsioon või turse, mis häirib, kuid ei takista igapäevast tegevust; väikesed villid või haavandid diameetriga alla 2 mm)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Vähendage annust 25% võrra; jätkake 4-nädalase intervalliga
3. aste (villid, haavandid või turse, mis segab käimist või häirib igapäevast tegevust; ei ole võimalik kanda tavalisi riideid)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi
4. aste (difuusne või lokaalne protsess, millega kaasnevad infektsioonid, komplikatsioonid, voodihaige seisund või hospitaliseerimine)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi

Tabel 2. Stomatiit

	Eelmisest Caelyx pegylated liposomal'i annusest möödunud nädalate arv		
Toksilisuse aste antud hindamisel	4. nädal	5. nädal	6. nädal
1. aste (valutud haavandid, erüteem või vähene valulikkus)	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme stomatiit, mille korral oodake veel üks nädal	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme stomatiit, mille korral oodake veel üks nädal	Vähendage annust 25% võrra ja jätkake 4-nädalase intervalliga või katkestage ravi
2. aste (valulik erüteem, turse või haavandid, ent patsient saab süüa)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Vähendage annust 25% võrra ja jätkake 4-nädalase intervalliga või katkestage ravi
3. aste (valulik erüteem, turse või haavandid, patsient ei saa süüa)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi
4. aste (patsient vajab parenteraalset või enteraalset toitmist)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi

Tabel 3. Hematoloogiline toksilisus (neutrofiilsete leukotsüütide [ANC] või trombotsüütide arv)–annuse modifitseerimine rinnanäärme- või munasarjavähiga patsientidel

ASTE	ANC	TROMBOTSÜÜDID	ANNUSE MODIFITSEERIMINE
1. aste	1500...1900	75000...150000	Jätkake ravi ilma annust muutmata.
2. aste	1000...< 1500	50000...< 75000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75000; seejärel jätkake ravi ilma annust muutmata.
3. aste	500...< 1000	25000...< 50000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75000; seejärel jätkake ravi ilma annust muutmata.
4. aste	< 500	< 25000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75000; seejärel vähendage annust 25% võrra või jätkake täisannusega, manustades lisaks kasvufaktorit.

Caelyx pegylated liposomal'i ja bortesomiibi kombinatsiooniga ravitud multiipelmüeloomiga patsientidel, kellel esineb PPE või stomatiit, tuleb Caelyx pegylated liposomal'i annust muuta vastavalt tabelites 1 ja 2 toodud juhiste. Allpool olevas tabelis 4 on toodud skeem, mida järgiti teiste annuste modifitseerimisel kliinilises uuringus, kus multiipelmüeloomiga patsiendid said Caelyx pegylated liposomal'i ja bortesomiibi kombinatsioonravi. Bortesomiibi täpsema annustamise ja annuste kohandamise kohta saab teavet bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 4. Annuste kohandamine Caelyx pegylated liposomal'i ja bortesomiibi kombinatsioonravis - multiipelmüeloomiga patsiendid

Patsiendi seisund	Caelyx pegylated liposomal	Bortesomiib
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja ANC $< 1000/\text{mm}^3$	Kui enne 4. päeva, siis ärge manustage; kui pärast 4. päeva, siis vähendage annust 25% võrra.	Vähendage järgmist annust 25% võrra.
Ükskõik millisel ravimi manustamise päeval pärast iga tsükli 1. päeva: trombotsüütide arv $< 25\,000/\text{mm}^3$ hemoglobiin $< 8\text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Kui enne 4. päeva, siis ärge manustage; kui pärast 4. päeva, siis juhul, kui bortesomiibi annust on hematoloogilise toksilisuse tõttu vähendatud, vähendage järgmistes tsüklites annust 25% võrra.*	Ärge manustage; kui ühes tsüklis jääb kaks või enam annust manustamata, vähendage järgmistes tsüklites annust 25% võrra.
3. või 4. astme mittehematoloogiline ravimiga seotud toksilisus	Ärge manustage enne, kui patsient paraneb $< 2.$ astmeni ja vähendage annust kõigil järgnevatel manustamiskordadel 25% võrra.	Ärge manustage enne, kui patsient paraneb $< 2.$ astmeni ja vähendage annust kõigil järgnevatel manustamiskordadel 25% võrra.
Neuropaatiline valu või perifeerne neuropaatia	Annuse kohandamine ei ole vajalik.	Vaadake bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

* Bortesomiibi täpsema annustamise ja annuste kohandamise kohta saab teavet bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest

Caelyx pegylated liposomal'iga ravitud AIDS-KS patsientidel võib hematoloogilise toksilisuse tõttu olla vajalik annust vähendada, ravi edasi lükata või peatada. Ravi Caelyx pegylated liposomal'iga tuleb ajutiselt peatada patsientidel, kellel ANC $< 1000/\text{mm}^3$ ja/või trombotsüütide arv on

$< 50\,000/\text{mm}^3$. Samaaegse ravina võib manustada G-CSF (või GM-CSF), et toetada vererakkude arvusid, kui ANC arv on järgnevatel tsüklitel $< 1000/\text{mm}^3$.

Maksapuudulikkus

Ehkki väikesel arvul kõrgeenenud üldbilirubiini tasemega patsientidel ei erinenud Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika normaalse üldbilirubiini tasemega patsientide omast, tuleb maksapuudulikkusega haigetel kogemuste vähesuse tõttu Caelyx pegylated liposomal'i annust vähendada vastavalt rinnanäärme- ja munasarjavähiga haigetel läbi viidud kliinilistes uuringutes kasutatud annuse modifitseerimise juhisele: kui ravi alustamisel on bilirubiinisisaldus vahemikus 1,2...3,0 mg/dl, vähendatakse esimest annust 25% võrra. Kui bilirubiinisisaldus on $> 3,0$ mg/dl, vähendatakse esimest annust 50% võrra. Kui patsient talub esimest annust ilma seerumi bilirubiini- või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseta, võib 2. ravitsükli annust tõsta järgmise annusetasemeni, st kui esimene annus oli vähendatud 25% võrra, siis manustatakse 2. ravitsükli täisannus, ja kui esimene annus oli vähendatud 50% võrra, siis manustatakse 2. ravitsükli 75% täisannusest. Kui patsient seda talub, võib järgmistes ravitsüklites tõsta annuse kuni täisannuseni. Caelyx pegylated liposomal'it võib manustada maksametastaasidega haigetele, kellel bilirubiini- ja maksaensüümide tase ületab normi ülemise väärtuse kuni neljakordselt. Enne Caelyx pegylated liposomal'i manustamist hinnatakse maksafunktsiooni konventsionaalsete kliinilis-laboratoorsete uuringute alusel nagu ALT/AST, alkaalse fosfataasi aktiivsuse ja bilirubiinitaseme määramine.

Neerupuudulikkus

Kuna doksorubiin metaboliseeritakse maksas ja eritatakse sapiga, ei ole annuse kohandamine neerupuudulikkuse korral vajalik. Populatsiooni farmakokineetilised andmed patsientide kohta, kelle kreatiniinikliirens oli vahemikus 30...156 ml/min, lubavad järeldada, et neerufunktsioon ei mõjuta Caelyx pegylated liposomal'i kliirensit. Patsientide kohta, kelle kreatiniinikliirens on alla 30 ml/min, farmakokineetilised andmed puuduvad.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsiendid, kellel on teostatud splenektomia

Kuna Caelyx pegylated liposomal'i manustamise kohta splenektomeeritud patsientidele puuduvad andmed, siis ei ole nimetatud patsientide raviks soovitatav Caelyx pegylated liposomal'it kasutada.

Lapsed

Lastel on kasutamise kogemus piiratud. Caelyx pegylated liposomal'it ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta.

Eakad

Populatsiooni analüüs näitab, et uuritud vanuses patsientidel (21...75-aastased) on Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika võrdlemisi sarnane.

Manustamisviis

Caelyx pegylated liposomal'it manustatakse intravenoosse infusioonina. Täpsemad juhised ravimi ettevalmistamiseks ja erilised ettevaatusabinõud kasutamisel (vt lõik 6.6).

Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi manustada boolussüstena või lahjendamata dispersioonina. On soovitatav, et Caelyx pegylated liposomal'i infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud 5% (50 mg/ml) glükoosilahusega täidetud infusioonisüsteemiga, et saavutada preparaadi edasine lahjenemine ja vähendada tromboosi ning extravasatsiooni riski. Caelyx pegylated liposomal'it võib infundeerida ka perifeersesse veeni. Caelyx pegylated liposomal'i manustamiseks ei tohi kasutada filtriga süsteemi. Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi manustada intramuskulaarselt ega subkutaanselt (vt lõik 6.6).

Annuse korral < 90 mg: Caelyx pegylated liposomal lahjendada 250 ml-s 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses.

Annuse korral ≥ 90 mg: Caelyx pegylated liposomal lahjendada 500 ml-s 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses.

Rinnanäärmevähk/munasarjavähk/multiipelmüeloom

Infusioonireaktsioonide riski vähendamiseks ei tohi esimest Caelyx pegylated liposomal'i annust manustada kiiremini kui 1 mg/minutis. Kui infusioonireaktsiooni ei teki, võib järgnevad Caelyx pegylated liposomal'i annused manustada 60 minuti vältel.

Patsientidel, kellel on tekkinud infusioonireaktsioon, tuleb infusioonimeetodit alljärgnevalt modifitseerida:

5% koguannusest manustatakse aeglaselt esimese 15 minuti vältel. Kui seda talutakse ilma mingi reaktsioonita, võib järgnevat 15 minutiks infusioonikiiruse kahekordistada. Kui ka siis ei teki mingit reaktsiooni, manustatakse järelejäänud annus 60 minuti vältel nii, et manustamise kogukestuseks on 90 minutit.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Caelyx pegylated liposomal'i annus lahjendatakse 250 ml-s 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, maapähkli, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi kasutada nende AIDSiga seotud Kaposi sarkoomiga patsientide raviks, keda saaks edukalt ravida ka lokaalse ravi või süsteemse alfa-interferooniga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arvestades erinevusi farmakokineetilises profiilis ja annustamisskeemis, ei tohi Caelyx pegylated liposomal'it kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Kardiotoksilisus

Kõigil Caelyx pegylated liposomal'it saavatel patsientidel tuleb regulaarselt ja sageli teostada EKG-uuringut. Transitoorsed EKG muutused, nagu näiteks T-saki lamemine, ST-segmendi depressioon ja healoomulised arütmiaid, ei ole Caelyx pegylated liposomal'i ravi katkestamise näidustuseks.

Olulisemaks kardiotoksilisusele viitavaks tunnuseks EKGs peetakse QRS-kompleksi lamemist. Sellisel juhul on soovitatav teostada endomüokardiaalne biopsia, et välistada antratsükliini poolt esile kutsutud südamelihase kahjustust.

EKGst spetsiifilisemad meetodid südamefunktsiooni hindamiseks ja monitoorimiseks on südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni ehhokardiograafiline määramine või eelistatavalt mitmevärvavaline radionukliidangiograafiline skaneerimine (MUGA). Nimetatud meetodeid tuleb kasutada nii enne ravi alustamist Caelyx pegylated liposomal'iga kui ka perioodiliselt ravi käigus. Südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni määramist peetakse enne iga järgneva Caelyx pegylated liposomal'i annuse manustamist kohustuslikuks kui kumulatiivne antratsükliini annus ületab 450 mg/m².

Ülalmainitud uuringuid südametegevuse monitoorimiseks tuleks antratsükliinravi käigus kasutada toodud järjekorras: EKG monitoorimine, südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni määramine, endomüokardiaalne biopsia. Kui uuringu tulemus viitab Caelyx pegylated liposomal'ist tingitud südamekahjustusele, tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt kaaluda sellest saadava kasu ja südamelihase kahjustuse ohu vahekorda.

Südamehaigust juba põdevatele patsientidele tohib Caelyx pegylated liposomal'it manustada üksnes juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu kaalub üles võimalikud ohud.

Caelyx pegylated liposomal'i manustamisel südamepuudulikkusega patsientidele tuleb olla äärmiselt ettevaatlik.

Alati, kui kahtlustatakse kardiomiopaatiat, st kui südame vasema vatsakese väljutusfraktsioon on võrreldes ravieelsete näitajatega oluliselt vähenenud ja/või langenud alla prognostiliselt olulist väärtust ($nt < 45\%$), tuleb hinnata endomüokardiaalse biopsia vajalikkust ning hoolikalt kaaluda ravi jätkamisest saadava kasu ja pöördumatu südamelihase kahjustuse ohu vahekorda.

Kardiomiopaatias tingitud kongestiivne südamepuudulikkus võib tekkida ootamatult, ilma eelnevate EKG muutusteta, ning ka mitu nädalat pärast ravi lõpetamist.

Varasemalt teisi antratsükliine saanud haigetel tuleb olla ettevaatlik. Doksorubitsiinvesinikkloriidi koguanuse määramisel tuleb arvestada ka varasemat (või kaasuvat) ravi kardiotoksiliste preparaatidega, näiteks teised antratsükliinid/antrakinoonid või 5-fluoruratsiil. Patsientidel, kellel on eelnevalt teostatud mediastiinumi piirkonna kiiritusravi või kes saavad samaaegselt tsüklofosfamiidi, võib kardiotoksilisus tekkida ka väiksema kumulatiivse antratsükliinannuse juures kui 450 mg/m^2 .

Rinnanäärme- ja munasarjavähi korral soovitatava annuse (50 mg/m^2) kardialse ohutuse profiil on sarnane AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientide 20 mg/m^2 annuse profiiliga (vt lõik 4.8).

Müelosupressioon

Paljudel Caelyx pegylated liposomal'iga ravitavatel patsientidel esineb müelosupressioon juba enne ravi alustamist, seda kas tingituna HIV-infektsioonist, varasemast või kaasuvast ravist või luuüdi haaratusest kasvaja poolt. Munasarjavähiga haigetel läbi viidud kliinilises uuringus, milles manustati Caelyx pegylated liposomal'it annuses 50 mg/m^2 , oli müelosupressioon üldreeglina kergekujuline kuni mõõdukas, pöörduv, ning ei olnud seotud neutroopeniast tingitud infektsiooni või sepsise episoodidega. Lisaks ilmnes kontrollitud kliinilises uuringus, milles võrreldi Caelyx pegylated liposomal'it topotekaaniga, et Caelyx pegylated liposomal'it saanud munasarjavähiga haigetel oli raviga seotud sepsise sagedus oluliselt väiksem võrreldes topotekaaniga saanud patsientidega. Ka metastaatilise rinnanäärmevähi korral esmavaliku ravina Caelyx pegylated liposomal'it saanud patsientidel täheldati kliinilises uuringus müelosupressiooni harva. Erinevalt rinnanäärme- ja munasarjavähiga haigetest on AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel müelosupressioon annust piiravaks kõrvaltoimeks (vt lõik 4.8). Tingituna võimalikust luuüdi supressioonist tuleb Caelyx pegylated liposomal'i ravi ajal regulaarselt ja sageli kontrollida vererakkude arvu; minimaalselt enne igat Caelyx pegylated liposomal'i manustamiskorda.

Püsiv raskekujuline müelosupressioon võib põhjustada superinfektsiooni või hemorraagiat.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles Caelyx pegylated liposomal'it võrreldi bleomütsiini/vinkristiini sisaldava skeemiga, täheldati Caelyx pegylated liposomal'it saanud patsientidel tunduvalt sagedamini oportunistlikke infektsioone. Nii haiged kui ka arstid peavad sellega arvestama ja vajadusel võtma tarvitusele vastavad ettevaatusabinõud.

Sekundaarsed maliigsed hematoloogilised protsessid

Sarnaselt teistele DNA-d kahjustavatele antineoplastilistele ainetele on ka kombineeritud raviskeemides doksorubitsiini saanud haigetel täheldatud sekundaarset ägedat müeloidset leukeemiat ja müelodüsplaasiat. Seetõttu vajab iga doksorubitsiini saav patsient hoolikat hematoloogilist jälgimist.

Sekundaarsed suuõõne kasvaja

Väga harvadel juhtudel on teatatud suuõõnevähist patsientidel, kelle ekspositsioon Caelyx pegylated liposomal'ile oli olnud pikaajaline (rohkem kui üks aasta) või kelle Caelyx pegylated liposomal'i kumulatiivne annus ületas 720 mg/m^2 . Sekundaarse suuõõnevähi juhtusid diagnoositi nii Caelyx pegylated liposomal'i ravi ajal kui ka kuni 6 aastat pärast viimase annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarsete ajavahemike järel kontrollida suuhaavandite või suus esineva mis tahes ebamugavustunde suhtes, mis võiks viidata võimalikule sekundaarsele suuõõnevähile.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Caelyx pegylated liposomal'i intravenoossel infusioonil on täheldatud tõsiseid ja vahel ka eluohtlikke allergilisi või anafülaktoidseid reaktsioone. Juba esimeste minutite jooksul pärast infusiooni algust

võivad tekkida astmasümptomid, kuumatunne, nõgeslööve, valu rindkeres, palavik, hüpertensioon, tahhükardia, nahasügelus, higistamine, õhupuudustunne, näopiirkonna turse, külmavärinad, seljavalu, survetunne rindkeres või kurgus ja/või hüpotensioon. Väga harva on seoses infusioonireaktsioonidega täheldatud krampe. Infusiooni katkestamisel kaovad need nähud tavaliselt iseenesest ilma mingi ravita. Siiski peaksid vastavad ravimid (nt antihistamiinikumid, kortikosteroidid, adrenaliin ja krambivastased preparaadid) ja esmaabivahendid käepärast olema. Enamikul patsientidest saab nimetatud sümptomite möödumisel ravi jätkata ilma, et infusioonireaktsioon korduks. Pärast esimest ravitsükli korduvad infusiooniga seotud reaktsioonid järgnevatel manustamistel väga harva. Vähendamaks infusioonireaktsioonide riski, ei tohiks infusioonikiirus esimesel manustamisel olla suurem kui 1 mg/minutis (vt lõik 4.2).

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPE)

PPE puhul esineb iseloomulik valulik makuloosne punetav nahalööve. See kõrvaltoime avaldub patsientidel üldjuhul kahe või kolme ravitsükli järel. Paranemine toimub tavaliselt 1...2 nädalaga, mõnedel juhtudel võib täielikuks taandumiseks kuluda 4 nädalat või kauem. PPE profülaktikaks ja raviks on kasutatud püridoksiini annuses 50...150 mg ööpäevas ja kortikosteroide, kuid neid raviviise ei ole siiski hinnatud III faasi uuringutes. Teiste PPE ennetamise ja ravi strateegiate hulka kuuluvad käte ja jalgade jahedana hoidmine, näiteks jaheda veega (vees hoidmine, vannid või ujumine), liigse kuumuse/kuuma vee vältimine, igasuguse surve vältimine (ei kannu sokke, kindaid ega kitsaid jalanõusid). PPE on ilmselt põhiliselt seotud annustamisskeemiga ja seda saab vähendada, pikendades annustevahelisi intervalle 1...2 nädala võrra (vt lõik 4.2). Mõnedel patsientidel võib see kõrvaltoime olla raske ja invaliidistav ning võib vajada ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

Interstitsiaalset kopsuhaigust (ILD), millel võib olla äge algus, on täheldatud patsientidel, kes saavad pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini, sealhulgas on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid (vt lõik 4.8). Kui patsientidel süvenevad respiratoorsed sümptomid, nagu düspnoe, kuiv köha ja palavik, tuleb Caelyx pegylated liposomal'i manustamine katkestada ja patsienti tuleb viivitamatult uurida. Kui ILD leiab kinnitust, tuleb Caelyx pegylated liposomal'i manustamine lõpetada ja patsienti tuleb asjakohaselt ravida.

Ekstrasvasatsioon

Ehkki ekstrasvasatsiooni järel tekkinud paiksest nekroosist on teatatud väga harva, peetakse Caelyx pegylated liposomal'it ärritavaks aineks. Loomkatsed viitavad, et doksorubitsiinvesinikkloriidi manustamine liposomaalse ravimvormina vähendab ekstrasvasatsioonikahjustuste võimalust. Mis tahes ekstrasvasatsiooni nähtude või sümptomite tekkimisel (nt kipitus, erüteem) tuleb infusioon kohe lõpetada ja alustada seda uuesti teise veeni kaudu. Lokaalse reaktsiooni leevendamisel võib olla abi jää hoidmisest ekstrasvasatsiooni piirkonnas ligikaudu 30 minuti jooksul. Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi manustada intramuskulaarselt ega subkutaanselt.

Diabeedihaiged

Palun arvestage, et iga Caelyx pegylated liposomal'i vial sisaldab sahharoosi ja ravim lahjendatakse enne manustamist 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Andmeid sageli esinevate kõrvaltoimete kohta, mis põhjustasid annuse muutmist või ravimi ärajätmist, vt lõik 4.8.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimeid Caelyx pegylated liposomal'iga ei ole uuritud, ehkki II faasi kliinilistes uuringutes on Caelyx pegylated liposomal'it pahaloomuliste günekoloogiliste kasvajatega patsientidele manustatud kombinatsioonis konventsionaalsete kemoterapeutikumidega. Manustamisel koos ravimitega, millel teadaolevalt esinevad koostoimed standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi

preparaatidega, tuleb olla ettevaatlik. Samaselt teistele doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavatele ravimitele võib Caelyx pegylated liposomal tugevdada teiste vähivastaste preparaatide toimet. Soliidtuumoritega patsientidel (sealhulgas rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel) läbi viidud kliinilistes uuringutes, milles samaaegselt manustati tsüklofosfamiidi või taksaane, ei täheldatud aditiivset toksilisust. AIDS-i haigetel on standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi manustamisel kirjeldatud tsüklofosfamiidist tingitud hemorraagilise tsüstiidi ägenemist ja 6-merkaptopuriini toksilisuse suurenemist. Teiste tsütotoksiliste, eriti müelotoksiliste ravimite samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib doksorubitsiinvesinikkloriid põhjustada tõsiseid väärarenguid. Seetõttu ei tohi Caelyx pegylated liposomal'it kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Doksorubitsiinvesinikkloriidi genotoksilise potentsiaali tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, kui nad saavad ravi Caelyx pegylated liposomal'iga ning 8 kuu vältel pärast Caelyx pegylated liposomal'iga ravi lõppu.

Meestel soovitatakse kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja mitte eostada lapsi ravi ajal Caelyx pegylated liposomal'iga ning 6 kuu vältel pärast Caelyx pegylated liposomal'iga ravi lõppu.

Imetamine

Caelyx pegylated liposomal'i eritumine rinnapiima ei ole teada. Kuna paljud ravimid, sh antratsükliinid, erituvad rinnapiima ning arvestades imetataval lapsel potentsiaalselt tekkida võivaid tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb rinnaga toitmine enne ravi alustamist Caelyx pegylated liposomal'iga lõpetada. HIV-positiivsed naised ei tohi ühelgi juhul oma lapsi rinnaga toita, et vältida HIV ülekandumist emalt lapsele.

Fertiilsus

Doksorubitsiinvesinikkloriidi mõju inimese fertiilsusele ei ole hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Caelyx pegylated liposomal'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski on tänaseks läbi viidud kliinilistes uuringutes Caelyx pegylated liposomal'iga harvadel juhtudel (< 5%) täheldatud peeringlust ja uimasust. Patsiendid, kellel nimetatud kõrvaltoimeid esinevad, peaksid autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid neutropeenia, iiveldus, leukopeenia, aneemia ja kurnatus.

Rasketeks kõrvaltoimeteks (3/4. astme kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 2\%$ patsientidest) olid neutropeenia, PPE, leukopeenia, lümfopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, stomatiit, kurnatus, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, püreeksia, düspnoe ja pneumoonia. Harvem teatatud raskete kõrvaltoimete hulka kuulusid *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, kõhuvalu, tsütomegaloviirusinfektsioon, kaasa arvatud tsütomegaloviiruskorioretiniit, astenia, südameseiskus, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kopsuemboolia, tromboflebiit, venoosne tromboos, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 5 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid Caelyx pegylated liposomal'iga ravi saanud patsientidel: 4231 patsienti said rinnanäärmevähi, munasarjavähi, multiipelmüeloomi ja AIDS-iga

seotud KS ravi. Kaasatud on ka turuletulekujärgsed kõrvaltoimed, mis on tähistatud viitemärgiga „b“. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas, kui see on asjakohane, on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kõrvaltoimed Caelyx pegylated liposomal'iga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Kõigi astmete esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Sepsis
		Pneumoonia
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia
		Tsütomegaloviirusinfektsioon, kaasa arvatud tsütomegaloviiruskorioretiniit
		<i>Mycobacterium avium</i> kompleksi infektsioon
		Kandidiaas
		<i>Herpes zoster</i>
		Kuseteede infektsioon
		Infektsioon
		Ülemiste hingamisteede infektsioon
		Suuõõne kandidiaas
		Follikuliit
		Farüngiit
		Nasofarüngiit
	Aeg-ajalt	<i>Herpes simplex</i>
	Harv	Seeninfektsioon
		Oportunistlik infektsioon (kaasa arvatud <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Äge müeloidne leukeemia ^b
		Müelodüsplastiline sündroom ^b
		Suu kasvaja ^b
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Leukopeenia
		Neutropeenia
		Lümfopeenia
		Aneemia (kaasa arvatud hüpokroomne)
	Sage	Trombotsütopeenia
		Febriilne neutropeenia
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia
		Trombotsütoos
	Harv	Luuüdi puudulikkus
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
		Anafülaktiline reaktsioon
	Harv	Anafülaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Vähenenud söögiisu
	Sage	Kahheksia
		Dehüdratsioon
		Hüpokaleemia
		Hüponatreemia
		Hüpokaltseemia
	Aeg-ajalt	Hüperkaleemia

		Hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Segasusseisund
		Ärevus
		Depressioon
		Unetus
Närvisüsteemi häired	Sage	Perifeerne neuropaatia
		Perifeerne sensoorne neuropaatia
		Neuralgia
		Paresteesia
		Hüpoesteesia
		Düsgeusia
		Peavalu
		Letargia
		Pearinglus
	Aeg-ajalt	Polüneuropaatia
		Konvulsioonid
		Sünkoop
		Düsesteesia
		Somnolentsus
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit
	Aeg-ajalt	Hägune nägemine
		Suurenenud pisaravool
	Harv	Retiniit
Südame häired ^a	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
		Südameiseiskus
		Südamepuudulikkus
		Südame paispuudulikkus
		Kardiomiopaatia
		Kardiotoksilisus
	Harv	Ventrikulaarne arütmia
		Hisi kimbu parema sääre blokaad
		Erutusjuhtehäire
		Atrioventrikulaarne blokaad
		Tsüanoos
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
		Hüpotensioon
		Õhetus
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia
		Infusioonikoha nekroos (kaasa arvatud pehmete kudede nekroos ja nahanekroos)
		Flebiit
		Ortostaatiline hüpotensioon
	Harv	Tromboflebiit
		Venoosne tromboos
		Vasodilatsioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
		Pingutusdüspnoe
		Ninaverejooks
		Köha
	Aeg-ajalt	Astma
		Ebamugavustunne rinnus
	Harv	Pigistus kurgus
	Teadmata	Interstitsiaalne kopsuhaigus

Seedetrakti häired	Väga sage	Stomatiit
		Iiveldus
		Oksendamine
		Kõhulahtisus
		Kõhukinnisus
	Sage	Gastriit
		Aftoosne stomatiit
		Suuhaavandid
		Düspepsia
		Düsfaagia
		Ösofagiit
		Kõhuvalu
		Ülakõhuvalu
		Valu suus
		Suukuivus
	Aeg-ajalt	Kõhupuhitus
		Gingiviit
	Harv	Glossiit
		Huulehaavand
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom ^a
		Lööve (kaasa arvatud erütematoosne, makulopapuloosne ja papuloosne)
		Alopeetsia
	Sage	Naha eksfoliatsioon
		Villid
		Nahakuivus
		Erüteem
		Kihelus
		Hüperhidroos
		Naha hüperpigmentatsioon
	Aeg-ajalt	Dermatiit
		Eksfoliatiivne dermatiit
		Akne
		Nahahaavand
		Allergiline dermatiit
		Urtikaaria
		Nahavärvuse muutus
		Petehhiad
		Pigmentatsioonihäire
		Küünte kahjustus
	Harv	Toksiline epidermaalne nekroos
		Multiformne erüteem
		Bulloosne dermatiit
		Lihhenoidne keratoos
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu (kaasa arvatud lihaste ja luustiku valu rindkere piirkonnas, seljavalu, jäsemete valu)
	Sage	Lihasspasmid
		Müalgia
		Artralgia
		Luuvalu
	Aeg-ajalt	Lihasnõrkus
Neerude ja	Sage	Düsuuria

kuseteede häired		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Rinnanäärme valu
	Harv	Tupe infektsioon
		Skrootumi erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Pürekсия
		Kurnatus
	Sage	Infusioonireaktsioon
		Valu
		Valu rinnus
		Gripilaadne haigus
		Külmavärinad
		Limaskestapõletik
		Asteenia
		Haiglane tunne
		Tursed
		Perifeersed tursed
	Aeg-ajalt	Ekstrasatsatsioon manustamiskohas
		Süstekoha reaktsioon
		Näoturse
		Hüpertermia
	Harv	Limaskesta kahjustus
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Väljutusfraktsiooni vähenemine
	Harv	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (kaasa arvatud vere bilirubiinisalduse suurenemine,alaniini aminotransferaasi ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
		Vere kreatiniinisalduse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kiiritusravi tagasilöögi fenomen ^a

^a Vt Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

^b Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia

Rinnanäärmevähi/munasarjavähi kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia (PPE). PPE-st teatamise üldine esinemissagedus oli munasarjavähi ja rinnanäärmevähi kliinilistes uuringutes vastavalt 41,3% ja 51,1%. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerged, rasketest (3. aste) juhtudest teatati 16,3% ja 19,6% patsientidest. Eluohtlikest (4. aste) kõrvaltoimetest teatati sagedusega <1%. PPE tõttu katkestati alaliselt ravi harva (1,9% ja 10,8%). PPE-st teatati 16% multiipelmüeloomiga patsientidest, kes said kombinatsioonravi Caelyx pegylated liposomal'i pluss bortesomiibiga. 3. astme PPE-st teatati 5% patsientidest. Ühestki 4. astme PPE juhust ei teatatud. PPE määr oli oluliselt väiksem AIDS-KS populatsioonis (1,3% iga astme, 0,4% 3. astme PPE, mitte ühtegi 4. astme PPE juhtu). Vt lõik 4.4.

Oportunistlikud infektsioonid

Caelyx pegylated liposomal'i kliinilistes uuringutes esines sageli hingamisteede kõrvaltoimeid, mis AIDS-i populatsioonis võivad olla seotud oportunistlike infektsioonidega (OI). Oportunistlikke infektsioone on täheldatud KS patsientidel pärast Caelyx pegylated liposomal'i manustamist, samuti on neid tihti täheldatud HIV-st tingitud immuunpuudulikkusega patsientidel. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud OI-d olid kandidiaas, tsütomegaloviirus, *herpes simplex*, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia ja *mycobacterium avium* kompleks.

Kardiotoksilisus

Doksorubitsiini manustamisel kumulatiivses annuses üle 450 mg/m² või ka väiksemate annuste korral juhul, kui patsiendil esinevad kardiaalsed riskifaktorid, suureneb kongestiivse südamepuudulikkuse tekke risk. Üheksal kümnest AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga haigest, kes said Caelyx pegylated liposomal'it kumulatiivses annuses üle 460 mg/m², ei täheldatud endomüokardiaalsel biopsiauurikul antratsükliinist tingitud kardiomiopaatiale viitavat leidu. Caelyx pegylated liposomal'i soovitatav annus AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidele on 20 mg/m² iga kahe kuni kolme nädala tagant. Seega kulub kumulatiivse doksorubitsiini annuse saavutamiseks, mille korral kardiotoksilisus probleemiks võib muutuda (> 400 mg/m²), 20 Caelyx pegylated liposomal'i ravitsükliit ehk 40...60 nädalat.

Endomüokardiaalne biopsia teostati 8 soliidtuumoriga haigel, kellel kumulatiivne antratsükliini annus oli vahemikus 509 mg/m²...1680 mg/m². Kardiotoksilisuse aste Billinghami skaalal oli nimetatud haigetel 0...1,5, mis vastab kardiotoksilisuse puudumisele või tagasihoidlikule kardiotoksilisusele.

Pöördelise tähtsusega III faasi kliinilises uuringus Caelyx pegylated liposomal vs standardne doksorubitsiin vastas 58/509 (11,4%) randomiseeritud patsienti (kellest 10 sai Caelyx pegylated liposomal'it annuses 50 mg/m² iga 4 nädala tagant ja 48 standardset doksorubitsiini annuses 60 mg/m² iga 3 nädala tagant) ravi ja/või jälgimisperioodi vältel uuringuprotokollis defineeritud kardiotoksilisuse kriteeriumitele. Kardiotoksilisust defineeriti kui rahuolekus südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist 20 punkti võrra või enam lähtetasemest, kui väljutusfraktsioon jäi normi piiresse, või vasema vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist 10 punkti võrra või enam lähtetasemest, kui väljutusfraktsioon jäi allapoole normi alumist piiri. Mitte ühelgi kümnest Caelyx pegylated liposomal'it saanud patsiendist, kellel eelpool mainitud vasema vatsakese väljutusfraktsiooni kriteeriumite alusel kardiotoksilisust registreeriti, ei esinenud kongestiivse südamepuudulikkuse sümptomeid. Seevastu 10-l 48-st standardset doksorubitsiini saanud haigest, kellel südame vasema vatsakese väljutusmahu kriteeriumite alusel kardiotoksilisust registreeriti, esinesid ka kongestiivse südamepuudulikkuse sümptomid.

Soliidtuumoritega patsientidel, sh rinnanäärme- ja munasarjavähiga haigetel, kes said annust 50 mg/m²/ravitsükli kohta (kumulatiivses antratsükliini annuses kuni 1532 mg/m²), oli kliiniliselt oluliste südamegevuse häirete esinemissagedus väike. 418-st Caelyx pegylated liposomal'iga ravitud patsiendist, ravimi annuses 50 mg/m²/ravitsükli kohta, kellel oli enne ravi alustamist määratud südame vasema vatsakese väljutusfraktsioon ning jälgimisperioodil vähemalt ühel korral teostatud MUGA skaneerimine, oli 88-l patsiendil kumulatiivne antratsükliini annus > 400 mg/m², st ekspositsioonitase, mis konventsionaalse doksorubitsiini korral on seotud suurenenud kardiovaskulaarse toksilisusega. Üksnes 13-l patsiendil 88-st (15%) täheldati vähemalt ühte kliiniliselt olulist südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni muutuse episoodi, mis oli defineeritud kui väljutusfraktsiooni langus alla 45% või vähemalt 20-punktiline vähenemine võrreldes lähtetasemega. Ainult üks patsient (kumulatiivse antratsükliini annusega 944 mg/m²) oli sunnitud ravi kongestiivse südamepuudulikkuse sümptomite tõttu katkestama.

Kiiritusravi tagasilöögi fenomen

Aeg-ajalt on Caelyx pegylated liposomal'i manustamisel täheldatud varasemast kiiritusravist tingitud nahareaktsioonide taastekkimist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Doksorubitsiinvesinikkloriidi akuutne üleannustamine raskendab selle toksilisi toimeid nagu mukosiiti, leukopeeniat ja trombotsütopeeniat. Akuutse üleannustamise ravi tõsise müelosuppressiooniga haigel hõlmab patsiendi hospitaliseerimist, antibiootikumide manustamist, trombotsüütide ja granulotsüütide transfusiooni ja mukosiidi sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsütotoksilised ained (antratsükliinid ja nende sarnased ained), ATC-kood: L01DB01

Toimemehhanism

Caelyx pegylated liposomal'i toimeaineks on doksorubitsiinvesinikkloriid, *Streptomyces peucetius* var. *caesius*'est saadav tsütotoksiline antratsükliinide gruppi kuuluv antibiootikum. Doksorubitsiini kasvavajastase toime täpne mehhanism ei ole teada. Arvatakse, et enamiku tsütotoksiliste toimete aluseks on DNA, RNA ja valkude sünteesi inhibeerimine, mis tuleneb antratsükliini tungimisest DNA kaksikheeliksi kõrvutasetsevate nukleotiidipaaride vahele, takistades kaksikheeliksi lahtikeerdumist replikatsiooniprotsessis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

509 patsiendil viidi läbi randomiseeritud III faasi kliiniline uuring, milles Caelyx pegylated liposomal'it võrreldi standardse doksorubitsiiniga metastaatilise rinnavähiga patsientide ravis. Protokollis sätestatud uuringu eesmärgiks oli näidata, et Caelyx pegylated liposomal ei ole vähem efektiivne kui standardne doksorubitsiin, mis ka saavutati: haiguse progressioonivaba elulemuse riski määr oli 1,00 (95% usaldusvahemikus 0,82...1,22). Ka progностiliste muutujate suhtes kohandatud haiguse progressioonivaba elulemuse riski määr ravi saanud patsientide populatsioonis oli sarnane vastava näitajaga ravikavatsuslikus populatsioonis.

Kardiotoksilisuse esmane analüüs näitas, et kardiaalsete kõrvaltoimete risk kumulatiivse antratsükliiniannuse suurenemisel oli Caelyx pegylated liposomal'i korral oluliselt madalam kui standardse doksorubitsiini korral (riski määr = 3,16, $p < 0,001$). Caelyx pegylated liposomal'it saanud haigetel ei täheldatud 450 mg/m² ületava kumulatiivse annuse korral mitte ühtegi kardiaalset kõrvaltoime juhtu.

III faasi võrdlevas kliinilises uuringus Caelyx pegylated liposomal vs topotekaan 474-l epiteliaalse munasarjavähiga patsiendil, kellel esmavaliku keemiaravi plaatinat sisaldava preparaadiga oli ebaõnnestunud, leiti, et Caelyx pegylated liposomal'iga ravitud patsientide üldine elulemus ületas topotekaaniga ravitud patsientide üldist elulemust, riski määraga 1,216 (95% usaldusvahemikus: 1,000; 1,478), $p=0,050$. 1-, 2- ja 3-aastane elulemus Caelyx pegylated liposomal'iga oli vastavalt 56,3%, 34,7% ja 20,2%, võrreldes topotekaaniga 54,0%, 23,6% ja 13,2%.

Plaatinale tundliku haigusega patsientide alarühmas oli erinevus suurem: riski määr 1,432 (95% usaldusvahemikus: 1,066; 1,923), $p=0,017$. 1-, 2- ja 3-aastane elulemus Caelyx pegylated liposomal'iga oli vastavalt 74,1%, 51,2% ja 28,4%, võrreldes topotekaaniga 66,2%, 31,0% ja 17,5%.

Plaatinale mitte-tundliku haigusega patsientide alarühmas olid ravitulemused sarnased: riski määr 1,069 (95% usaldusvahemikus: 0,823; 1,387), $p=0,618$. 1-, 2- ja 3-aastane elulemus Caelyx pegylated liposomal'iga oli vastavalt 41,5%, 21,1% ja 13,8%, võrreldes topotekaaniga 43,2%, 17,2% ja 9,5%.

646 patsiendiga viidi läbi III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline paralleelgruppidega uuring, milles võrreldi Caelyx pegylated liposomal'i ja bortesomiibi kombinatsioonravi ohutust ja tõhusust bortesomiibi monoterapiaga multiipelmüeloomiga patsientidel, kes olid varem saanud vähemalt ühte ravi ja kelle haigus antratsükliinil põhineva ravi jooksul ei progresseerunud. Patsientide puhul, keda raviti Caelyx pegylated liposomal'i ja bortesomiibi kombinatsioonraviga, esines märkimisväärne esmase tulemusnäitaja - aeg kuni progresseerumiseni (TTP), paranemine võrreldes bortesomiibi monoterapiaga. Seda näitas riski vähenemine (RR) 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$, mis põhines 407 TTP juhtumil. TTP mediaan bortesomiibi monoterapiat saanud patsientidel oli 6,9 kuud võrreldes Caelyx pegylated liposomal'i ja bortesomiibiga kombinatsioonravi saanud patsientide 8,9 kuuga. Protokollis määratletud vaheanalüüs (põhines 249 TTP juhtumil) näitas

uuringuravimi efektiivsust, mistõttu uuring lõpetati varem. See vaheanalüüs näitas TTP riski vähenemist 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. TTP mediaan bortesomiibiga monoterapiat saanud patsientidel oli 6,5 kuud võrreldes Caelyx pegylated liposomal'i ja bortesomiibiga kombinatsioonravi saanud patsientide 9,3 kuuga. Need tulemused, ehkki mitte lõplikud, moodustasid protokollis määratletud lõppanalüüsi. Üldise elulemuse (OS, *overall survival*) lõplikul analüüsil, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaani 8,6 aastat, ei leitud olulisi erinevusi kahe raviharu üldise elulemuse määrades. Üldise elulemuse mediaan oli bortesomiibi monoterapia patsientide seas 30,8 kuud (95% CI: 25,2...36,5 kuud) ja Caelyx pegylated liposomal'i pluss bortesomiibi kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI: 28,9...37,1 kuud).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Caelyx pegylated liposomal kujutab endast pikka aega veres tsirkuleerivat doksorubitsiinvesinikkloriidi liposomaalset vormi. Pegüleeritud liposoomide pinnale on kinnitatud hüdrofiilse polümeeri metoksüpropüleenglükooli (MPEG) segmendid. Need lineaarsed MPEG-rühmad eenduvad liposoomi pinnast, moodustades kaitsekihi, mis vähendab kahekihilise lipiidmembraani ja vereplasma komponentide vahelisi koostoimeid. Nimetatud omadused võimaldavad Caelyx pegylated liposomal'i liposoomidel pikema aja vältel tsirkulatsioonis püsida. Pegüleeritud liposoomid on piisavalt väikesed (keskmine diameeter on umbes 100 nm), et tungida intaktsetena läbi defektsete veresoonte kasvajakoesse. Pegüleeritud liposoomide penetreerumine läbi veresoonte seina ja akumulatsioon kasvajakoes on leidnud kinnitust C-26 jämesoolevähiga hiirtel ja Kaposi sarkoomi taoliste kasvajatega transgeensetel hiirtel. Lisaks sellele on pegüleeritud liposoomidel madala permeaabelsusega lipiidmaatriks ja sisemine veepõhine puhversüsteem, mis aitavad tsirkuleerivat doksorubitsiinvesinikkloriidi liposoomi inkapsuleerununa hoida.

Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika inimesel erineb olulisel määral standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaate farmakokineetikast. Väiksemate annuste korral ($10 \text{ mg/m}^2 \dots 20 \text{ mg/m}^2$) on Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika lineaarne. Annusevahemikus $10 \text{ mg/m}^2 \dots 60 \text{ mg/m}^2$ oli Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika mittelineaarne. Standardsele doksorubitsiinvesinikkloriidile on iseloomulik intensiivne jaotumine kudedesse (jaotusruumala: $700 \dots 1100 \text{ l/m}^2$) ja kiire eliminatsioon (kliirens $24 \dots 73 \text{ l/t/m}^2$). Seevastu Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetiline profiil näitab eelkõige Caelyx pegylated liposomal'i intravaskulaarses vedelikuruumis püsimist ja liposomaalsest kandjast sõltuvat doksorubitsiini kliirensit. Doksorubitsiin vabaneb alles pärast liposoomide tungimist läbi veresoonte kudedesse.

Ekvivalentsete annuste juures on Caelyx pegylated liposomal'i, mis sisaldab valdavalt pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiinvesinikkloriidi (90%...95% preparaadis sisalduvast doksorubitsiinist), plasmakontsentratsioon ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) oluliselt kõrgemad kui standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaate kasutamisel.

Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Populatsioonifarmakokineetika

Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetikat hinnati populatsioonifarmakokineetika meetodiga 10 erinevas kliinilises uuringus osalenud 120 patsiendil. Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika oli annusevahemikus 10 mg/m^2 kuni 60 mg/m^2 kõige paremini kirjeldatav kahekambriilise mittelineaarse mudeliga null-järgu sisendi ja Michaelis-Menteni eliminatsiooni kineetikaga. Caelyx pegylated liposomal'i keskmine sisemine kliirens oli $0,030 \text{ l/t/m}^2$ (vahemik $0,008 \dots 0,152 \text{ l/t/m}^2$) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala $1,93 \text{ l/m}^2$ (vahemik $0,96 \dots 3,85 \text{ l/m}^2$), mis vastab enam-vähem vereplasma mahule. Poolväärtusaeg oli keskmiselt 73,9 tundi (vahemik $24 \dots 231$ tundi).

Rinnanäärmevähiga patsiendid

Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika oli sarnane 18-l rinnanäärmevähiga patsiendil ning 120-st erinevate kasvajatega patsiendist koosnevas suuremas populatsioonis. Keskmine sisemine kliirens oli $0,016 \text{ l/t/m}^2$ (vahemik $0,008 \dots 0,027 \text{ l/t/m}^2$) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala

1,46 l/m² (vahemik 1,10...1,64 l/m²). Keskmine poolväärtusaeg oli 71,5 tundi (vahemik 45,2...98,5 tundi).

Munasarjavähiga patsiendid

Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetika oli sarnane 11-l munasarjavähiga patsiendil ning 120-st erinevate kasvajatega patsiendist koosnevas suuremas populatsioonis. Keskmine sisemine kliirens oli 0,021 l/t/m² (vahemik 0,009...0,041 l/t/m²) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala 1,95 l/m² (vahemik 1,67...2,40 l/m²). Keskmine poolväärtusaeg oli 75,0 tundi (vahemik 36,1...125 tundi).

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsiendid

Caelyx pegylated liposomal'i farmakokineetikat hinnati 23-l Kaposi sarkoomiga haigel, kes said ühekordseid 20 mg/m² annuseid, mida manustati 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Caelyx pegylated liposomal'i (mis sisaldab eelkõige pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiinvesinikkloriidi ja üksnes vähesel määral "kapseldamata" doksorubitsiinvesinikkloriidi) farmakokineetilised parameetrid 20 mg/m² annuse manustamise järgselt AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidele on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Farmakokineetilised parameetrid Caelyx pegylated liposomal'iga ravitud AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel

Parameeter	Keskmine ± standardviga 20 mg/m ² (n=23)
Maksimaalne plasmakontsentratsioon* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasma kliirens (l/t/m ²)	0,041 ± 0,004
Jaotusruumala (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·t)	590,00 ± 58,7
λ ₁ poolväärtusaeg (tundi)	5,2 ± 1,4
λ ₂ poolväärtusaeg (tundi)	55,0 ± 4,8

* Määratud 30-minutilise infusiooni lõpus

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Katseloomadel läbi viidud korduva manustamisega uuringutes täheldatud Caelyx pegylated liposomal'i toksilisuse profiil on väga sarnane sellele, mida on kirjeldatud inimestel, kes on pika aja vältel saanud ravi standardse doksorubitsiinvesinikkloriidiga. Siiski on Caelyx pegylated liposomal'i kui pegüleeritud liposoomidesse inkapsuleeritud doksorubitsiinvesinikkloriidi kasutamisel nimetatud toimed mõnevõrra vähem väljendunud, nagu allpool kirjeldatud.

Kardiotoksilisus

Küülikutega läbi viidud uuringud on näidanud, et võrreldes konventsionaalsete doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatidega on Caelyx pegylated liposomal'i kardiotoksilisus väiksem.

Nahatoksilisus

Caelyx pegylated liposomal'i korduva manustamisega uuringutes rottide ja koertega on kliiniliselt oluliste annuste puhul täheldatud tõsist nahapõletikku ja haavandeid. Koertega läbi viidud uuringus vähenes nimetatud kahjustuste esinemissagedus ja raskusaste annuse vähendamisel või manustamiste vaheliste intervallide pikendamisel. Sarnaseid nahakahjustusi, mida nimetatakse palmaar-plantaarseks erütrodüsesteesiaks, on pikaaegse intravenoosse ravi korral täheldatud ka inimestel (vt lõik 4.8).

Anafülaktoidsed reaktsioonid

Korduva manustamise toksilisuse uuringutes koertega täheldati pegüleeritud liposoomide (platseebo) manustamisel ägedat reaktsiooni, mida iseloomustas hüpotensioon, limaskestade kahvatus, süljevoolus, oksendamine ja hüperaktiivsuse periood, millele järgnes hüpoaktiivsus ja letargia. Analooget, kuid vähem väljendunud reaktsiooni on kirjeldatud koertel ka Caelyx pegylated liposomal'i ning standardse doksorubitsiini manustamise korral.

Hüpotensiivse reaktsiooni intensiivsus vähenes, kui eelnevalt manustati antihistamiinikumi. Need reaktsioonid ei olnud siiski eluohtlikud ja ravi katkestamisel taandusid kiiresti.

Lokaalne toksilisus

Subkutaanse manustamise taluvuse uuringud näitavad, et võrreldes standardse doksorubitsiinvesinikkloriidiga põhjustab Caelyx pegylated liposomal ekstravastasiooni korral väiksema koeärrituse või –kahjustuse.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Kuigi vastavaid uuringuid ei ole Caelyx pegylated liposomal'iga läbi viidud, on Caelyx pegylated liposomal'i toimeaine doksorubitsiinvesinikkloriid mutageense ja kantserogeense toimega. Pegüleeritud platseebo-liposoomidel mutageensed ja genotoksilised omadused puuduvad.

Reproduktsioonitoksilisus

Caelyx pegylated liposomal'i ühekordne manustamine hiirtele annuses 36 mg/kg kutsus esile kergekujulise kuni mõõduka munasarjade ja munandite atroofia. Rottidel täheldati korduval manustamisel annuses $\geq 0,25$ mg/kg/ööpäevas munandite kaalu vähenemist ja hüpospermia ning koortel annuse 1 mg/kg/ööpäevas korduval manustamisel seemnetorukeste difuusset degeneratsiooni ning spermatogeneesi olulist pärssumist (vt lõik 4.6).

Neerutoksilisus

Uuringust selgus, et Caelyx pegylated liposomal'i ühekordne kliinilisest annusest kaks korda suurema annuse intravenoosne manustamine põhjustab ahvidel neerutoksilisust. Neerutoksilisust on rottidel ja küülikutel täheldatud isegi madalamate doksorubitsiin-HCl ühekordsete annuste manustamise järgselt. Caelyx pegylated liposomal'i turuletulekujärgse ohutuslase andmebaasi hindamisel ei täheldatud Caelyx pegylated liposomal'il märkimisväärt neerutoksilisuse potentsiaali, mistõttu ei pruugi ahvidel ilmnenu omada tähtsust patsientide riski hindamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

α -(2-[1,2-distearüül-*sn*-glütsero(3)fosfooksü]etüülkarbamüül)- ω -metoksüpolü(oksüetüleen)-40
naatriumsool (MPEG-DSPE)
täielikult hüdrokeenitud soja fosfatidüülkoliin (HSPC)
kolesterool
ammooniumsulfaat
sahharoos
histidiin
süstevesi
soolhape (pH kohandamiseks)
naatriumhüdrokxiid (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast lahjendamist:

- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C.
- Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml (20 mg) või 25 ml (50 mg) mahuga I tüüpi klaasviaalid halli värvi silikoniseeritud bromobutüülist korgi ja alumiiniumist kinnitusvõruga.

Caelyx pegylated liposomal'i pakendis on 1 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ärge kasutage ravimit, kui selles esineb sade või muud nähtavad aineosad.

Caelyx pegylated liposomal'i dispersiooni käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. Kindlasti tuleb kanda kindaid. Kui Caelyx pegylated liposomal'it satub nahale või limaskestale, tuleb vastav piirkond koheselt rohke vee ja seebiga puhtaks pesta. Caelyx pegylated liposomal'it tuleb käsitseda ja utiliseerida sarnaselt teistele vähivastastele preparaatidele, vastavuses kohalike nõuetega.

Määrake manustatava Caelyx pegylated liposomal'i annuse suurus, lähtudes soovitatavast terapeutilistest annusest ja patsiendi kehapiinna suurusest. Võtke vajalik kogus Caelyx pegylated liposomal'i infusioonilahuse kontsentrati steriilsesse süstlasse, järgides hoolikalt aseptikanõudeid, kuna Caelyx pegylated liposomal ei sisalda säilitus- ega bakteriostaatilisi aineid. Vajalik Caelyx pegylated liposomal'i annus peab enne manustamist olema lahjendatud 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses. Lahjendage Caelyx pegylated liposomal annuse < 90 mg korral 250 ml-s ja annuse ≥ 90 mg korral 500 ml-s. Kasutamiskvalmisk lahuse infundeeritakse kas 60 või 90 minuti vältel (vt lõik 4.2).

Mistahes muu kui 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuse kasutamine lahjendamiseks või mistahes bakteriostaatilise aine (nagu näiteks bensüülalkohol) lisamine võib põhjustada Caelyx pegylated liposomal'i väljasadenemise.

On soovitatav, et Caelyx pegylated liposomal'i infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud 5% (50 mg/ml) glükoosilahusega täidetud infusioonisüsteemiga. Caelyx pegylated liposomal'it võib infundeerida ka perifeersesse veeni. Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi manustada filtriga infusioonisüsteemiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. juuni 1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. mai 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Simtra Deutschland GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL'I KARP 20 mg/10 ml – 1 viaal
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL'I KARP 20 mg/10 ml – 10 viaali

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml Caelyx pegylated liposomal'it sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Abiained: α -(2-[1,2-distearüül-*sn*-glütsero(3)fosfooksü]etüülkarbamüül)- ω -metoksüpolü(oksüetüleen)-40 naatriumsool, täielikult hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin, kolesterool, ammoniumsulfaat, sahharoos, histidiin, süstevesi, soolhape ja naatriumhüdrokksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal
10 viaali
20 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge kasutage ravimit vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tsütotoksiline

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/011/001 (1 viaal)
EU/1/96/011/002 (10 viaali)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL'I KARP 50 mg/25 ml – 1 viaal
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL'I KARP 50 mg/25 ml – 10 viaali

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml Caelyx pegylated liposomal'it sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

Abiained: α -(2-[1,2-distearüül-*sn*-glütsero(3)fosfooksü]etüülkarbamüül)- ω -metoksüpolü(oksüetüleen)-40 naatriumsool, täielikult hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin, kolesterool, ammoniumsulfaat, sahharoos, histidiin, süstevesi, soolhape ja naatriumhüdrokksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal
10 viaali
50 mg/25 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge kasutage ravimit vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tsütotoksiline

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/011/003 (1 viaal)
EU/1/96/011/004 (10 viaali)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL'I ETIKETT 20 mg/10 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steriilne kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum

i.v. pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/10 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL'I ETIKETT 50 mg/25 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml steriilne kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum

i.v. pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/25 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat doksorubitsiinvesinikkloriid (*doxorubicini hydrochloridum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Caelyx pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Caelyx pegylated liposomal'i kasutamist
3. Kuidas Caelyx pegylated liposomal'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Caelyx pegylated liposomal'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Caelyx pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse

Caelyx pegylated liposomal on kasvajatevastane aine.

Caelyx pegylated liposomal'it kasutatakse rinnanäärmevähi raviks naistel, kellel esineb südamekahjustuse risk. Samuti kasutatakse Caelyx pegylated liposomal'it munasarjavähi raviks. See hävitab vähirakke, vähendab kasvaja mõõtmeid, pidurdab kasvaja arengut ja pikendab haigete eluiga.

Caelyx pegylated liposomal'it kasutatakse ka kombinatsioonis teise ravimi bortesomiibiga multiipelmüeloomi (verevähi) ravis patsientidel, kes on varem saanud vähemalt üht ravi.

Caelyx pegylated liposomal'it kasutatakse ka Kaposi sarkoomi raviks, mis väljendub kasvaja pinna lamnemises, kasvaja kaalu ja koguni mõõtmete vähenemises. Ka teised Kaposi sarkoomi sümptomid (näiteks turse kasvaja ümber) võivad väheneda või kaduda.

Caelyx pegylated liposomal sisaldab toimeainena doksorubitsiinvesinikkloriidi, mis hävitab organismis valikuliselt kasvajarakke. Caelyx pegylated liposomal'is sisalduv doksorubitsiinvesinikkloriid on kapseldatud väikestesse kerajatesse moodustistesse, mida nimetatakse pegüleeritud liposoomideks. Need aitavad ravimit vere kaudu võrreldes normaalsete kudedega eelistatult kasvajakoesse transportida.

2. Mida on vaja teada enne Caelyx pegylated liposomal'i kasutamist

Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi kasutada

- kui olete doksorubitsiinvesinikkloriidi, maapähkli, soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- kui te saate mistahes ravi südame- või maksahaiguse tõttu;
- kui te olete diabeetik, sest Caelyx pegylated liposomal sisaldab suhkrut. Vajalikuks võib osutuda teie diabeediravi korrigeerimine;
- kui teil on diagnoositud Kaposi sarkoom ja teil on eemaldatud põrn;
- kui te märkate haavandeid, värvuse muutust või ükskõik millist ebamugavustunnet suus.

Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud patsientidel on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtumeid, sealhulgas on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid. Interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomid on köha ja hingeldus, mõnikord palavikuga, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest. Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb sümptomeid, mis võivad olla interstitsiaalse kopsuhaiguse nähud.

Lapsed ja noorukid

Caelyx pegylated liposomal'it ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

Muud ravimid ja Caelyx pegylated liposomal

Teatage oma arstile või apteekrile

- kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- kõigist teistest kasvaja ravimite ravimitest, mida te hetkel kasutate või olete varem kasutanud ning eriti ravimitest, mis teadaolevalt vähendavad vere valgeliblede arvu, kuna sellisel juhul võib vere valgeliblede arv veelgi langeda. Kui te pole päris kindel, mis ravimeid te olete kasutanud või mis haigusi te olete põdenud, siis pidage nõu oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Caelyx pegylated liposomal'i toimeaine doksorubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada loote väärarendeid. Seetõttu on oluline oma arsti võimalikust rasedusest informeerida.

Naised peavad rasedumist vältima ja kasutama rasedumisvastaseid vahendeid ravi saamise ajal Caelyx pegylated liposomal'iga ja kaheksa kuu vältel pärast Caelyx pegylated liposomal'iga ravi lõppu.

Mehed peavad kasutama rasedumisvastaseid vahendeid Caelyx pegylated liposomal'i saamise ajal ja kuue kuu vältel pärast Caelyx pegylated liposomal'iga ravi lõppu, et teie partner ei raseduks.

Arvestades asjaolu, et doksorubitsiinvesinikkloriid võib olla imikutele ohtlik, tuleb rinnaga toitmise enne Caelyx pegylated liposomal'iga ravi alustamist lõpetada. HIV-positiivsed naised ei tohi ühelgi juhul oma lapsi rinnaga toita, et vältida HIV ülekandumist emalt lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ja hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest, kui te tunnete end ravi ajal Caelyx pegylated liposomal'iga väsinuna või unisena.

Caelyx pegylated liposomal sisaldab sojaõli ja naatriumi

Caelyx pegylated liposomal sisaldab sojaõli. Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

Caelyx pegylated liposomal sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Caelyx pegylated liposomal'it kasutada

Caelyx pegylated liposomal on unikaalne ravim. Seetõttu ei tohi seda kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Kui palju Caelyx pegylated liposomal'it teile manustatakse

Kui te saate ravi rinnanäärme- või munasarjavähi tõttu, siis manustatakse teile Caelyx pegylated liposomal'it annuses 50 mg kehapiinna ruutmeetri kohta, mis arvutatakse välja teie pikkuse ja kaalu alusel. Nimetatud annust korratakse iga 4 nädala tagant niikaua, kuni haigus ei progresseeru ja teie ravi talute.

Kui teil ravitakse multiipelmüeloomi ja te olete juba varem saanud vähemalt ühte ravi, manustatakse teile Caelyx pegylated liposomal'it annuses 30 mg kehapiinna ruutmeetri kohta (arvestades teie pikkust ja kaalu) ühetunnise veenisisesse infusioonina bortesomiibi manustamise kolmenädalase raviskeemi 4-ndal päeval kohe pärast bortesomiibi infusiooni. Annust korratakse niikaua, kuni ravivastus on rahuldav ja te talute ravi.

Kui te saate ravi Kaposi sarkoomi tõttu, siis manustatakse teile Caelyx pegylated liposomal'it annuses 20 mg kehapiinna ruutmeetri kohta, mis arvutatakse välja teie pikkuse ja kaalu alusel. Nimetatud annust korratakse 2...3 kuu vältel iga 2...3 nädala tagant ning seejärel nii sageli kui vajalik, et säilitada saavutatud ravitulemust.

Kuidas Caelyx pegylated liposomal'it manustatakse

Caelyx pegylated liposomal'it manustab arst teile tilkinfusioonina veeni. Sõltuvalt annusest ja näidustusest võib infusioon kesta 30 minutit kuni üle ühe tunni (st 90 minutit).

Kui te kasutate Caelyx pegylated liposomal'it rohkem, kui ette nähtud

Akuutne üleannustamine raskendab kõrvaltoimeid, nagu haavandid suu limaskestal või vere valgeliblede ja trombotsüütide arvu vähenemine. Üleannustamise puhul manustatakse antibiootikume, tehakse trombotsüütide ülekannet, manustatakse vere valgeliblede teket stimuleerivaid faktoreid ja rakendatakse suu limaskesta haavandite sümptomaatilist ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Caelyx pegylated liposomal'i manustamise ajal võivad tekkida järgmised sümptomid:

- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu turse; neelamis- või hingamisraskus; sügelev lööve (nõgeslööve)
- hingamisteede põletik ja ahenemine kopsudes, mis põhjustab köha, vilisevat hingamist ja hingeldust (astma)
- õhetus, higistamine, külmavärinad või palavik
- valu või ebamugavustunne rinnus
- seljavalu
- kõrge või madal vererõhk
- kiire südame löögisagedus
- tõmbused (krampid)

Võimalik on süstevedeliku lekkimine veenist ümbritsevasse nahaalustesse kudedesse. Kui teil tekib Caelyx pegylated liposomal'i infusiooni ajal kipitus- või valutunne, informeerige sellest koheselt oma arsti.

Otsekohe tuleb pöörduda arsti poole, kui märgatakse mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

- teil tekivad palavik, väsimustunne või teil esineb veritsuse või verevalumite tunnuseid (väga sage)
- punetus, turse, ketendus või hellus, põhiliselt labakätel või -jalgadel (nn käe-jala sündroom). Seda kõrvaltoimet esineb väga sageli ja mõnikord on see raske. Rasketel juhtudel võib see kõrvaltoime häirida teatud igapäevategevusi ning võib kesta 4 nädalat või kauemgi, enne kui taandub täielikult. Arst võib soovida järgmise ravikorra edasi lükata ja/või vähendada järgmise ravikorra annust (vt allpool „Käe-jala sündroomi vältimine ja ravi hõlmab“)
- haavandid suus, tugev kõhulahtisus või oksendamine või iiveldus (väga sage)
- infektsioonid (sage), kaasa arvatud kopsuinfektsioonid (kopsupõletik) või nagemist kahjustada võivad infektsioonid
- hingeldus (sage)

- tugev kõhuvalu (sage)
- suur nõrkus (sage)
- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu turse; neelamis- või hingamisraskus; sügelev lööve (nõgestõbi) (aeg-ajalt)
- südameseiskus (süda ei löö enam); südamepuudulikkus, mille korral süda ei suuda pumbata piisavalt verd keha ülejäänud osadesse, mille tõttu tekib hingeldus ning võivad tekkida jalatursed (aeg-ajalt)
- verehüüve, mis liigub kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja hingeldust (aeg-ajalt)
- jala pehmete kudede paistetus, kuumatunne või hellus, mõnikord ka kaasuva valuga, mis halveneb, kui te seisate või kõnnite (harv)
- raske või eluohtlik lööve koos villide tekkimise ja naha irdumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom) või üle kogu keha (toksiiline epidermaalne nekrolüüs) (harv)

Muud kõrvaltoimed

Manustamise vahepeal võivad ilmneda järgmised nähud:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine, mis võib suurendada infektsioonide tekkeohtu. Harvadel juhtudel võib vere valgeliblede arvu vähesuse tõttu tekkida raske infektsioon. Aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine) võib põhjustada väsimust ja vereliistakute arvu vähenemine veres võib suurendada veritsuse riski. Nende võimalike veremuutuste pärast tehakse teile regulaarselt vereanalüüse.
- vähenenud söögiisu
- kõhukinnisus
- nahalööve, kaasa arvatud nahapunetus, allergiline nahalööve, punetav või nahapinnast kõrgem lööve
- juuste väljalangemine
- valu, kaasa arvatud lihaskvalu ja rindkereliikuvate lihaste valu, liigesevalu, käte või jalgade valu
- suur väsimustunne.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)

- infektsioonid, kaasa arvatud rasked infektsioonid kogu kehas (sepsis), kopsuinfektsioonid, *herpes zoster* viirusinfektsioonid (vöötohatis), teatud tüüpi bakteriaalne infektsioon (*mycobacterium avium* kompleksi infektsioon), kuseteede infektsioon, seeninfektsioonid (kaasa arvatud soor ja suusoor suuõõnes), karvanääpsuinfektsioon, kurguinfektsioon või -ärritus, nina, siinuste või kurgu infektsioon (külmetushaigus)
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine, koos palavikuga
- kehakaalu oluline vähenemine ja lihaste kõhetumine, organismi vedelikupuudus (dehüdratsioon), kaaliumi-, naatriumi- või kaltsiumisisalduse vähenemine veres
- segasustunne, ärevustunne, depressioon, unehäired
- närvikahjustus, mis võib põhjustada kipitust, tuimust, valu või valutundlikkuse kaotust, närvivalu, ebataoline tunne nahal (nt torkimistunne või sipelgate jooksmise tunne), vähenenud tundlikkus, eeskätt nahal
- maitsetundlikkuse muutus, peavalu, väga suur unisus koos energiapuudusega, pearinglustunne
- silmapõletik (konjunktiviit)
- kiire südame löögisagedus
- kõrge või madal vererõhk, õhetus
- hingeldus, mis võib tekkida füüsilisel koormusel, ninaverejooksud, köha
- mao või söögitoru limaskestast põletik, haavandid suus, seedehäire, neelamisraskus, suuvalu, suukuivus
- nahaprobleemid, kaasa arvatud ketendav või kuiv nahk, nahapunetus, villid või haavandid nahal, sügelus, tumedad laigud nahal
- liigne higistamine
- lihasspasmid või -valud
- valu, kaasa arvatud lihastes, luudes või seljas
- valu urineerimisel

- allergiline reaktsioon ravimi infusioonile, gripilaadne haigus, külmavärinad, kehaõõnte limaskestade (nt ninas, suus või hingetorus) põletik, nõrkustunne, üldine halb enesetunne, tursed vedeliku kogunemisest kehasse, paistes käed, pahklud või labajalad
- kehakaalu vähenemine.

Kui Caelyx pegylated liposomal'it kasutatakse üksi, on mõnede nimetatud toimete esinemine vähem tõenäoline ning mõningaid neist ei ole üldse esinenud.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)

- *herpes simplex* viirusinfektsioonid (külmavillid või suguelundite herpes), seeninfektsioon
- kõigi vererakkude arvu vähenemine, vereliistakute (rakud, mis osalevad vere hüübimisel) arvu suurenemine
- allergiline reaktsioon
- vere kaaliumisisalduse suurenemine, vere magneesiumisisalduse vähenemine
- närvikahjustus, mis haarab rohkem kui ühte kehapiirkonda
- tõmblused (krampid), minestus
- ebameeldiv või valulik tunne, eriti puudutamisel, unisus
- hägune nägemine, vesised silmad
- südamelöögid tunduvad kiirete või ebaühtlastena (südamepekslemine), südamelihase haigus, südamekahjustus
- koekahjustus (nekroos) süstekohas, veenipõletik, mis põhjustab turset ja valu, pearinglustunne istuma või püsti tõustes
- ebamugavustunne rinnus
- kõhugaaside väljumine, igemete paistetus (gingiviit)
- nahaprobleemid või lööbed, kaasa arvatud nahaketendus või -irdumine, allergiline nahalööve, haavandid või nõgeslööve nahal, naha värvuse muutus, naha loomuliku värvi (pigmenti) muutus, väikesed punased või lillad täpid, mis tekivad nahaaluse veritsuse tõttu, küünekahjustused, akne
- lihasnõrkus
- valu rinnanäärmes
- ärritus või valu süstekohas
- näoturse, kõrge kehatemperatuur
- sümptomid (nagu põletik, punetus või valu) tekivad taas kehapiirkonnas, kuhu on varem tehtud kiiritusravi või kus on varem esinenud kemoteeraapia ravimi veeni süstimisest tingitud kahjustus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)

- nõrga immuunsüsteemiga inimestel tekkiv infektsioon
- luuüdis toodetavate vererakkude arvu vähesus
- silma võrkkesta põletik, mis võib halvendada nägemist või põhjustada nägemiskaotust
- ebanormaalne südamerütm, kõrvalekalded südame töö registreerimisel EKG-l (elektrokardiogramm) ja võimalik kaasnev aeglane südame löögisagedus, südamelöökide ja südamerütmi häired, naha ja limaskestade värvumine sinakaks, mis on tingitud hapniku vähesusest veres
- veresoonte laienemine
- pigistustunne kurgus
- keele valu ja turse, haavand huulel
- nahalööve koos vedelikuga täidetud villidega
- tupeinfektsioon, munandikoti punetus
- kehaõõnte limaskesta (näiteks ninas, suus või hingetorus) probleemid
- kõrvalekalded maksafunktsiooni peegeldavate vereanalüüsides tulemustes, kreatiniinisalduse suurenemine veres.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verevähk, mis areneb kiiresti ja kahjustab vererakkusid (äge müeloidne leukeemia), luuüdi haigus, mis kahjustab vererakkusid (müelodüsplastiline sündroom), suu või huule vähk;
- köhimine ja hingeldus, millega võib kaasneda palavik, mida ei ole kutsunud esile füüsiline koormus (interstitsiaalne kopsuhaigus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Käe-jala sündroomi vältimine ja ravi hõlmab:

- igal võimalikul juhul käte ja/või jalgade külmas vees hoidmist (nt televiisorit vaadates, lugedes, raadiot kuulates);
- käte ja jalgade paljana hoidmist (ärge kandke kindaid ega sokke jne);
- jahedas olemist;
- kuuma ilmaga jahedas vannis käimist;
- hoidumist sportlikest tegevustest, mis võib põhjustada jalgade traumat (nt tervisejooks);
- hoidumist kokkupuutest kuuma veega (ärge käige mullivannis ega saunas);
- liiga kitsaste või kõrge kontsaga jalanõude kandmise vältimist.

Püridoksiin (B₆-vitamiin):

- B₆-vitamiin on apteegis saadaval ilma retseptita.
- koheselt, kui tekivad esimesed nahapunetuse või –kipituse sümptomid, hakake vitamiini võtma - 50...150 mg ööpäevas.

5. Kuidas Caelyx pegylated liposomal'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Pärast lahjendamist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C. Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles sadet või muid nähtavaid aineosi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Caelyx pegylated liposomal sisaldab

- Toimeaine on doksorubitsiinvesinikkloriid. Üks ml Caelyx pegylated liposomal'it sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi pegüleeritud liposomaalse vormina.
- Teised koostisosad on α -(2-[1,2-distearüül-sn-glütsero(3)fosfooksü]etüülkarbamüül)- ω -metoksüpolü(oksüetüleen)-40 naatriumsool (MPEG-DSPE), täielikult hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin (HSPC), kolesterool, ammooniumsulfaat, sahharoos, histidiin, süstevesi, soolhape (pH kohandamiseks) ja naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks). Vt lõik 2.

Caelyx pegylated liposomal'i 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon: 10 ml (20 mg) või 25 ml (50 mg) viaalid.

Kuidas Caelyx pegylated liposomal välja näeb ja pakendi sisu

Caelyx pegylated liposomal on steriilne, läbipaistev ja punase värvusega.

Caelyx pegylated liposomal on saadaval klaasviaalides, pakendis on 1 või 10 viaali.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Polska

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

Portugal

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

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 320 06 59

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (0) 800 144 233

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud november 2025.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele (vt lõik 3):

Caelyx pegylated liposomal'i dispersiooni käsitsemisel tuleb olla ettevaatlik. Kindlasti tuleb kanda kindaid. Kui Caelyx pegylated liposomal'it satub nahale või limaskestale, tuleb vastav piirkond koheselt rohke vee ja seebiga puhtaks pesta. Caelyx pegylated liposomal'it tuleb käsitseda ja utiliseerida sarnaselt teistele vähivastastele preparaatidele.

Määrake manustatava Caelyx pegylated liposomal'i annuse suurus, lähtudes soovitatavast terapeutilistest annusest ja patsiendi kehapinna suurusest. Võtke vajalik kogus Caelyx pegylated liposomal'i infusioonilahuse kontsentraati steriilsesse süstlasse, järgides hoolikalt aseptikanõudeid, kuna Caelyx pegylated liposomal ei sisalda säilitus- ega bakteriostaatilisi aineid. Vajalik Caelyx pegylated liposomal'i annus peab enne manustamist olema lahjendatud 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses. Lahjendage Caelyx pegylated liposomal annuse < 90 mg korral 250 ml-s ja annuse ≥ 90 mg korral 500 ml-s.

Vähendamaks infusiooniga seotud reaktsioonide riski, ei tohi esimest Caelyx pegylated liposomal'i annust manustada kiiremini kui 1 mg/minutis. Kui esimese manustamise käigus infusiooniga seotud reaktsioone ei täheldata, võib järgnevad Caelyx pegylated liposomal'i annused manustada 60 minuti vältel.

Rinnanäärmevähi kliiniliste uuringute programmis modifitseeriti patsientidel, kellel manustamise käigus tekkis infusioonireaktsioon, annust alljärgnevalt: 5% koguannusest manustati aeglaselt esimese 15 minuti vältel. Kui patsient talus seda annust ilma mingi reaktsioonita, siis kahekordistati infusioonikiirus järgnevak 15 minutiks. Kui ka siis mingit reaktsiooni ei tekkinud, manustati järelejäänud annus 60 minuti vältel nii, et manustamise kogukestuseks oli 90 minutit.

Kui patsiendil ilmnevad varased infusiooniga seotud reaktsiooni nähud või sümptomid, tuleb infusioon koheselt katkestada, manustada antihistamiinikumi ja/või lühitoimelist kortikosteroidi ning taas alustada seejärel infusiooni aeglasema kiirusega.

Mistahes muu kui 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuse kasutamine lahjendamiseks või mistahes bakteriostaatilise aine (nagu näiteks bensüülalkohol) lisamine võib põhjustada Caelyx pegylated liposomal'i väljasadenemise.

On soovitatav, et Caelyx pegylated liposomal'i infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud 5% (50 mg/ml) glükoosilahusega täidetud infusioonisüsteemiga. Infundeerida võib ka perifeersesse veeni. Manustada ei tohi filtriga infusioonisüsteemiga.