

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml Caelyx pegylated liposomal satur 2 mg pegilēta liposomu doksorubicīna hidrohlorīda (*doxorubicini hydrochloridum*).

Caelyx pegylated liposomal ir doksorubicīna hidrohlorīds, kas iekapsulēts liposomās, pie kuru virsmas ir piesaistīts metoksipolietilēnglikols (MPEG). Šo procesu sauc par pegilēšanu, un tas aizsargā liposomas no mononukleāro fagocītu sistēmas (MFS), tādējādi palielinot cirkulēšanas laiku asinīs.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Satur pilnīgi hidroģenētu sojas fosfatidilholīnu (iegūtu no sojas pupām) – skatīt 4.3. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dispersija ir sterila, caurspīdīga un sarkana.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Caelyx pegylated liposomal ir indicēts šādos gadījumos:

- monoterapijā pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, ja ir paaugstināts kardiālais risks;
- progresējoša olnīcu vēža ārstēšanai sievietēm, kurām pirmās rindas platīna preparātu ķīmijterapija bijusi neefektīva;
- kombinācijā ar bortezomibu progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pacientiem, kas ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju un kuriem jau ir veikta kaulu smadzeņu transplantācija, vai arī tā nav piemērota;
- ar AIDS saistītas Kaposi sarkomas (KS) ārstēšana pacientiem ar zemu CD4 skaitu (< 200 CD4 limfocīti/mm³) un plašu ādas un gļotādu vai viscerālo orgānu slimību.

Caelyx pegylated liposomal var lietot pirmās izvēles sistēmiskā ķīmijterapijā vai otrās rindas ķīmijterapijā pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, kuriem slimība ir progresējusi, lietojot iepriekšējo kombinētas sistēmiskas ķīmijterapijas shēmu, kas satur vismaz divus no šiem līdzekļiem: vinka alkaloīdu, bleomicīnu un standarta doksorubicīnu (vai citu antraciklīnu), vai pacientiem, kas nepanes ārstēšanu ar šo shēmu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Caelyx pegylated liposomal drīkst lietot tikai kvalificēta onkologa, kas ir specializējies citotoksisku līdzekļu lietošanā, uzraudzībā.

Caelyx pegylated liposomal piemīt unikālas farmakokinētiskās īpašības un tas nav aizstājams ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Devas

Krūts vēzis/olnīcu vēzis

Caelyx pegylated liposomal ievada intravenozi 50 mg/m² devā reizi 4 nedēļās, līdz stāvoklim, kad slimība neprogresē un pacients panes ārstēšanu.

Multiplā mieloma

Caelyx pegylated liposomal lieto devā 30 mg/m² bortezomība 3 nedēļu ārstēšanas cikla 4. dienā, ievadot 1 stundu ilgas infūzijas veidā tūlīt pēc bortezomība infūzijas. Bortezomība ārstēšanas shēmu veido 1,3 mg/m² liela deva 1., 4., 8., un 11. dienā katrā trīs nedēļu ciklā. Zāles jāturpina lietot, kamēr vien pacientiem vērojama apmierinoša atbildes reakcija un viņi panes ārstēšanu. Abu zāļu lietošanu 4. dienā var atlikt līdz pat 48 stundām, kad tas ir nepieciešams medicīnisku iemeslu dēļ. Bortezomība devas jālieto ar vismaz 72 stundu pārtraukumu.

Ar AIDS saistīta KS

Caelyx pegylated liposomal ievada intravenozi pa 20 mg/m² ik pēc 2 līdz 3 nedēļām. Izvairieties no starplaikiem, kas īsāki par 10 dienām, jo nevar izslēgt zāļu uzkrāšanos un palielinātu toksicitāti. Lai sasniegtu terapeitisku atbildreakciju, pacientus ieteicams ārstēt 2 līdz 3 mēnešus. Lai saglabātu terapeitisko atbildreakciju, turpiniet ārstēšanu, kā nepieciešams.

Visiem pacientiem

Ja pacientam rodas agrīni infūzijas reakcijas simptomi vai pazīmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāveic atbilstoša premedikācija (prethistamīna līdzeklis un/vai īsas darbības kortikosteroīds) un infūzija jāsāk vēlreiz ar mazāku ātrumu.

Norādījumi par Caelyx pegylated liposomal devas mainīšanu

Lai ārstētu tādas blakusparādības kā palmāri-plantāra eritrodizestēzija (PPE), stomatīts vai hematoloģiska toksicitāte, devu var samazināt vai aizkavēt tās ievadīšanu. Vadlīnijas par Caelyx pegylated liposomal devas mainīšanu sekundāri šīm blakusparādībām sniegtas tālāk tabulās. Toksicitātes pakāpe šajās tabulās noteikta pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem (NVI-VTK).

PPE (1. tabula) un stomatīta (2. tabula) tabulās norādīta shēma, pēc kuras deva mainīta klīniskos pētījumos, ārstējot krūts vai olnīcu vēzi (ieteicamā 4 nedēļu ārstēšanas cikla mainīšana): ja šī toksicitāte rodas pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, ieteikto 2 līdz 3 nedēļu ārstēšanas ciklu var mainīt līdzīgā veidā.

Hematoloģiskās toksicitātes (3. tabula) tabulā norādīta shēma, kas ievērota devas mainīšanai klīniskos pētījumos, ārstējot pacientus tikai ar krūts vai olnīcu vēzi. Devas mainīšana pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, aprakstīta aiz 4. tabulas.

1. tabula. Palmāri-plantāra eritrodizestēzija

	Nedēļa pēc iepriekšējās Caelyx pegylated liposomal devas ievadīšanas		
Toksicitātes pakāpe pēc pašreizējā novērtējuma	4. nedēļa	5. nedēļa	6. nedēļa
1. pakāpe (viegla eritēma, pietūkums vai lobīšanās, kas neietekmē ikdienas aktivitātes)	Ievadiet nākamo devu , ja pacientam iepriekš nav novērota 3. vai 4. pakāpes toksicitāte, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Ievadiet nākamo devu , ja pacientam iepriekš nav novērots 3. vai 4. pakāpes toksicitāte, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Samaziniet devu par 25 %; atkal ievērojiet 4 nedēļu starplaiku

2. pakāpe (eritēma, lobīšanās vai pietūkums, kas ietekmē, bet pilnībā nekavē parastās fiziskās aktivitātes; mazas bullas vai čūlas < 2 cm diametrā)	Nogaidiet papildu nedēļu	Nogaidiet papildu nedēļu	Samaziniet devu par 25 %; atkal ievērojiet 4 nedēļu starplaiku
3. pakāpe (bullas, čūlas vai pietūkums, kas ietekmē iešanu vai normālās ikdienas aktivitātes; nevar valkāt parastās drēbes)	Nogaidiet papildu nedēļu	Nogaidiet papildu nedēļu	Pārtrauciet zāļu lietošanu pacientam
4. pakāpe (difūzs vai lokāls process, kas ir par iemeslu infekcioziem sarežģījumiem, gultas režīmam vai hospitalizācijai)	Nogaidiet papildu nedēļu	Nogaidiet papildu nedēļu	Pārtrauciet zāļu lietošanu pacientam

2. tabula. Stomatīts

	Nedēļa pēc iepriekšējās Caelyx pegylated liposomal devas ievadīšanas		
Toksicitātes pakāpe pēc pašreizējā novērtējuma	4. nedēļa	5. nedēļa	6. nedēļa
1. pakāpe (nesāpīgas čūlas, eritēma vai viegls sāpīgums)	Ievadiet nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav bijis 3. vai 4. pakāpes stomatīts, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Ievadiet nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav bijis 3. vai 4. pakāpes stomatīts, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Samaziniet devu par 25 %; atkal ievērojiet 4 nedēļu starplaiku vai pārtrauciet zāļu lietošanu pacientam pēc ārsta novērtējuma
2. pakāpe (sāpīga eritēma, tūska vai čūlas, bet var ēst)	Nogaidiet papildu nedēļu	Nogaidiet papildu nedēļu	Samaziniet devu par 25 %; atkal ievērojiet 4 nedēļu starplaiku vai pārtrauciet zāļu lietošanu pacientam pēc ārsta novērtējuma
3. pakāpe (sāpīga eritēma, tūska vai čūlas, bet nevar ēst)	Nogaidiet papildu nedēļu	Nogaidiet papildu nedēļu	Pārtrauciet zāļu lietošanu pacientam
4. pakāpe (nepieciešama parenterāla vai enterāla papildterapija)	Nogaidiet papildu nedēļu	Nogaidiet papildu nedēļu	Pārtrauciet zāļu lietošanu pacientam

3. tabula. Hematoloģiskā toksicitāte (ANS vai trombocīti) – pacienšu ar krūts vēzi vai olnīcu vēzi ārstēšana

PAKĀPE	ANS	TROMBOCĪTI	MAINĪŠANA
1. pakāpe	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Atsākt ārstēšanu, nesamazinot devu.
2. pakāpe	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$; ievadīt nākamo devu, to nesamazinot
3. pakāpe	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$; ievadīt nākamo devu, to nesamazinot
4. pakāpe	< 500	< 25 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$; samazināt devu par 25 % vai turpināt pilnas devas lietošanu ar augšanas faktora papildterapiju

Pacientiem ar multiplo mielomu, kas ārstēti ar Caelyx pegylated liposomal un bortezomība kombināciju un kuriem radies PPE vai stomatīts, Caelyx pegylated liposomal deva jāmaina, kā aprakstīts iepriekš attiecīgi 1. un 2. tabulā. 4. tabulā dota shēma par citām devas izmaiņām klīniskā pētījumā par pacientu ar multiplo mielomu ārstēšanu ar Caelyx pegylated liposomal un bortezomība kombinētu terapiju. Sīkāka informācija par bortezomība devām un devu pielāgošanu atrodama bortezomība zāļu aprakstā.

4. tabula. Devas pielāgošana Caelyx pegylated liposomal + bortezomība kombinētajā terapijā – pacienti ar multiplo mielomu

Pacienta stāvoklis	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomibs
Drudzis ar temp. $\geq 38\,^{\circ}\text{C}$ un ANS $< 1\,000/\text{mm}^3$	Ja tas ir pirms 4. dienas, izlaidiet devu šajā ciklā; ja pēc 4. dienas, nākamo devu samaziniet par 25 %	Nākamo devu samaziniet par 25 %
Jebkurā zāļu lietošanas dienā pēc 1. dienas katrā ciklā: trombocītu skaits $< 25\,000/\text{mm}^3$; hemoglobīns $< 8\text{ g/dl}$; ANS $< 500/\text{mm}^3$	Nelietojiet zāles šajā ciklā, ja tas ir pirms 4. dienas; ja pēc 4. dienas, nākamo devu turpmākajos ciklos samaziniet par 25 %, ja bortezomība deva ir samazināta hematoloģiskas toksicitātes dēļ*	Nelietojiet devu; ja ciklā nav lietotas 2 vai vairāk devas, turpmākajos ciklos samaziniet devu par 25 %
3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska, ar zālēm saistīta toksicitāte	Izlaidiet devas, līdz panākta < 2. pakāpe, un visās turpmākajās lietošanas reizēs samaziniet devu par 25 %	Izlaidiet devas, līdz panākta < 2. pakāpe, un visās turpmākajās lietošanas reizēs samaziniet devu par 25 %
Neiropātiskas sāpes vai perifēriska neiropātija	Deva nav jāpielāgo	Skatīt bortezomība zāļu aprakstu

* Sīkāka informācija par bortezomība devām un devu pielāgošana atrodama bortezomība zāļu aprakstā.

Ar Caelyx pegylated liposomal ārstētajiem pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, hematoloģiskas toksicitātes dēļ var būt nepieciešams samazināt devu vai pārtraukt vai atlikt terapiju. Ja ANS ir $< 1\,000/\text{mm}^3$ un/vai trombocītu skaits ir $< 50\,000/\text{mm}^3$, pacientam Caelyx pegylated liposomal

terapija uz laiku jāpārtrauc. Ja ANS ir $< 1\,000/\text{mm}^3$, turpmākos ciklos asins šūnu skaita uzturēšanai vienlaikus var ievadīt G-KSF (vai GM-KSF).

Aknu darbības traucējumi

Nelielam skaitam pacientu ar paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni noteiktā Caelyx pegylated liposomal farmakokinētika neatšķiras no pacientiem ar normālu kopējā bilirubīna līmeni noteiktās farmakokinētikas; tomēr līdz papildu pieredzes iegūšanai Caelyx pegylated liposomal deva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāsamazina, ņemot vērā krūts un olnīcu vēža klīnisko pētījumu programmā iegūto pieredzi: terapijas sākumā, ja bilirubīna līmenis ir 1,2 – 3,0 mg/dl, pirmā deva jāsamazina par 25 %. Ja bilirubīna līmenis ir $> 3,0$ mg/dl, pirmā deva jāsamazina par 50 %. Ja pacients pirmo devu panes bez seruma bilirubīna vai aknu enzīmu līmeņa palielināšanās, 2. cikla devu var palielināt līdz nākamajam devas līmenim, t.i., ja pirmā deva bija samazināta par 25 %, 2. cikla devu var palielināt līdz pilnai devai; ja pirmā deva bija samazināta par 50 %, 2. cikla deva jāpalielina līdz 75 % no pilnas devas. Ja pacients preparātu panes, turpmākos ciklos var lietot pilnu devu. Caelyx pegylated liposomal var lietot pacientiem, kuriem ir metastāzes aknās un vienlaikus palielināts bilirubīna un aknu enzīmu līmenis līdz 4 reizēm virs normas augšējās robežas. Pirms Caelyx pegylated liposomal lietošanas novērtējiet aknu darbību ar tradicionāliem klīniski laboratoriskiem testiem, piemēram, ALAT/ASAT, sārmainā fosfatāze un bilirubīns.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā doksorubicīns tiek metabolizēts aknās un izvadīts ar žulti, devas mainīšana nav nepieciešama. Populācijas farmakokinētikas dati (pārbaudītais kreatinīna klīrensa līmenis 30 – 156 ml/min) liecina, ka nieru darbība Caelyx pegylated liposomal klīrensu neietekmē. Farmakokinētiskie dati pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min nav pieejami.

Ar AIDS saistītas KS pacienti, kuriem veikta splenektomija

Tā kā nav pieredzes par Caelyx pegylated liposomal lietošanu pacientiem, kuriem veikta splenektomija, ārstēšana ar Caelyx pegylated liposomal nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota. Caelyx pegylated liposomal nav ieteicams lietošanai pacientiem jaunākiem par 18 gadiem.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas analīze liecina, ka pārbaudītais vecums (21 – 75 gadi) Caelyx pegylated liposomal farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Lietošanas veids

Caelyx pegylated liposomal jāievada intravenozas infūzijas veidā. Sīkākus norādījumus par sagatavošanu un īpašus brīdinājumus par rīkošanos skatīt 6.6. apakšpunktā.

Caelyx pegylated liposomal dispersiju nedrīkst ievadīt bolusinjekcijas veidā vai neatšķaidītu. Caelyx pegylated liposomal infūzijas caurulīti ieteicams pievienot 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma intravenozās infūzijas sistēmas sānu pieslēgvietai, lai nodrošinātu tālāku atšķaidīšanu un mazinātu trombozes un ekstravazācijas risku. Infūzijai var izmantot perifēru vēnu. Nedrīkst izmantot caurulītē ievietotus filtrus. Caelyx pegylated liposomal nedrīkst ievadīt intramuskulāri vai subkutāni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ja deva ir mazāka par 90 mg, Caelyx pegylated liposomal jāatšķaida ar 250 ml 5 % (50 mg/ml) glikozes infūzijas šķīduma.

Ja deva ir vismaz 90 mg, Caelyx pegylated liposomal jāatšķaida ar 500 ml 5 % (50 mg/ml) glikozes infūzijas šķīduma.

Krūts vēzis/olnīcu vēzis/multiplā mieloma

Lai mazinātu infūzijas izraisītu reakciju risku, sākotnējās devas ievadīšanas ātrums nedrīkst būt lielāks par 1 mg/min. Ja netiek novērotas infūzijas izraisītas reakcijas, nākamās Caelyx pegylated liposomal infūzijas var ievadīt 60 minūšu laikā.

Pacientiem, kuriem ir infūzijas izraisītas reakcijas, infūzijas metode ir jāmaina – pirmajās 15 minūtēs lēnas infūzijas veidā jāievada 5 % kopējās devas. Ja šāda infūzija ir panesta, nerodoties reakcijai, nākamajās 15 minūtēs infūzija var būt divas reizes ātrāka. Ja tā ir panesama, infūziju var pabeigt nākamās stundas laikā, un kopējais infūzijas ilgums ir 90 minūtes.

Ar AIDS saistīta KS

Caelyx pegylated liposomal deva jāatšķaida ar 250 ml 5 % (50 mg/ml) glikozes infūzijas šķīduma un jāievada 30 minūtes ilgās intravenozas infūzijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Caelyx pegylated liposomal nedrīkst lietot ar AIDS saistītas KS ārstēšanai, ja to var efektīvi ārstēt ar vietēju terapiju vai sistēmisku alfa interferona ievadi.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ņemot vērā farmakokinētikas un dozēšanas shēmu atšķirības, Caelyx pegylated liposomal nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Toksiska ietekme uz sirdi

Visiem pacientiem, kas saņem Caelyx pegylated liposomal, ieteicams noteiktā kārtībā bieži veikt EKG kontroli. Īslaicīgas EKG pārmaiņas, piemēram, nolidzināts T zobs, S-T segmenta depresija un labdabīgas aritmijas, nav obligātas pazīmes Caelyx pegylated liposomal terapijas pārtraukšanai. Bet QRS kompleksa samazināšanos uzskata par raksturīgāku kardiotoksicitātes pazīmi. Ja rodas šīs pārmaiņas, jāapsver visprecīzākās pārbaudes antraciklīna radīta miokarda bojājuma noteikšanai, t.i., endomiokardiālas biopsijas izmantošana.

Specifiskākas metodes sirds darbības noteikšanai un kontrolei, salīdzinot ar EKG, ir kreisā kambara izsviedes frakcijas noteikšana ehokardiogrāfiski vai, vēlams, ar daudzprojektu radionukleotīdo angiogrāfiju (MUGA – *multigated angiography*). Šīs metodes jālieto standartā pirms Caelyx pegylated liposomal terapijas uzsākšanas un periodiski jāatkārto ārstēšanas laikā. Kreisā kambara darbības novērtēšanu uzskata par obligātu pirms katras papildu Caelyx pegylated liposomal lietošanas, kas pārsniedz dzīves laika kumulatīvo antraciklīna devu – 450 mg/m².

Iepriekš minētie novērtēšanas testi un metodes sirds darbības kontrolei antraciklīna terapijas laikā jāizmanto šādā secībā: EKG kontrole, kreisā kambara izsviedes frakcijas noteikšana, endomiokardiāla biopsija. Ja testa rezultāts liecina par iespējamu ar Caelyx pegylated liposomal terapiju saistītu sirds bojājumu, rūpīgi jānovērtē terapijas turpināšanas ieguvums un miokarda bojājuma risks.

Pacientiem ar sirds slimību, kuriem nepieciešama ārstēšana, Caelyx pegylated liposomal drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku pacientam.

Uzmanība jāpievērš pacientiem ar sirds funkcijas traucējumiem, kas saņem Caelyx pegylated liposomal.

Ja ir aizdomas par kardiomiopātiju, t.i., kreisā kambara izsviedes frakcija ir ievērojami samazināta, salīdzinot ar vērtību pirms ārstēšanas, un/vai kreisā kambara izsviedes frakcija ir mazāka nekā prognostiski nozīmīgā vērtība (piemēram, < 45 %), jāapsver endomiokardiālas biopsijas nepieciešamību, un terapijas turpināšanas ieguvums jāvērtē uzmanīgi, ņemot vērā neatgriezeniska sirds bojājuma risku.

Sastrēguma sirds mazspēja kardiomiopātijas dēļ var rasties pēkšņi, bez iepriekšējām EKG pārmaiņām un var sākties arī vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Uzmanība jāpievērš pacientiem, kas iepriekš ir saņēmuši citus antraciklīnus. Nosakot doksorubicīna hidrohlorīda kopējo devu, jāņem vērā arī iepriekšēja (vai vienlaikus) terapija ar kardiotoxiskiem savienojumiem, piemēram, citiem antraciklīniem/antrahinoniem vai, piemēram, 5-fluoruracilu. Toksiska ietekme uz sirdi iespējama arī tad, ja kumulatīvā antraciklīna deva ir mazāka nekā 450 mg/m² pacientiem, kam iepriekš veikta videnes apstarošana, vai tiem, kas vienlaikus saņem ciklofosfamīda terapiju.

Kardiālā drošuma raksturojums, kas novērots, lietojot ieteikto dozēšanas shēmu gan krūts, gan olnīcu vēža ārstēšanai (50 mg/m²), ir tāds pats kā lietojot 20 mg/m² devu pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kaulu smadzeņu nomākums

Daudziem ar Caelyx pegylated liposomal ārstētiem pacientiem ir sākotnējs kaulu smadzeņu nomākums tādu faktoru dēļ kā esoša HIV slimība vai vairāku zāļu vienlaikus vai iepriekšēja lietošana, vai kaulu smadzeņu audzēji. Pivotalajā pētījumā pacientēm ar olnīcu vēzi, kas ārstētas ar 50 mg/m² devu, kaulu smadzeņu nomākums parasti bija viegls vai vidēji stiprs, pārejošs un nebija saistīts ar neitropēniskas infekcijas epizodēm vai sepsi. Turklāt kontrolētā Caelyx pegylated liposomal pret topotekānu klīniskā pētījumā ar ārstēšanu saistītas sepses sastopamība ar Caelyx pegylated liposomal ārstētām olnīcu vēža pacientēm bija stipri mazāka, salīdzinot ar topotekāna ārstēšanas grupu. Līdzīgu zemu kaulu smadzeņu nomākuma sastopamību novēroja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kas saņēma Caelyx pegylated liposomal pirmās rindas klīniskā pētījumā. Pretēji pieredzei, kas iegūta pacientēm ar krūts vai olnīcu vēzi, pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, kaulu smadzeņu nomākums ir devu ierobežojoša blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ņemot vērā iespējamo kaulu smadzeņu nomākumu, Caelyx pegylated liposomal terapijas kursa laikā periodiski un vismaz pirms katras Caelyx pegylated liposomal devas ievadīšanas jāveic asins analīze.

Ilgstošs smags kaulu smadzeņu nomākums var izraisīt superinfekciju vai asiņošanu.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, salīdzinot ar bleomicīna/vinkristīna shēmu, oportūnistiskas infekcijas biežāk novēroja ārstēšanas laikā ar Caelyx pegylated liposomal. Pacientiem un ārstiem jāzina par šo biežuma pieaugumu un viņiem atbilstoši jārikojas.

Sekundāras laundabīgas hematoloģiskas slimības

Tāpat kā lietojot citus DNS bojājošus pretaudzēju līdzekļus, pacientiem, kas ir saņēmuši kombinētu terapiju ar doksorubicīnu, novēroja sekundāru akūtu mieloleikozi un mielodisplāziju, tādēļ visiem ar doksorubicīnu ārstētiem pacientiem jāatrodas hematoloģiskā uzraudzībā.

Sekundāri jaunveidojumi mutes dobumā

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri ilgstoši (ilgāk par gadu) ir saņēmuši Caelyx pegylated liposomal vai kuriem kopējā Caelyx pegylated liposomal saņemtā deva ir lielāka par 720 mg/m², ir aprakstīts sekundārs mutes dobuma vēzis. Sekundāra mutes dobuma vēža gadījumi ir diagnosticēti gan Caelyx pegylated liposomal terapijas laikā, gan līdz sešiem gadiem pēc pēdējās devas ievadīšanas. Pacienti regulāri jāizmeklē attiecībā uz sekundāra mutes dobuma vēža pazīmēm – čūlām mutes dobumā vai jebkādu diskomfortu mutē.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Dažu minūšu laikā pēc Caelyx pegylated liposomal infūzijas sākšanas var rasties nopietnas un dažreiz dzīvībai bīstamas infūzijas reakcijas, kam raksturīgas alerģijai līdzīgas vai anafilaktoīda veida reakcijas ar tādiem simptomiem kā astma, pietvīkums, nātrene, sāpes krūtīs, drudzis, hipertensija, tahikardija, nieze, svīšana, aizdusa, sejas tūska, drebuļi, sāpes mugurā, saspringuma sajūta krūtīs un rīklē un/vai hipotensija. Ļoti reti saistībā ar infūzijām tika novērotas konvulsijas. Uz laiku pārtraucot infūziju, šie simptomi parasti izzūd bez papildu terapijas. Tomēr tūlītējai lietošanai jābūt pieejamām šo simptomu ārstēšanai nepieciešamām zālēm (piemēram, prethistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem, adrenalinam un antikonvulsantiem), kā arī neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Vairumam pacientu pēc visu simptomu izzušanas ārstēšanu var atsākt, un šie simptomi nerodas atkārtoti. Infūzijas

reakcijas reti rodas atkārtoti pēc pirmā ārstēšanas cikla. Lai mazinātu infūzijas reakciju risku, sākumdeva jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 1 mg/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Plaukstu un pēdu eritrodisestēzijas (PPE) sindroms

PPE ir raksturīgi sāpīgi makulāri apsārtuši ādas izsitumi. Ja pacientam rodas šāda patoloģija, tas parasti notiek pēc diviem vai trijiem ārstēšanas cikliem. Stāvoklis parasti uzlabojas pēc 1–2 nedēļām, bet dažreiz līdz pilnīgai atlabšanai var paiet pat 4 nedēļas vai vairāk. PPE profilaksei un ārstēšanai ir izmantots piridoksīns 50–150 mg dienā un kortikosteroīdi, tomēr šo zāļu lietošana 3. fāzes pētījumos nav vērtēta. Citas PPE profilakses un ārstēšanas stratēģijas ir plaukstu un pēdu turēšana vēsumā, tās pakļaujot vēsa ūdens iedarbībai (mērcēšana, vanna vai pelde), izvairīšanās no pārmērīgi silta vai karsta ūdens un plaukstu un pēdu neierobežošana (atteikšanās no zeķēm, cimdiem vai ciešiem apaviem). PPE galvenokārt ir saistīta ar izmantojamo devu shēmu, un PPE ir iespējams vājināt, par 1–2 nedēļām pagarinot devu ievadīšanas starplaiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), tomēr dažiem pacientiem šī reakcija var būt smaga un novājinoša, un tās dēļ var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

Intersticiāla plaušu slimība (IPS), kura var sākties akūti, ir novērota pacientiem, kuri saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu, tostarp novēroti letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam pasliktinās respiratoriskie simptomi, piemēram, dispnoja, sauss klepus un drudzis, Caelyx pegylated liposomal lietošana ir jāpārtrauc, un pacientam nekavējoties jāveic izmeklējumi. Ja IPS ir apstiprināta, Caelyx pegylated liposomal lietošanu nedrīkst turpināt, un pacients ir atbilstoši jāārstē.

Ekstravazācija

Lai gan par lokālu nekrozi pēc ekstravazācijas ir ziņots ļoti reti, Caelyx pegylated liposomal tiek uzskatīts par kairinošu. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka doksorubicīna hidrohlorīda ievadīšana liposomālas zāļu formas veidā mazina ekstravazācijas radītu bojājumu iespējamību. Ja rodas jebkādas ekstravazācijas pazīmes vai simptomi (piemēram, dedzināšanas sajūta vai eritēma), infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāatsāk citā vēnā. Lokālo reakciju var mazināt ekstravazācijas vietai aptuveni uz 30 minūtēm pielikts ledus. Caelyx pegylated liposomal nav atļauts ievadīt intramuskulāri vai subkutāni.

Cukura diabēta pacientiem

Lūdzu, ievērojiet, ka katrā Caelyx pegylated liposomal flakonā ir saharoze, un deva tiek ievadīta ar 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīdumu infūzijai.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Informāciju par biežākajām blakusparādībām, kuru dēļ vajadzēja mainīt devu vai pārtraukt zāļu lietošanu, skatīt 4.8. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar Caelyx pegylated liposomal nav veikti, bet II fāzes kombinēti pētījumi ar tradicionāliem ķīmijterapijas līdzekļiem ir veikti pacientēm ar ginekoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem. Uzmanīgi vienlaikus jālieto zāles, kam ir zināma mijiedarbība ar standarta doksorubicīna hidrohlorīdu. Caelyx pegylated liposomal, tāpat kā citi doksorubicīna hidrohlorīda preparāti, var pastiprināt citu pretvēža līdzekļu toksisko iedarbību. Klīniskos pētījumos pacientiem ar norobežotiem audzējiem (tostarp krūts un olnīcu vēzi), kas vienlaikus ir saņēmuši ciklofosfamīdu vai taksānus, jaunu papildu toksicitāti nenovēroja. Pacientiem ar AIDS, lietojot standarta doksorubicīna hidrohlorīdu, ziņots par ciklofosfamīda izraisīta hemorāģiska cistīta paasinājumu un 6-merkaptopurīna toksiskās ietekmes pastiprināšanos uz aknām. Uzmanīgi vienlaikus jālieto citi citotoksiskie līdzekļi, īpaši mielotoksiski līdzekļi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Iespējams, doksorubicīna hidrohlorīds, lietojot grūtniecības laikā, izraisa nopietnas iedzimtas anomālijas. Tādēļ Caelyx pegylated liposomal grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Sievietes fertīlā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Doksorubicīna hidrohlorīda iespējamās genotoksiskās darbības dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Caelyx pegylated liposomal un 8 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem Caelyx pegylated liposomal lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties no bērna radīšanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Caelyx pegylated liposomal izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Tā iemesla dēļ, ka daudzi medikamenti, tai skaitā antraciklīni, izdalās mātes pienā un var izraisīt nopietnas blakusparādības zīdaiņiem, sievietei jāpārtrauc barošana ar krūti pirms ārstēšanas sākšanas ar Caelyx pegylated liposomal. Veselības aprūpes speciālisti iesaka ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no HIV pārnesšanas.

Fertilitāte

Doksorubicīna hidrohlorīda ietekme uz cilvēka fertilitāti nav vērtēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Caelyx pegylated liposomal neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr klīniskos pētījumos līdz šim reti (< 5 %) ar Caelyx pegylated liposomal lietošanu bija saistīts reibonis un miegainība. Pacienti, kam rodas šīs reakcijas, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ($\geq 20\%$ pacientu) novērotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, slikta dūša, leukopēnija, anēmija un nespēks.

Smagas nevēlamās blakusparādības (3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 2\%$ pacientu) bija neitropēnija, PPE, leukopēnija, limfopēnija, anēmija, trombocitopēnija, stomatīts, nespēks, caureja, vemšana, slikta dūša, paaugstināta ķermeņa temperatūra, dispnoja un pneimonija. Retāk ziņotās smagās nevēlamās blakusparādības bija *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija, sāpes vēderā, citomegalovīrusa infekcija, tai skaitā tās izraisīts horioretinīts, astēnija, sirds apstāšanās, sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja, plaušu embolija, tromboflebīts, venoza tromboze, anafilaktiska reakcija, anafilaktoīda reakcija, toksiska epidermas nekrolīze un Stīvensa-Džonsona sindroms.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

5. tabulā ir apkopojums par zāļu izraisītajām nevēlamajām reakcijām, kas 4231 pacientam novērotas, ar Caelyx pegylated liposomal ārstējot krūts vēzi, olnīcu vēzi, multiplo mielomu un ar AIDS saistītu KS. Iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības, un tās ir apzīmētas ar "b". Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$) bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā, kad tas ir nozīmīgi.

5. tabula. Ar Caelyx pegylated liposomal ārstētajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmas grupa	Visu pakāpju	Zāļu lietošanas izraisītās nevēlamās
-----------------------	--------------	--------------------------------------

	reakciju biežums	reakcijas
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Sepse
		Pneimonija
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> izraisīta pneimonija
		Citomegalovīrusa infekcija, tai skaitā tās izraisīts horioiretinīts
		<i>Mycobacterium avium</i> kompleksa izraisīta infekcija
		Kandidoze
		<i>Herpes zoster</i>
		Urīnceļu infekcija
		Infekcija
		Augšējo elpceļu infekcija
		Mutes kandidoze
		Folikulīts
		Faringīts
		Nazofaringīts
	Retāk	<i>Herpes simplex</i>
		Sēnīšu infekcija
	Reti	Oportūnistiska infekcija (tai skaitā <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> un tuberkuloze) ^a
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Nav zināms	Akūta mieloleikoze ^b
		Mielodisplastiskais sindroms ^b
		Jaunveidojums mutē ^b
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija
		Neitropēnija
		Limfopēnija
		Anēmija (arī hipohroma)
	Bieži	Trombocitopēnija
		Febrila neitropēnija
	Retāk	Pancitopēnija
		Trombocitoze
	Reti	Kaulu smadzeņu mazspēja
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
		Anafilaktiska reakcija
	Reti	Anafilaktoīda reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Kaheksija
		Dehidratācija
		Hipokaliēmija
		Hiponatriēmija
		Hipokalciēmija
	Retāk	Hiperkaliēmija
		Hipomagnīēmija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Apjukums
		Trauksme
		Depresija
		Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Perifēra neiropātija
		Perifēra sensora neiropātija
		Neiralģija

		Parestēzija
		Hipoestēzija
		Disgeizija
		Galvassāpes
		Letarģija
		Reibonis
	Retāk	Polineuropātija
		Krampji
		Sinkope
		Dizestēzija
		Miegainība
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts
	Retāk	Redzes miglošanās
		Pastiprināta asarošana
	Reti	Retinīts
Sirds funkcijas traucējumi ^a	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Sirdsklauves
		Sirds apstāšanās
		Sirds mazspēja
		Sastrēguma sirds mazspēja
		Kardiomiopātija
		Kardiotoksicitāte
	Reti	Ventrikulāra aritmija
		Hisa kūlīša labā zara blokāde
		Impulsu pārvades traucējumi
		Atrioventrikulāra blokāde
		Cianoze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
		Hipotensija
		Pietvīkums
	Retāk	Plaušu embolija
		Nekroze infūzijas vietā (tai skaitā mīksto audu nekroze un ādas nekroze)
		Flebīts
		Ortostatiska hipotensija
	Reti	Tromboflebīts.
		Venoza tromboze
		Asinsvadu paplašināšanās
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Dispnoja
		Dispnoja slodzes laikā
		Deguna asiņošana
		Klepus
	Retāk	Astma
		Diskomforta sajūta krūtīs
	Reti	Spiediena sajūta rīklē
	Nav zināms	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Stomatīts
		Slikta dūša
		Vemšana
		Caureja
		Aizcietējums
		Gastrīts
	Bieži	Aftozs stomatīts
		Čūlas mutē

		Dispepsija
		Disfāģija
		Ezofagīts
		Sāpes vēderā
		Sāpes vēdera augšdaļā
		Sāpes mutē
		Sausums mutē
	Retāk	Flatulence
	Reti	Gingivīts
		Glosīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Plaukstu un pēdu eritrodisestēzijas sindroms ^a
		Izsitumi (tai skaitā eritematozi, makulopapulāri un papulāri)
		Alopēcija
	Bieži	Ādas lobīšanās
		Pūšļi
		Ādas sausums
		Eritēma
		Nieze
		Hiperhidroze
		Ādas hiperpigmentācija
	Retāk	Dermatīts
		Eksfoliatīvs dermatīts
		Akne
		Ādas čūlas
		Alerģisks dermatīts
		Nātrene
		Ādas krāsas pārmaiņas
		Petēhijas
		Pigmentācijas traucējumi
		Nagu bojājumi
	Reti	Toksiska epidermas nekrolīze
		Multiformā eritēma
		Bullozs dermatīts
		Lihenoīda keratoze
	Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms ^b
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta muskuļu sāpes (tai skaitā krūškurvja skeleta muskuļu sāpes, muguras sāpes un sāpes ekstremitātēs)
	Bieži	Muskuļu spazmas
		Muskuļu sāpes
		Locītavu sāpes
		Kaulu sāpes
	Retāk	Muskuļu vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Dizūrija
	Nav zināms	Nieru ierobežota trombotiskā mikroangiopātija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi	Retāk	Sāpes krūšu dziedzeros
	Reti	Maksts infekcija
		Sēklinieku eritēma
Vispārēji traucējumi un	Ļoti bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra

reakcijas ievadīšanas vieta	Bieži	Nespēks
		Ar infūziju saistīta reakcija
		Sāpes
		Sāpes krūtīs
		Gripai līdzīgi simptomi
		Drebuļi
		Ģlotādu iekaisums
		Astēnija
		Savārgums
		Tūska
		Perifēra tūska
	Retāk	Ekstravazācija ievadīšanas vietā
		Reakcija injekcijas vietā
		Sejas tūska
		Hipertermija
	Reti	Ģlotādas bojājums
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Samazināta izsviedes frakcija
	Reti	Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti (tai skaitā paaugstināts bilirubīna, alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs)
		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Starojuma izraisītas pārmaiņas

^a Skatīt "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"

^b Pēcreģistrācijas periodā novērota nevēlama blakusparādība

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Plaukstu un pēdu eritrodisestēzija

Pētījumos par krūts/olnīcu vēža ārstēšanu visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija plaukstu un pēdu eritrodisestēzija (PPE). Pētījumos par krūts vai olnīcu vēža ārstēšanu ziņotā PPE kopējā sastopamība bija attiecīgi 41,3 % un 51,1 %. Šī reakcija vairumā gadījumu bija viegla, un ir ziņots ka smagi (3. pakāpes) gadījumi bija attiecīgi 16,3 % un 19,6 % pacientu. Ziņots, ka dzīvībai bīstamo (4. pakāpes) gadījumu sastopamība bija < 1 %. Retos gadījumos PPE dēļ bija pilnībā jāpārtrauc ārstēšana (attiecīgi 1,9 % un 10,8 % gadījumu). Ziņots, ka PPE bija 16 % ar Caelyx pegylated liposomal un bortezomība kombināciju ārstēto multiplās mielomas slimnieku. 3. pakāpes PPE ir novērota 5 % pacientu. Par 4. pakāpes PPE nav ziņots. Ar AIDS saistītās KS slimnieku populācijā PPE rādītājs bija būtiski mazāks (1,3 % jebkuras pakāpes un 0,4 % 3. pakāpes PPE. 4. pakāpes PPE nav novērota). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Oportūnistiskās infekcijas

Caelyx pegylated liposomal klīniskajos pētījumos bieži ir novērotas ar elpcelšiem saistītas nevēlamas blakusparādības, kas AIDS slimnieku populācijā var būt saistītas ar oportūnistiskām infekcijām (OI). KS slimniekiem pēc Caelyx pegylated liposomal lietošanas ir novērotas oportūnistiskas infekcijas, un tās bieži ir novērotas pacientiem ar HIV izraisītu imūndeficītu. Klīniskajos pētījumos OI visbiežāk ir izpaudušās kā kandidoze, citomegalovīrusa infekcijas, *herpes simplex*, *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija un *Mycobacterium avium* kompleksa izraisītas infekcijas.

Kardiotoksicitāte

Ja kumulatīvā deva dzīves laikā ir > 450 mg/m² vai mazāka pacientiem ar kardiāliem riska faktoriem, doksorubicīna terapija palielina sastrēguma sirds mazspējas sastopamību. Endomiokardiālā biopsijā 9

no 10 pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, kas saņēma par 460 mg/m² lielākas Caelyx pegylated liposomal kumulatīvās devas, neguva pierādījumus antraciklīna izraisītai kardiomiopātijai. Ieteicamā Caelyx pegylated liposomal deva pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, ir 20 mg/m² ik pēc 2 – 3 nedēļām. Lai sasniegtu kumulatīvo devu, kad šiem pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, būtu jāapsver toksiska ietekme uz sirdi (> 400 mg/m²), būtu nepieciešami vairāk nekā 20 Caelyx pegylated liposomal terapijas kursi 40 līdz 60 nedēļu laikā.

Endomiokardiālas biopsijas veica arī 8 pacientiem ar norobežotu audzēju, kuriem kumulatīvā antraciklīna deva bija 509 – 1 680 mg/m². Kardiotoxiskitātes vērtējums pēc *Billingham* skalas bija 0 – 1,5. Šis vērtējums liecina, ka toksiska ietekme uz sirdi nav novērota, vai tā ir viegla.

Pivotālā III fāzes pētījumā, salīdzinot ar doksorubicīnu, 58/509 (11,4 %) randomizēto pacientu (10 pacienti ārstēti ar Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m² devu ik pēc 4 nedēļām, salīdzinot ar 48 pacientiem, kas ārstēti ar doksorubicīna 60 mg/m² devu ik pēc 3 nedēļām) tika sasniegti protokolā noteiktie kardiotoxiskitātes kritēriji ārstēšanas laikā un/vai novērošanas periodā. Toksisku ietekmi uz sirdi definēja kā samazināšanos par 20 punktiem vai vairāk, salīdzinot ar izejas līmeni, ja KKIF miera stāvoklī saglabājās normas robežās, vai samazināšanos par 10 punktiem vai vairāk, ja KKIF novirzījās no normas (mazāka par normas apakšējo robežu). Nevienam no 10 Caelyx pegylated liposomal pacientiem, kuriem pēc KKIF kritērijiem bija vērojama toksiska ietekme uz sirdi, neradās SSM pazīmes un simptomi. Turpretī 10 no 48 ar doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, kuriem pēc KKIF kritērijiem bija vērojama toksiska ietekme uz sirdi, radās arī SSM pazīmes un simptomi.

Pacientiem ar norobežotiem audzējiem, ietverot pacienšu apakšgrupu ar krūts un olnīcu vēzi, kas ārstēti ar 50 mg/m² cikla devu ar kumulatīvo antraciklīna devu līdz 1 532 mg/m², klīniski nozīmīgu sirdsdarbības traucējumu biežums bija zems. No 418 pacientiem, kas ārstēti ar Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m² cikla devu un kuriem sākumā noteikta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) un veikts vismaz viens novērošanas mērījums ar DVA skenēšanu, 88 pacientiem kumulatīvā antraciklīna deva bija > 400 mg/m²; šāds iedarbības līmenis ir saistīts ar palielinātu kardiovaskulārās toksiskitātes risku, lietojot tradicionālo doksorubicīnu. Tikai 13 no šiem 88 pacientiem (15 %) bija vismaz viena klīniski nozīmīga KKIF pārmaiņa, kas definēta kā KKIF < 45 % vai samazināšanās par vismaz 20 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Turklāt tikai 1 pacients (kumulatīvā antraciklīna deva 944 mg/m²) pārtrauca pētījuma ārstēšanu sastrēguma sirds mazspējas klīnisko simptomu dēļ.

Starojuma izraisīta ietekme

Ādas reakcijas atkārtotās iepriekšējās staru terapijas dēļ, lietojot Caelyx pegylated liposomal, radās retāk.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Akūta doksorubicīna hidrohlorīda pārdozēšana pastiprina toksisko ietekmi, kas izpaužas ar mukozītu, leukopēniju un trombocitopēniju. Akūtas pārdozēšanas ārstēšana pacientiem ar stipru kaulu smadzeņu nomākumu ietver hospitalizāciju, antibiotikas, trombocītu un granulocītu transfūzijas un simptomātisku mukozīta ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citotoksiski līdzekļi (antraciklīni un līdzīgas vielas), ATK kods: L01DB01.

Darbības mehānisms

Caelyx pegylated liposomal aktīvā sastāvdaļa ir doksorubicīna hidrohlorīds, citotoksiska antraciklīna antibiotika, kas iegūta no *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Precīzs doksorubicīna pretaudzēju darbības mehānisms nav zināms. Kopumā uzskata, ka DNS, RNS un olbaltumu sintēzes nomākums izraisa vairumu citotoksisko reakciju. To, iespējams, izraisa antraciklīna iekļaušanās starp DNS dubultspirāles blakus esošiem bāzu pāriem, tādējādi novēršot to atvēršanos replikācijai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

III fāzes nejaušinātā pētījumā, salīdzinot Caelyx pegylated liposomal un doksorubicīnu pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, piedalījās 509 patientes. Tika sasniegts protokolā noteiktais mērķis, kas apliecināja, ka Caelyx pegylated liposomal nav vājāks par doksorubicīnu, riska attiecība (HR) dzīvildzei bez slimības progresēšanas (PFS - *progression free survival*) bija 1,00 (95 % TI HR = 0,82 – 1,22). Ārstēšanas HR dzīvildzei bez slimības progresēšanas, koriģējot atbilstīgi prognostiskajiem mainīgajiem lielumiem, bija tāda pati kā PFS ārstēšanai nozīmēto pacientu grupā.

Toksiskās ietekmes uz sirdi primārā analīze liecināja, ka sirdsdarbības traucējuma risks kā antraciklīna kumulatīvās devas funkcija, lietojot Caelyx pegylated liposomal, bija stipri mazāks nekā lietojot doksorubicīnu (HR = 3,16, $p < 0,001$). Lietojot Caelyx pegylated liposomal, par 450 mg/m² lielākās kumulatīvās devās, sirds reakcijas netika izraisītas.

III fāzes salīdzinošo pētījumu starp Caelyx pegylated liposomal un topotekānu pacientēm ar epiteliālu olnīcu vēzi pēc neveiksmīgās pirmās rindas, uz platīnu balstītās ķīmijterapijas pabeidza 474 patientes. Konstatēja labvēlīgu ietekmi uz kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*) ar Caelyx pegylated liposomal ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar topotekānu ārstētiem pacientiem, par ko liecina riska attiecība (HR) 1,216 (95 % TI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Dzīvildzes rādītāji, lietojot Caelyx pegylated liposomal, 1., 2. un 3. gadā attiecīgi bija 56,3 %, 34,7 % un 20,2 % salīdzinājumā ar topotekānu – 54,0 %, 23,6 % un 13,2 %.

Pacientu apakšgrupai, kuriem bija pret platīnu jutīga slimība, starpība bija lielāka: HR 1,432 (95 % TI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Dzīvildzes rādītāji, lietojot Caelyx pegylated liposomal, 1., 2. un 3. gadā attiecīgi bija 74,1 %, 51,2 % un 28,4 % salīdzinājumā ar topotekānu – 66,2 %, 31,0 % un 17,5 %.

Pacientu apakšgrupai, kurai platīna preparātu terapija bija neefektīva, ārstēšana bija līdzīga: HR 1,069 (95 % TI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Dzīvildzes rādītāji, lietojot Caelyx pegylated liposomal, 1., 2. un 3. gadā attiecīgi bija 41,5 %, 21,1 % un 13,8 % salīdzinājumā ar topotekānu – 43,2 %, 17,2 % un 9,5 %.

Nejausinātā, paralēlu grupu, atklātā, daudzcentru III fāzes pētījumā, kurā Caelyx pegylated liposomal kopā ar bortezomibu kombinētās terapijas drošums un efektivitāte tika salīdzināta ar bortezomiba monoterapiju, ārstējot pacientus ar multiplo mielomu, kuri bija saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju un kuriem nenovēroja slimības progresēšanu, saņemot antraciklīnus saturošu terapiju, piedalījās 646 patienti. Pacienti, kurus ārstēja ar Caelyx pegylated liposomal kopā ar bortezomibu kombinētā terapijā, bija ievērojami labāki rezultāti attiecībā uz terapijas primāro mērķa kritēriju, proti, laiku līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to progression*), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar bortezomiba monoterapiju; par to liecināja riska samazināšanās (RS) par 35 % (95 % TI; 21–47 %), $p < 0,0001$, pamatojoties uz 407 TTP gadījumiem. TTP mediāna pacientiem, kuri saņēma bortezomiba monoterapiju, bija 6,9 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma Caelyx pegylated liposomal kopā ar bortezomibu kombinētā terapijā — 8,9 mēneši. Protokolā noteiktā starpposma analīze (pamatojoties uz 249 TPP gadījumiem) bija par iemeslu priekšlaicīgai pētījuma pārtraukšanai efektivitātes dēļ. Starpposma analīzes rezultāti liecināja par TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI; 29–57 %), $p < 0,0001$. TTP mediāna pacientiem, kuri saņēma bortezomiba monoterapiju bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma Caelyx pegylated liposomal kopā ar bortezomibu kombinētā terapijā — 9,3 mēneši. Neraugoties uz to, ka šie rezultāti nav rūpīgi apsvērti, tie bija pamatā protokolā noteiktajai galīgajai analīzei. Pēc 8,6 gadiem (mediāna) ilgiem novērojumiem veiktās kopējās dzīvildzes (OS) galīgās analīzes rezultāti neuzrādīja nozīmīgas OS atšķirības abās terapijas grupās. Bortezomiba monoterapiju saņēmušajiem pacientiem un Caelyx pegylated liposomal un bortezomiba kombināciju

saņēmušajiem pacientiem OS mediāna bija attiecīgi 30,8 mēneši (95 % TI 25,2–36,5) un 33,0 mēneši (95 % TI 28,9–37,1 mēnesis).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Caelyx pegylated liposomal ir ilgstoši cirkulējoša pegilēta liposomu doksorubicīna hidrohlorīda zāļu forma. Pegilētu liposomu virsmai ir pievienoti hidrofiliska polimēra metoksipolietilēnglikola (MPEG) segmenti. Šīs lineārās MPEG grupas stiepjas no liposomu virsmas, veidojot aizsargapvalku, kas mazina mijiedarbību starp lipīdu divslāņu membrānu un plazmas sastāvdaļām. Tas ļauj Caelyx pegylated liposomal liposomām ilgāk cirkulēt asinsritē. Pegilētās liposomas ir pietiekami mazas (vidējais diametrs aptuveni 100 nm), lai neskartas izkļūtu caur patoloģiskiem audzēju apgādājošiem asinsvadiem (ekstravazācija). Pierādījumi pegilētu liposomu izkļūšanai no asinsvadiem un to nokļūšanai un uzkrāšanai audzējos ir iegūti pelēm ar C-26 resnās zarnas karcinomu un transgēniskām pelēm ar KS līdzīgiem bojājumiem. Pegilētām liposomām ir arī zemas caurlaidības lipīdu matrice un iekšējā ūdens bufersistēma, kas kombinācijā nodrošina doksorubicīna hidrohlorīda iekapsulēšanu liposomās visu laiku, kamēr tās atradās asinsritē.

Caelyx pegylated liposomal plazmas farmakokinētika cilvēkiem būtiski atšķiras no farmakokinētikas, kas aprakstīta literatūrā standarta doksorubicīna hidrohlorīda preparātiem. Mazas Caelyx pegylated liposomal devas (10 – 20 mg/m²) farmakokinētika bija lineāra. Caelyx pegylated liposomal farmakokinētika 10 – 60 mg/m² devas robežās nebija lineāra. Standarta doksorubicīna hidrohlorīdam piemīt plaša izplatība audos (izkliedes tilpums: 700 – 1 100 l/m²) un ātrs eliminācijas klīrenss (24 – 73 l/h/m²). Turpretim Caelyx pegylated liposomal farmakokinētiskās īpašības liecina, ka Caelyx pegylated liposomal ir saistīts galvenokārt ar asinsvadu šķidruma tilpumu un ka doksorubicīna klīrenss no asinīm ir atkarīgs no liposomālā nesēja. Doksorubicīns kļūst pieejams pēc tam, kad liposomas ir izkļuvušas no asinsvadiem un nokļuvušas audu telpā.

Līdzvērtīgās devās Caelyx pegylated liposomal, kas ir galvenokārt pegilēts liposomu doksorubicīna hidrohlorīds (satur 90 – 95 % noteiktā doksorubicīna), koncentrācija plazmā un AUC ir būtiski augstāks nekā tiek sasniegts, lietojot standarta doksorubicīna hidrohlorīda preparātus.

Caelyx pegylated liposomal nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Populācijas farmakokinētika

Caelyx pegylated liposomal farmakokinētiku vērtēja 120 pacientiem no 10 dažādiem klīniskiem pētījumiem, izmantojot populācijas farmakokinētikas pieeju. Caelyx pegylated liposomal farmakokinētiku 10 – 60 mg/m² devas robežās vislabāk raksturoja divu telpu nelineārs modelis ar 0. kārtas ievadi un *Michaelis-Menten* eliminācija. Caelyx pegylated liposomal vidējais iekšējais klīrenss bija 0,030 l/h/m² (0,008 – 0,152 l/h/m²) un vidējais centrālais izkliedes tilpums – 1,93 l/m² (0,96 – 3,85 l/m²), kas aptuveni atbilst plazmas tilpumam. Šķietamais pusperiods bija 24 – 231 h, vidēji 73,9 h.

Pacientes ar krūts vēzi

Caelyx pegylated liposomal farmakokinētika, kas noteikta 18 pacientēm ar krūts karcinomu, bija līdzīga farmakokinētikai, kas noteikta lielākai 120 pacientu grupai ar dažāda veida vēzi. Vidējais iekšējais klīrenss bija 0,016 l/h/m² (0,008 – 0,027 l/h/m²), vidējais centrālais izkliedes tilpums bija 1,46 l/m² (1,10 – 1,64 l/m²). Vidējais šķietamais pusperiods bija 71,5 h (45,2 – 98,5 h).

Pacientes ar olnīcu vēzi

Caelyx pegylated liposomal farmakokinētika, kas noteikta 11 pacientēm ar olnīcu karcinomu, bija līdzīga farmakokinētikai, kas noteikta lielākai 120 pacientu grupai ar dažāda veida vēzi. Vidējais iekšējais klīrenss bija 0,021 l/h/m² (0,009 – 0,041 l/h/m²), vidējais centrālais izkliedes tilpums bija 1,95 l/m² (1,67 – 2,40 l/m²). Vidējais šķietamais pusperiods bija 75,0 h (36,1 – 125 h).

Ar AIDS saistītas KS pacienti

Caelyx pegylated liposomal plazmas farmakokinētiku vērtēja 23 pacientiem ar KS, kas saņēma vienreizēju 20 mg/m² devu 30 min infūzijas veidā. Caelyx pegylated liposomal farmakokinētiskie

rādītāji (atspoguļo galvenokārt pegilētu liposomu doksorubicīna hidrohlorīdu un zemu neiekapsulēta doksorubicīna hidrohlorīda līmeni), kas novēroti pēc 20 mg/m² devas lietošanas, parādīti 6. tabulā.

6. tabula. Farmakokinētiskie rādītāji ar Caelyx pegylated liposomal ārstētiem pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS

	Vidēji ± standarta kļūda
Raksturlielums	20 mg/m ² (n = 23)
Maksimālā koncentrācija plazmā* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmas klīrenss (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Izkliedes tilpums (l/m ²)	2,72 ± 0,120
<u>LZL</u> (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ pusperiods (h)	5,2 ± 1,4
λ ₂ pusperiods(h)	55,0 ± 4,8

* noteikts 30 minūšu infūzijas beigās.

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu pētījumos, kas veikti ar dzīvniekiem, Caelyx pegylated liposomal toksiskās īpašības ir ļoti līdzīgas tām, kādas novērotas cilvēkiem, kas saņem ilgstošas standarta doksorubicīna hidrohlorīda infūzijas. Lietojot Caelyx pegylated liposomal, doksorubicīna hidrohlorīda iekapsulēšana pegilētās liposomās izraisa šādas dažāda stipruma reakcijas.

Toksiska ietekme uz sirdi

Pētījumos ar trušiem pierādīts, ka Caelyx pegylated liposomal toksiskā ietekme uz sirdi ir mazāka nekā tradicionāliem doksorubicīna hidrohlorīda preparātiem.

Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumos, kas veikti pēc atkārtotas Caelyx pegylated liposomal lietošanas žurkām un suņiem, lietojot klīniski atbilstošas devas, novēroja nopietnu ādas iekaisumu un čūlu veidošanos. Pētījumā ar suņiem šo bojājumu rašanos un smagumu mazināja, samazinot devu vai pagarinot starplaiku starp devu ievadīšanu. Līdzīgi ādas bojājumi, kas aprakstīti kā palmāri-plantāra eritrodizestēzija, novēroti arī pacientiem pēc ilgstošas intravenozas infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Anafilaktoīda atbildes reakcija

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem pēc pegilētu liposomu (placebo) lietošanas novēroja akūtu atbildes reakciju ar hipotensiju, gļotādu bālumu, siekalošanos, vemšanu, paaugstinātas aktivitātes periodiem, kam sekoja samazināta aktivitāte un letarģija. Līdzīgu, bet vājāku atbildes reakciju novēroja arī ar Caelyx pegylated liposomal un standarta doksorubicīnu ārstētiem suņiem.

Hipotensīvās reakcijas stiprumu mazināja, iepriekš veicot ārstēšanu ar prethistamīna līdzekļiem. Tomēr atbildes reakcija nebija dzīvībai bīstama, un suņi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ātri atveseļojās.

Vietējā toksicitāte

Zemādas panesamības pētījumi liecina, ka Caelyx pegylated liposomal, pretēji standarta doksorubicīna hidrohlorīdam, pēc iespējamās ekstravazācijas izraisa vājāku vietēju kairinājumu vai audu bojājumu.

Mutagēnēze un kancerogēnēze

Kaut gan nav veikti pētījumi ar Caelyx pegylated liposomal, doksorubicīna hidrohlorīds, kas ir Caelyx pegylated liposomal farmakoloģiski aktīvā sastāvdaļa, ir mutagēns un kancerogēns. Pegilētas placebo liposomas nav ne mutagēnas, ne genotoksiskas.

Toksiska ietekme uz vairošanos

Pēc vienreizējas 36 mg/kg devas ievadīšanas pelēm Caelyx pegylated liposomal izraisīja vieglu vai vidēji izteiktu olnīcu un sēklinieku atrofiju. Pēc atkārtotas ≥ 0,25 mg/kg dienas devas ievades žurkām

konstatēja samazinātu sēklinieku masu un hipospermiju, suņiem pēc atkārtotas 1 mg/kg dienas devas ievades konstatēja difūzu sēklas kanāliņu deģenerāciju un stipru spermatogēnēzes pavājināšanos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nefrotoksicitāte

Pētījumā pierādīts, ka Caelyx pegylated liposomal viena intravenoza deva, kas divas reizes pārsniedz klīnisko devu, toksiski iedarbojas uz nierēm pērtiķiem. Toksiska iedarbība uz nierēm novērota, lietojot pat mazākas atsevišķas doksorubicīna HCl devas žurkām un trušiem. Tā kā Caelyx pegylated liposomal pēcreģistrācijas drošuma datu bāzes novērtēšana pacientiem neliecina par nozīmīgu Caelyx pegylated liposomal nefrotoksicitāti, šie rezultāti pērtiķiem var būt nenožīmīgi, novērtējot risku pacientam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilēn)-40 nātrija sāls (MPEG-DSPE)

pilnīgi hidroģenēts sojas fosfatidilholīns (HSFH)

holesterols

amonija sulfāts

saharoze

histidīns

ūdens injekcijām

sālsskābe (pH pielāgošanai)

nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc atšķaidīšanas:

- ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 h temperatūrā 2°C – 8°C;
- no mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 h temperatūrā 2°C – 8°C;
- daļēji izlietoti flakoni ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. tipa stikla flakoni, katrs ar silikonizētu pelēku brombutilgumijas aizbāzni, alumīnija vāciņu, tilpums 10 ml (20 mg) vai 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal ir pieejams atsevišķā iepakojumā vai iepakojumā pa 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nelietojiet materiālu, ja tajā redzamas nogulsnes vai kādas daļiņas.

Ar Caelyx pegylated liposomal dispersiju jārīkojas uzmanīgi. Jālieto cimdi. Ja Caelyx pegylated liposomal nokļūst uz ādas vai gļotādām, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet to ar ziepēm un ūdeni. Caelyx pegylated liposomal jāsaģatavo lietošanai un jāiznīcina tāpat kā citi pretvēža līdzekļi, atbilstoši vietējām prasībām.

Nosakiet lietojamo Caelyx pegylated liposomal devu (ņemot vērā ieteikto devu un pacienta ķermeņa virsmas laukumu). Ievelciet sterilā šļircē nepieciešamo Caelyx pegylated liposomal daudzumu. Stingri jāievēro aseptikas tehnika, jo Caelyx pegylated liposomal nesatur konservantus vai bakteriostatiskas vielas. Atbilstošā Caelyx pegylated liposomal deva pirms lietošanas jāatšķaida ar 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīdumu infūzijai. Devai < 90 mg Caelyx pegylated liposomal jāatšķaida ar 250 ml un ≥ 90 mg devai Caelyx pegylated liposomal jāatšķaida ar 500 ml šķīduma. Šādu daudzumu var ievadīt infūzijas veidā 60 vai 90 min laikā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Cita šķīdinātāja, izņemot 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijai, lietošana vai bakteriostatiska līdzekļa, piemēram, benzilspirta, klātbūtne var izraisīt Caelyx pegylated liposomal nogulsņēšanos.

Caelyx pegylated liposomal infūziju sistēmu ieteicams pievienot 5 % (50 mg/ml) glikozes intravenozas infūzijas sistēmas sānu atzaram. Infūziju var veikt perifērā vēnā. Nelietot sistēmas ar filtriem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1996. gada 21. jūnijs.
Pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Beļģija.

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KASTĪTE 20 mg/10 ml – 1 flakons
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KASTĪTE 20 mg/10 ml – 10 flakoni

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
doxorubicini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml Caelyx pegylated liposomal satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilēn)-40 nātrija sāls, pilnīgi hidrogenēts sojas fosfatidilholīns, holesterols, amonija sulfāts, saharoze, histidīns, ūdens injekcijām, sālskābe, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons
10 flakoni
20 mg/10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Citotoksisks līdzeklis

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/011/001 (1 flakons)
EU/1/96/011/002 (10 flakoni)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KASTĪTE 50 mg/25 ml – 1 flakons
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KASTĪTE 50 mg/25 ml – 10 flakoni

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
doxorubicini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml Caelyx pegylated liposomal satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilēn)-40 nātrija sāls, pilnīgi hidrogenēts sojas fosfatidilholīns, holesterols, amonija sulfāts, saharoze, histidīns, ūdens injekcijām, sālskābe, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons
10 flakoni
50 mg/25 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Citotoksisks līdzeklis

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/011/003 (1 flakons)
EU/1/96/011/004 (10 flakoni)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIĶETE 20 mg/10 ml
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterils koncentrāts
doxorubicini hydrochloridum

i.v. pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

20 mg/10 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIĶETE 50 mg/25 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterils koncentrāts
doxorubicini hydrochloridum

i.v. pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/25 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai doksorubicīna hidrohlorīds (*doxorubicini hydrochloridum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Caelyx pegylated liposomal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Caelyx pegylated liposomal lietošanas
3. Kā lietot Caelyx pegylated liposomal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Caelyx pegylated liposomal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Caelyx pegylated liposomal un kādam nolūkam to lieto

Caelyx pegylated liposomal ir pretaudzēju līdzeklis.

Caelyx pegylated liposomal lieto krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām ir sirdsdarbības traucējumu risks. Caelyx pegylated liposomal lieto arī olnīcu vēža ārstēšanai. To lieto, lai iznīcinātu vēža šūnas, samazinātu audzēju, aizkavētu audzēja augšanu un pagarinātu dzīvildzi.

Kombinācijā ar citām zālēm, proti, bortezomibu, Caelyx pegylated liposomal izmanto arī multiplās mielomas (asins vēža) ārstēšanā pacientiem, kas saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju.

Caelyx pegylated liposomal lieto arī Kapoši sarkomas mazināšanai, tostarp, lai padarītu to plakanāku, gaišāku un pat samazinātu audzēju. Var mazināties vai izzust arī citi Kapoši sarkomas simptomi, piemēram, pietūkums ap audzēju.

Caelyx pegylated liposomal satur zāles, kas var ietekmēt šūnas, selektīvi iznīcinot vēža šūnas. Caelyx pegylated liposomal sastāvā esošais doksorubicīna hidrohlorīds ir ieslēgts sīkās lodītēs, kuras sauc par pegilētām liposomām, kas palīdz nogādāt zāles no asinsrites vēža audos nevis veselās, normālos audos.

2. Kas Jums jāzina pirms Caelyx pegylated liposomal lietošanas

Nelietojiet Caelyx pegylated liposomal šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret doksorubicīna hidrohlorīdu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta savam ārstam par visu turpmāk minēto:

- ja Jums ārstē sirds vai aknu slimību;
- ja Jums ir cukura diabēts, jo Caelyx pegylated liposomal satur cukuru, kura dēļ var būt nepieciešams pielāgot cukura diabēta ārstēšanu;
- ja Jums ir Kapoši sarkoma un izoperēta liesa;
- ja mutē novērojat čūlas, krāsas pārmaiņas vai jebkādu diskomfortu.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS) ir novērota pacientiem, kuri saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu, tostarp novēroti letāli gadījumi. Intersticiālas plaušu slimības (IPS) simptomi ir klepus un elpas trūkums, dažreiz ar drudzi, un šos simptomus neizraisa fiziskās aktivitātes. Ja Jums ir radušies simptomi, kas varētu liecināt par intersticiālu plaušu slimību, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Bērni un pusaudži

Caelyx pegylated liposomal nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un Caelyx pegylated liposomal

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes;
- par visiem citiem vēža ārstēšanas līdzekļiem, ko Jūs lietojat vai esat lietojis, jo īpaša uzmanība nepieciešama gadījumā, ja tiek veikta ārstēšana, kas mazina balto asins ķermenīšu skaitu, jo tas var izraisīt arī turpmāku balto asins ķermenīšu skaita samazināšanos. Ja Jūs neesat pārliecināts par to, kādu ārstēšanu Jūs esat saņēmis, vai par slimībām, ko esat pārcietis, konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Tā kā Caelyx pegylated liposomal aktīvā sastāvdaļa doksorubicīna hidrohlorīds var izraisīt iedzimtus defektus, ir svarīgi informēt ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums ir grūtniecība.

Caelyx pegylated liposomal lietošanas laikā un astoņus mēnešus pēc ārstēšanas ar Caelyx pegylated liposomal pārtraukšanas sievietēm jāizvairās no grūtniecības iestāšanās un jālieto kontracepcijas līdzekļi.

Vīriešiem Caelyx pagylated liposomal lietošanas laikā un sešus mēnešus pēc Caelyx pagylated liposomal lietošanas pārtraukšanas jālieto kontracepcijas līdzekļi, lai partnerei neiestātos grūtniecība. Tā kā doksorubicīna hidrohlorīds var kaitēt zīdaiņim, sievietēm jāpārtrauc barot bērnu ar krūti pirms ārstēšanas ar Caelyx pegylated liposomal uzsākšanas. Veselības aprūpes speciālisti iesaka ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no HIV pārnesšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja jūtaties noguris vai iegains ārstēšanas dēļ ar Caelyx pegylated liposomal.

Caelyx pegylated liposomal satur sojas eļļu un nātriju

Caelyx pegylated liposomal satur sojas eļļu. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

Caelyx pegylated liposomal satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal ir unikāla zāļu forma. To nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Cik daudz Caelyx pegylated liposomal tiks ievadīts

Ja Jums tiek ārstēts krūts vai olnīcu vēzis, Caelyx pegylated liposomal tiks lietots 50 mg devā uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma (ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu un augumu). Devu ievada atkārtoti ik pēc 4 nedēļām, kamēr slimības progresēšana tiks apturēta un kamēr Jums būs laba ārstēšanas panesamība.

Ja Jums tiek ārstēta multiplā mieloma un Jūs jau esat saņēmis vismaz 1 iepriekšēju terapiju, Caelyx pegylated liposomal lietos devā 30 mg uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma (ņemot vērā Jūsu auguma garumu un ķermeņa masu), ievadot 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā bortezomiba 3 nedēļu ārstēšanas cikla 4. dienā tūlīt pēc bortezomiba infūzijas. Zāles turpina lietot, kamēr vien Jums vērojama apmierinoša atbildes reakcija un Jūs panesat ārstēšanu.

Ja Jums tiek ārstēta Kapoši sarkoma, Caelyx pegylated liposomal tiks lietots 20 mg devā uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma (ņemot vērā jūsu ķermeņa masu un augumu). Devu ievada atkārtoti ik pēc 2 līdz 3 nedēļām 2 – 3 mēnešus, pēc tam tik bieži, cik nepieciešams stāvokļa uzlabošanās uzturēšanai.

Kā Caelyx pegylated liposomal ievada

Ārsts Jums Caelyx pegylated liposomal ievadīs intravenozas pilienu injekcijas (infūzijas) veidā. Atkarībā no devas un indikācijas šī infūzija var ilgt no 30 minūtēm līdz vairāk nekā vienai stundai (t. i., 90 minūtēm).

Ja esat lietojis Caelyx pegylated liposomal vairāk nekā noteikts

Akūta pārdozēšana pastiprina blakusparādības, piemēram, čūlas mutes dobumā, vai mazina balto asinsķermenīšu un trombocītu skaitu. Ārstēšana ietvers antibiotiku lietošanu, trombocītu pārliešanu, balto asinsķermenīšu veidošanos stimulējošu faktoru lietošanu un simptomātisku mutes dobuma čūlu ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Caelyx pegylated liposomal infūzijas laikā var rasties šādas reakcijas:

- smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska; apgrūtināta rīšana vai elpošana; niezoši izsitumi (nātrene);
- plaušu elpceļu iekaisums un sašaurināšanās, kas izraisa klepu, sēkšanu un elpas trūkumu (astma);
- pietvīkums, svīšana, drebuļi vai drudzis;
- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī;
- muguras sāpes;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- ātra sirdsdarbība;
- krampji (to lēkmes).

Ir iespējama injekcijas šķidrums noplūde no vēnas zemādas audos. Ja infūzija rada dedzināšanu vai sāpes Caelyx pegylated liposomal devas ievadīšanas laikā, nekavējoties informējiet ārstu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no tālākminētajām nopietnajām blakusparādībām:

- drudzis, noguruma sajūta vai hematomu vai asiņošanas pazīmes (ļoti bieži);
- apsarkums, tūska, ādas lobīšanās vai jutīgums, galvenokārt uz plaukstām un pēdām (“plaukstu-pēdu” sindroms). Šīs reakcijas ir novērotas ļoti bieži, un dažkārt tās ir bijušas smagas. Smagos gadījumos šīs reakcijas var traucēt darīt dažus ikdienas darbus, un līdz to pilnīgai izzušanai var paiet 4 nedēļas vai pat ilgāks laiks. Ārsts var vēlēties atlikt nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanu un (vai) samazināt zāļu devu (skatīt turpmāk “Stratēģija plaukstu-pēdu sindroma profilaksei un ārstēšanai”);
- čūlas mutē, stipra caureja, vemšana vai slikta dūša (ļoti bieži);
- infekcijas (bieži), tai skaitā plaušu infekcijas (pneimonijs) vai infekcijas, kas var ietekmēt redzi;
- elpas trūkums (bieži);
- stipras sāpes vēderā (bieži);

- izteikts vājums (bieži);
- smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska; apgrūtināta rīšana vai elpošana; niezoši izsitumi jeb nātrene (retāk);
- sirds apstāšanās; sirds mazspēja, kad sirds ķermenī nespēj pārsūknēt pietiekami daudz asiņu, un tas savukārt var izraisīt elpas trūkumu un kāju tūsku (retāk);
- trombs, kas pārvietojas uz plaušām un izraisa sāpes krūtīs un elpas trūkumu (retāk);
- kāju mīksto audu pietūkums, sasilšana vai jutīgums, dažreiz ar sāpēm, kas pastiprinās stāvēt vai staigājot (reti);
- ļoti izteikti vai dzīvībai bīstami izsitumi ar pūšļu veidošanos un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (Stīvensa-Džonsona sindroms) vai lielākā ķermeņa daļā (toksiska epidermas nekrolīze) (reti).

Citas blakusparādības

Infūziju starplaikos var rasties šādas reakcijas.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- leukocītu skaita samazināšanās, kas var palielināt infekciju iespējamību. Retos gadījumos maza leukocītu skaita dēļ ir iespējama smaga infekcija. Anēmija (eritrocītu skaita samazināšanās) var izraisīt noguruma sajūtu, bet trombocītu skaita samazināšanās asinīs var palielināt asiņošanas risku. Tā kā ir iespējamas asiņu šūnu pārmaiņas, Jums ir nepieciešamas regulāras asins analīzes;
- samazināta ēstgriba;
- aizcietējums;
- ādas izsitumi, tai skaitā apsārtums, alerģiski ādas izsitumi, sarkani vai piepacelti ādas izsitumi;
- matu izkrišana;
- sāpes, tai skaitā muskuļu un krūškurvja muskulatūras, locītavu, roku vai kāju sāpes;
- ļoti izteikta noguruma sajūta.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem):

- infekcijas, tai skaitā smaga infekcija visā organismā (sepsē), plaušu infekcijas, *herpes zoster* vīrusa infekcijas (jostas roze), noteikta veida bakteriāla infekcija (*Mycobacterium avium* kompleksa izraisīta infekcija), urīnceļu infekcija, sēnīšu infekcijas (tai skaitā piena sēnīte vai mutes piena sēnīte), matu saknīšu infekcija, rīkles infekcija vai kairinājums, deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (saaukstēšanās);
- mazs neitrofilo leukocītu skaits asinīs un drudzis;
- ļoti izteikta ķermeņa un muskuļu masas samazināšanās, nepietiekams ūdens daudzums organismā (dehidratācija), zems kālija, nātrijs vai kalcija līmenis asinīs;
- apjukuma sajūta, trauksmes sajūta, depresija, miega traucējumi;
- nervu bojājumi, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu, sāpes vai sāpju sajūtas izzušanu, nervu sāpes, neparastas sajūtas ādā (piemēram, tirpšanas vai durstīšanas sajūta), sajūtu vai jutīguma vājināšanās, īpaši ādā;
- garšas sajūtas pārmaiņas, galvassāpes, ļoti izteikta miegainības sajūta kopā ar nespēku, reibonis;
- acu iekaisums (konjunktivīts);
- ātra sirdsdarbība;
- augsts vai zems asinsspiediens, pietvīkums;
- elpas trūkums, ko var izraisīt fiziska slodze, deguna asiņošana, klepus;
- kuņģa vai barības vada gļotādas iekaisums, čūlas mutē, gremošanas traucējumi, apgrūtināta rīšana, sāpes mutē, sausa mute;
- ādas bojājumi, tai skaitā ādas zvīņošanās vai sausums, ādas apsārtums, pūšļi vai čūlas uz ādas, nieze, tumši pigmentācijas plankumi;
- pārmērīga svīšana;
- muskuļu spazmas vai sāpes;
- sāpes, tai skaitā muskuļu, kaulu vai muguras sāpes;
- sāpes urinējot;
- alerģiska reakcija uz zāļu infūziju, gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, ķermeņa dobumu un kanālu, piemēram, deguna, mutes vai trahejas, gļotādu iekaisums, vājuma sajūta, slikta vispārējā pašsajūta, organismā uzkrātā šķidruma izraisīta tūska, plaukstu, potīšu vai pēdu tūska;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Ja izmanto Caelyx pegylated liposomal monoterapiju, dažu minēto blakusparādību rašanās ir mazāk iespējama, vai arī dažas var nerasties vispār.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem):

- herpes simplex vīrusa infekcijas (aukstumpumpas vai dzimumorgānu herpes), sēnīšu infekcija;
- mazs visu asins šūnu skaits, palielināts trombocītu (šūnu, kas palīdz sarecēt asinīm) skaits;
- alerģiska reakcija;
- augsts kālija līmenis asinīs, zems magnija līmenis asinīs;
- nervu bojājums, kas ietekmē vairāk nekā vienu ķermeņa apvidu;
- krampji (to lēkmes), ģībonis;
- nepatīkama vai sāpju sajūta, īpaši pieskaroties, miegainības sajūta;
- redzes miglošanās, acu asarošana;
- strauja un neritmiska sirdsdarbība (sirdsklauves), sirds muskuļa slimība, sirds bojājums;
- audu bojājums (nekroze) injekcijas vietā, vēnu iekaisums, kas izraisa pietūkumu un sāpes, reiboņa sajūta pēc piecelšanās sēdus vai stāvus;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- flatulence, smaganu iekaisums (gingivīts);
- ādas bojājumi vai izsitumi, arī ādas zvīņošanās vai lobīšanās, alerģiski ādas izsitumi, čūlas vai nātrene uz ādas, ādas krāsas pārmaiņas, ādas dabiskās krāsas (pigmentācijas) pārmaiņas, zemādas asiņošanas izraisīti sīki sarkani vai purpurkrāsas punktiņi ādā, nagu patoloģijas, akne;
- muskuļu vājums;
- sāpes krūšu dziedzeros;
- kairinājums vai sāpes injekcijas vietā;
- sejas tūska, augsta ķermeņa temperatūra;
- simptomu (piemēram, iekaisuma, apsārtuma vai sāpju) atjaunošanās iepriekš apstarotajā vai ar ķīmijterapijas līdzekļa intravenozo injekciju bojātajā ķermeņa daļā.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 cilvēkiem):

- infekcija cilvēkiem ar vāju imūnsistēmu;
- mazs kaulu smadzeņu saražoto asins šūnu skaits;
- tīklenes iekaisums, kas var izraisīt redzes pārmaiņas vai aklumu;
- patoloģisks sirds ritms, patoloģisks sirdsdarbības pieraksts EKG (elektrokardiogrammā), iespējams, kopā ar lēnu sirdsdarbību, sirds patoloģija, kas ietekmē sirds darbību un ritmu, zilgana ādas un gļotādu krāsa, kas skaidrojams ar mazu skābekļa daudzumu asinīs;
- asinsvadu paplašināšanās;
- spiediena sajūta rīklē;
- mēles čūlas un tūska, lūpu čūlas;
- ādas izsitumi kopā ar šķidruma pilniem pūšļiem;
- maksts infekcija, sēklinieku maisīņa apsārtums;
- ķermeņa dobumu un kanālu, piemēram, deguna, mutes vai trahejas, gļotādu patoloģijas;
- patoloģiski aknu asins analīžu rezultāti, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- asins vēzis, kas strauji attīstās un ietekmē asins šūnas (akūta mieloleikoze), kaulu smadzeņu slimība, kas ietekmē asins šūnas (mielodisplastiskais sindroms), mutes vai lūpu vēzis;
- klepošana un elpas trūkums, iespējams, kopā ar drudzi; un šos simptomus neizraisa fiziskās aktivitātes (intersticiāla plaušu slimība);
- ļoti mazu asinsvadu nosprostošanās nierēs (nieru ierobežota trombotiskā mikroangiopātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

Stratēģija plaukstu-pēdu sindroma profilaksei un ārstēšanai:

- ja iespējams, mērcējiet plaukstu un/vai pēdas auksta ūdens bļodā (piemēram, skatoties televizoru, lasot vai klausoties radio);
- plaukstu un pēdas nedrīkst būt nosegtas (nevalkāji cimdus, zeķes u.c.);
- uzturieties vēsās vietās;
- karstā laikā ejiet vēsā vannā;
- izvairieties no enerģiskām nodarbēm, kas var radīt pēdu traumu (piemēram, skriešanas);
- izvairieties no ādas pakļaušanas ļoti karsta ūdens iedarbībai (piemēram, dzakuzi vannā, saunā);
- izvairieties no ciešu apavu vai augstpapēžu kurpju valkāšanas.

Piridoksīns (B₆ vitamīns):

- B₆ vitamīns ir nopērkams bez receptes.
- Lietojiet 50 – 150 mg dienā, līdzko parādās pirmās apsārtuma pazīmes vai tirpšana.

5. Kā uzglabāt Caelyx pegylated liposomal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas:

ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C. Daļēji izlietoti flakoni ir jāiznīcina.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās satur nogulsnes vai citas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Caelyx pegylated liposomal satur

- Aktīvā viela ir doksorubicīna hidrohlorīds. Viens ml Caelyx pegylated liposomal satur 2 mg pegilētu liposomu doksorubicīna hidrohlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir α-(2-[1,2-distearoil-sn-glicerol(3)-fosfoksi]etilkarbamoil)-ω-metoksipoli(oksietilēn)-40 nātrija sāls (MPEG-DSPE), pilnīgi hidrogenēts sojas fosfatidilholīns (HSPC), holesterols, amonija sulfāts, saharoze, histidīns, ūdens injekcijām, sālskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai). Skatīt 2. punktu.

Caelyx pegylated liposomal koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai: 10 ml (20 mg) vai 25 ml (50 mg) flakonā.

Caelyx pegylated liposomal ārējais izskats un iepakojums

Caelyx pegylated liposomal ir sterils, caurspīdīgs un sarkans. Caelyx pegylated liposomal ir pieejams stikla flakonā atsevišķā iepakojumā vai iepakojumā pa 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht,

Nīderlande

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.,
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

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 (0) 20 78 81 15

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

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

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) 20 78 81 15

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 2026. gada aprīlis

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ar Caelyx pegylated liposomal dispersiju jārikojas uzmanīgi. Jālieto cimdi. Ja Caelyx pegylated liposomal nokļūst uz ādas vai gļotādām, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet to ar ziepēm un ūdeni. Caelyx pegylated liposomal jāsaņemas lietošanai un jāiznīcina tāpat kā citi pretvēža līdzekļi.

Lai mazinātu infūzijas reakciju risku, sākumdeva jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 1 mg/min. Ja infūzijas reakcija netiek novērota, turpmāk Caelyx pegylated liposomal infūzijas var ievadīt 60 min laikā.

Ja pacientam rodas agrīnas infūzijas reakcijas pazīmes vai simptomi, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāveic atbilstoša premedikācija (prethistamīna līdzekļi un/vai īsas darbības kortikosteroīds), un infūzija jāatsāk ar mazāku ātrumu.

Caelyx pegylated liposomal infūziju sistēmu ieteicams pievienot 5 % (50 mg/ml) glikozes intravenozas infūzijas sistēmas sānu atzaram. Infūziju var veikt perifērā vēnā. Nelietot sistēmas ar filtriem.