|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Caelyx pegylated liposomal, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/PSUSA/00001172/202211) qed jiġu immarkati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Caelyx pegylated liposomal |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

1 ml ta’ Caelyx pegylated liposomal fih 2 mg doxorubicin hydrochloride b'formulazzjoni ta' liposoma pegilata.

Caelyx pegylated liposomal huwa doxorubicin hydrochloride enkapsulat f'liposomi li għandhom methoxypolyethylene glycol marbut fil-wiċċ tagħhom (methoxypolyethylene glycol, MPEG). Dan il-proċess huwa magħruf bħala pegilazzjoni u jħares il-liposomi milli jinqabdu mis-sistema ta' fagoċiti mononukleari (mononuclear phagocyte system, MPS) u dan iżid fil-ħin ta' ċirkolazzjoni fid-demm.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Fih soy phosphatidylcholine (mill-fażola soja) kompletament idroġenat – ara sezzjoni 4.3

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Id-dispersjoni hija sterili, jgħaddi d-dawl minnha u ta’ kulur aħmar.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Caelyx pegylated liposomal huwa indikat għal:

* Monoterapija għal pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku, meta jkun hemm riskju kardijaku akbar.
* Trattament għall-kanċer avvanzat tal-ovarji f'nisa li jkunu fallew l-kura preferita bi programm ta’ kura kemoterapewtika bbażata fuq il-platinum.
* Flimkien ma’ bortezomib għat-trattament ta’ majeloma multipla progressiva f’pazjenti li rcievew mill-anqas terapija waħda qabel u li diġà kellhom trapjant jew ma jistax ikollhom trapjant tal‑mudullun.
* Trattament ta' sarkoma ta' Kaposi (Kaposi’s sarcoma, KS) relatata mal-AIDS f'pazjenti b'għadd ta’ CD4 baxx (< 200 CD4limfoċiti/mm3) u b'mard mukokutaneju jew vixxerali estensiv.

Caelyx pegylated liposomal jista' jintuża bħala l-kura kimoterapewtika preferita, jew bħala kemoterapija tal-kura tat‑tieni preferenza f'pazjenti b’AIDS-KS b'mard li baqa' jinfirex, jew f’pazjenti intolleranti għal, kimoterapija sistemika kkombinata li ngħatat qabel li fiha mill-inqas tnejn mis-sustanzi li ġejjin: alkaloid vinka, bleomycin, u doxorubicin standard (jew anthracycline ieħor).

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Caelyx pegylated liposomal għandu jingħata biss taħt superviżjoni minn onkologu kwalifikat speċjaliżżat fl-għoti ta' sustanzi ċitotossiċi.

Caelyx pegylated liposomal għandu karatteristiċi farmakokinetiċi uniċi u m'għandux jingħata bħala sostitut ta' formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Pożoloġija

*Kanċer tas-sider/Kanċer tal-ovarju*

Caelyx pegylated liposomal jingħata fil-vina b'doża ta' 50 mg/m2 darba kull 4 ġimgħat sakemm il-marda ma tibqax tipprogressa u sakemm il-pazjent jibqa' jittollera t-trattament.

*Majeloma multipla*

Caelyx pegylated liposomal jingħata b’30 mg/m2 f’jum 4 tar-reġimen ta’ 3 ġimgħat b’bortezomib bħala infużjoni ta’ siegħa mogħtija eżattament wara l-infużjoni ta’ bortezomib. Il-programm ta’ kura ta’ bortezomib jikkonsisti f’1.3 mg/m2 f’jiem 1, 4, 8, u 11 kull 3 ġimgħat. Id-doża għandha tiġi ripetuta sakemm il-pazjent ikollu rispons b’mod sodisfaċenti u jkun jiflaħ għall-kura. Jum 4 tad-dożaġġi taż‑żewġ prodotti mediċinali jista’ jkun ittardjat sa 48 siegħa hekk kif ikun meħtieġ mill-lat mediku. Id-dożi ta’ bortezomib għandhom ikunu mill-anqas 72 siegħa ‘l bogħod minn xulxin.

*KS relatata mal-AIDS*

Caelyx pegylated liposomal jingħata fil-vina b'doża ta' 20 mg/m2 kull żewġ jew tlett ġimgħat. Evita intervalli iqsar minn 10 ijiem peress li wieħed ma jistax jeskludi li jseħħ kumulu tal-prodott mediċinali u żjieda fit-tossiċità. It-trattament tal-pazjenti għal xahrejn jew tlett xhur huwa rrakkomandat biex jinkiseb rispons terapewtiku. Kompli bit-trattament kif ikun jeħtieġ biex jinżamm ir-rispons terapewtiku.

*Għall-pazjenti kollha*

Jekk il-pazjent ikollu sintomi jew sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni bikrin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8), waqqaf l-infużjoni immedjatament, agħti premedikamenti xierqa (anti-istaminiċi u/jew kortikosterojdi li jaħdmu fuq żmien qasir) u erġa' ibda t-trattament b'rata mnaqqsa.

*Linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża ta’ Caelyx pegylated liposomal*

Biex timmaniġġja każijiet avversi bħal ma hi l-*palmar-plantar erythrodysesthesia* (PPE), stomatite jew tossiċità ematoloġika, id-doża tista' titnaqqas jew tiġi ttardjata. Linji gwida għat-tibdil tad-dożaġġ ta ’Caelyx pegylated liposomal minħabba dawn l-effetti mhux mixtieqa jinstabu fit‑tabelli hawn taħt. Il-gradazzjoni ta' tossiċità f'dawn it-tabelli hija bbażata fuq il-Kriterja tat-Tossiċità tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (National Cancer Institute Komuni Toxicity Criteria, NCI-CTC).

It-tabelli għal PPE (Tabella 1) u għal stomatite (Tabella 2) jagħtu l-iskeda segwita għal tibdil fid‑doża f'provi kliniċi fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji (tibdil taċ-ċiklu ta' trattament ta' 4 ġimgħat): jekk dawn it-tossiċitajiet iseħħu f'pazjenti bil-KS relatata mal-AIDS, iċ-ċiklu ta’ 2 jew 3 ġimgħat rakkomandat jista' jinbidel b'mod simili.

It-tabella għal tossiċità ematoloġika (Tabella 3) tagħti l-iskeda segwita għal tibdil fid-doża f'provi kliniċi fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji biss. It-tibdil tad-dożaġġ għal pazjenti b'AIDS-KS huwa provdut wara t-Tabella 4.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 1. Palmar – Plantar eritrodisestesija** | | | |
|  | **Ġimgħa wara d-doża ta’ Caelyx pegylated liposomal ta' qabel** | | |
| **Grad ta' tossiċità bl-istimi kurrenti** | **Ġimgħa 4** | **Ġimgħa 5** | **Ġimgħa 6** |
| **Grad 1**  (ħmura tal-ġilda ħafifa, nefħa, jew deskwamazzjoni li ma tfixkilx l-attivitajiet ta' kuljum) | **Erġa’ agħti d-doża** **sakemm**  il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgħa oħra. | **Erġa’ agħti d-doża** **sakemm**  il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgħa oħra. | **Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura għal intervalli ta' 4 ġimgħat.** |
| **Grad 2**  (ħmura tal-ġilda, deskwamazzjoni, jew nefha li tfixkel, iżda li ma żżommx mill‑attivitajiet normali; nfafet żgħar, ulċerazzjonijiet ta' anqas minn 2 ċm fid‑dijametru) | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura għal intervalli ta' 4 ġimgħat.** |
| **Grad 3**  (infafet, ulċerazzjoni, jew nefha li tfixkel il‑mixi jew l‑attivitajiet normali ta' kuljum; ma tistax tilbes il-ħwejjeġ tas‑soltu) | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Aqta' l-pazjent mit‑trattament** |
| **Grad 4**  (proċess lokalizzat jew mifrux li jikkawża kumplikazzjonijiet infettivi jew li jwassal il-pazjent fis-sodda jew fi sptar) | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Aqta' l-pazjent mit‑trattament** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 2. Stomatite** | | | |
|  | **Ġimgħa wara d-doża ta’ Caelyx pegylated liposomal ta' qabel** | | |
| **Grad ta' tossiċità bl-istima kurrenti** | **Ġimgħa 4** | **Ġimgħa 5** | **Ġimgħa 6** |
| **Grad 1**  (ulċeri li ma jweġġgħux, ħmura tal-ġilda, jew selħa ħafifa) | **Erġa’ agħti d-doża** sakemm  il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta' grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgħa oħra | **Erġa’ agħti d-doża** sakemm  il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta’ grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgħa oħra | **Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura għal intervalli ta' 4 ġimgħat** jew aqta' l-pazjent mit‑trattament skont l‑istima tat-tabib |
| **Grad 2**  (ħmura tal-ġilda bl-uġigħ, edima, jew ulċeri, iżda tista' tiekol) | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura għal intervalli ta' 4 ġimgħat** jew aqta' l-pazjent mit‑trattament skont l‑istima tat-tabib |
| **Grad 3**  (ħmura tal-ġilda bl-uġigħ, edima, jew ulċeri, u ma tistax tiekol) | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Aqta' l-pazjent mit‑trattament** |
| **Grad 4**  (teħtieġ appoġġ parenterali jew enterali) | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Stenna Ġimgħa Oħra** | **Aqta' l-pazjent mit‑trattament** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 3.Tossiċità ematoloġika (ANC jew plejtlets) – Immaniġjar ta’ pazjenti b’kanċer tas-sider jew tal-ovarji** | | | |
| **GRAD** | **ANC** | **PLEJTLETS** | **TIBDIL** |
| **Grad 1** | 1,500 – 1,900 | 75,000 – 150,000 | Erġa' ibda t-trattament mingħajr tnaqqis tad-doża. |
| **Grad 2** | 1,000 – < 1,500 | 50,000 – < 75,000 | Stenna sakemm ANC ≥ 1,500 u plejtlets ≥ 75,000; erġa' ddoża mingħajr tnaqqis tad-doża. |
| **Grad 3** | 500 – < 1,000 | 25,000 – < 50,000 | Stenna sakemm ANC ≥ 1,500 u plejtlets ≥ 75,000; erġa' ddoża mingħajr tnaqqis tad-doża |
| **Grad 4** | < 500 | < 25,000 | Stenna sakemm ANC ≥ 1,500 u plejtlets ≥ 75,000; naqqas id-doża b'25 % jew kompli bid-doża sħiħa u appoġġ tal-fattur tat-tkabbir. |

Għall-pazjenti b’majeloma multipla kkurati b’Caelyx pegylated liposomal flimkien ma’ bortezomib li jkollhom PPE jew stomatite, id-doża ta’ Caelyx pegylated liposomal għandha tkun mibdula hekk kif spjegat f’Tabelli 1 u 2 hawn fuq rispettivament. Tabella 4 hawn taħt tipprovdi l-iskeda li tiġi segwita għal bidliet fid-dożi oħrajn fil‑prova klinika fil-kura ta’ pazjenti b’majeloma multipla li jkunu qed jirċievu terapija b’taħlita ta’ Caelyx pegylated liposomal u bortezomib. Għal informazzjoni aktar dettaljata dwar id-dożi ta’ bortezomib u aġġustamenti tad-dożaġġi, ara l-SPC ta’ bortezomib.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 4.Aġġustamenti tad-dożaġġi għal terapija kombinata b’Caelyx pegylated liposomal + Bortezomib – pazjenti b’majeloma multipla** | | |
| **Stat tal-pazjent** | **Caelyx pegylated liposomal** | **Bortezomib** |
| Deni ≥ 38○C u  ANC < 1,000/mm3 | Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel ir-4 jum; jekk wara ir-4 jum, naqqas id-doża li jmiss b’25 %. | Naqqas id-doża li jmiss b’25 %. |
| F’kwalunkwe jum tal-għotja tal-mediċina wara Jum 1 ta’ kull ċiklu:  Għadd tal-plejtlets < 25,000/mm3  Emoglobina < 8 g/dl  ANC < 500/mm3 | Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel ir-4 jum; jekk wara ir-4 jum, naqqas id-doża li jmiss b’25 % fiċ-ċikli li jmiss jekk bortezomib ikun imnaqqas minħabba tossiċità ematoloġika.\* | Tiddożax; jekk 2 dożi jew aktar ma jingħatawx f’ċiklu, naqqas id-doża b’25 % fiċ‑ċikli li jkun imiss. |
| Tossiċità mhux ematoloġika mhux relatata mal-mediċina ta’ Grad 3 jew 4 | Tiddożax sakemm jirkupra għal grad < 2 u naqqas id-doża b’25 % għad-dożi kollha sussegwenti. | Tiddożax sakemm jirkupra għal grad < 2 u naqqas id‑doża b’25 % għad-dożi kollha sussegwenti. |
| Uġigħ newropatiku jew newropatija periferali | L-ebda tibdil fid-dożaġġi. | Ara l-SKP għal bortezomib. |
| **\***għal aktar informazzjoni dwar l-aġġustamenti fid-dożi u dożaġġi ta’ bortezomib, ara l-SKP ta’ bortezomib | | |

Għal pazjenti b’AIDS-KS trattati b’Caelyx pegylated liposomal, tossiċità ematoloġika tista' tinħtieġ tnaqqis fid-doża jew waqfien jew dewmien għall-għoti tat‑terapija. Waqqaf it-trattament b’Caelyx pegylated liposomal temporanjament f'pazjenti meta l-għadd ta’ ANC ikun < 1,000/mm3 u/jew l-għadd tal-plejtlets ikun < 50,000/mm3. Il-G-CSF (jew GM-CSF) jista’ jingħata bħala terapija konkomitanti biex isostni l-għadd taċ-ċelluli fid-demm meta l-għadd tal-ANC jkun < 1,000/mm3 fiċ-ċikli sussegwenti.

*Indeboliment Epatiku*

Il-farmakokinetika ta’ Caelyx pegylated liposomal ippruvata f'numru żgħir ta' pazjenti b'livelli ta' bilirubin totali għolja ma kinitx differenti minn dik f'pazjenti b'bilirubin totali normali; madankollu sakemm ma tinkisibx aktar esperjenza, id-dożaġġ ta’ Caelyx pegylated liposomal f'pazjenti li jbatu minn funzjoni epatika indebolita għandu jitnaqqas skont l‑esperjenza miksuba mill-programmi ta' provi kliniċi tas-sider jew tal-ovarji kif ġej: fil‑bidu tat‑terapija, jekk il-bilirubin ikun bejn 1.2 - 3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'25 %. Jekk il‑bilirubin ikun > 3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'50 %. Jekk il-pazjent jittollera l-ewwel doża mingħajr żjieda ta' bilirubin fis-serum jew ta' enzimi tal-fwied, id-doża għaċ-ċiklu 2 tista' tiżdied għall‑livell ta' dożaġġ li jmiss, jiġifieri, jekk imnaqqas b'25 % għall-ewwel doża, jiżdied għad-doża sħiħa għaċ-ċiklu 2, jekk imnaqqsa b'50 % għall-ewwel doża, jiżdied sa 75 % tad-doża sħiħa għaċ-ċiklu 2. Id‑dożaġġ jista' jiżdied sad-dożaġġ sħiħ għaċ-ċikli ta' wara jekk ikun ittollerat. Caelyx pegylated liposomal jista' jingħata lil pazjenti b'metastasi fil-fwied u li għandhom żieda ta' bilirubin u enzimi tal-fwied 4 darbiet l-ogħla limitu tal‑medda normali. Qabel jingħata Caelyx pegylated liposomal, irid jitqies il-funzjoni tal-fwied billi jintużaw it‑testijiet kliniċi konvenzjonali tal-laboratorju bħalma huma ALT/AST, alkaline phosphotase u bilirubin.

*Indeboliment Renali*

Peress illi doxorubicin jiġi metabolizzat fil-fwied u jitneħħa mill-ġisem mal-bajl, m'għandux ikun meħtieġ tibdil fid-doża. Informazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni (fil-medda ta' tneħħija ta’ kreatinina ittestjata ta' 30-156 ml/min) turi li t-tneħħija ta’ Caelyx pegylated liposomal mhix affettwata mit-tħaddim tal‑kliewi. M’hemmx informazzjoni dwar pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' anqas minn 30 ml/min.

*Pazjenti b’AIDS-KS minħabba li tkun tneħħitilhom il-milsa*

Peress illi mhemmx esperjenza ta' pazjenti li tkun tneħħitilhom il-milsa t-trattament b’Caelyx pegylated liposomal mhux rakkomandat.

*Popolazzjoni pedjatrika*

L-esperjenza fit-tfal hija limitata. Caelyx pegylated liposomal mhux rakkomandat fi tfal taħt it‑18‑il sena.

*Anzjani*

Analiżi bbażata fuq popolazzjoni turi li fil-medda ttestjata (21–75 sena) l-età ma tibdilx il‑farmakokinetiċi ta’ Caelyx pegylated liposomal.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Caelyx pegylated liposomal jiġi amministrat bħala infużjoni intravenuża. Għal aktar struzzjonijiet u prekawzjonijiet speċjali dwar kif tiġestixxi (ara sezzjoni 6.6).

Tagħtix Caelyx pegylated liposomal bħala injezzjoni bolus jew bħala dispersjoni mhix dilwita. Huwa rakkomandat li l-pajp tal-infużjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal jitqabbad mill-port tal-ġenb ta' infużjoni fil-vina ta' 5 % (50 mg/ml) glucose biex tiġi dilwita aktar u biex jonqos ir-riskju ta' trombożi u ta' emorraġija f’xi tessuti. L‑infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. Tużax flimkien ma' filtri tal-pajp tad-dripp. Caelyx pegylated liposomal m'għandux jingħata ġol-muskoli jew fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda (ara sezzjoni 6.6).

Għal dożi < 90 mg: ħallat Caelyx pegylated liposomal ma' 250 ml 5 % (50 mg/ml) soluzzjoni tal-glucose għall-infużjoni.

Għal dożi ≥ 90 mg: ħallat Caelyx pegylated liposomal ma' 500 ml 5 % (50 mg/ml) soluzzjoni tal-glucose għall-infużjoni.

*Kanċer tas-sider/Kanċer fl-utru/Majeloma multipla*

Biex jonqsu r-riskji ta' reazzjonijiet mill-infużjoni, l-ewwel doża tingħata b'rata mhux akbar minn 1 mg/minuta. Jekk ma jkunx jidher li hemm reazzjoni għall-infuzjoni, l-infużjonijiet b’Caelyx pegylated liposomal li jingħataw wara din jistgħu jingħataw fuq medda ta' 60 minuta.

F'dawk il-pazjenti li jkollhom reazzjoni għall-infużjoni, il-metodu ta' infużjoni għandu jinbidel kif ġej:

5 % tad-doża kollha għandha tiġi infuża bil-mod fl-ewwel 15-il minuta. Jekk din tkun tollerata mingħajr reazzjoni, ir-rata ta' infużjoni tista' tiġi rduppjata għall-15-il minuta ta' wara. Jekk dan ikun tollerat, l-infużjoni tista' titlesta fis-siegħa li jkun imiss bi żmien totali tal-infużjoni ta' 90 minuta.

*KS relatata mal-AIDS*

Id-doża ta’ Caelyx pegylated liposomal titħallat f'250 ml 5 % (50 mg/ml) soluzzjoni tal-glucose għall-infużjoni u tingħata bħala infużjoni fil-vina fuq medda ta' 30 minuta.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-karawett jew għas-soja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis‑sezzjoni 6.1.

Caelyx pegylated liposomal m'għandux jintuża għat-trattament ta' AIDS-KS li jista' jiġi ttrattat b’mod effettiv b'terapija lokali jew sistematika ta’ alfa-interferon.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Minħabba d-differenza fil-profili farmakokinetiċi u l-iskedi tad-dożi, Caelyx pegylated liposomal m’għandux joqgħod jinbidel ma’ formulazzjonijiet oħra ta’ doxyrubicin hydrochloride.

Tossiċità kardijaka

Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu Caelyx pegylated liposomal isirilhom monitoraġġ tal-ECG frekwenti u ta' rutina. Tibdil temporanju ta' l-ECG bħal iċċattjar tat-T-wave, dipressjoni tas-segment S-T u arritmiji beninni mhumiex meqjusa bħala sinjali li bilfors għandha titwaqqaf it‑terapija b’Caelyx pegylated liposomal. Madankollu tnaqqis tal-QRS complex jitqies li hu iżjed indikattiv ta' tossiċità kardijaka. Jekk isseħħ din il-bidla, għandu jiġi kkunsidrat it-test l-iżjed definittiv għad-dannu mijokardijaku b’anthracycline jiġifieri bijopsija endomijokardika.

Metodi iżjed speċifiċi għall-evalwazzjoni u monitoraġġ tat-tħaddim tal-qalb meta mqabbla mal-ECG huma l-kejl tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug permezz ta' ekokardjografija jew preferibbilment permezz ta' Anġografija *Multigated* (Multigated Angiography,MUGA). Dawn il‑metodi għandhom jintużaw bħala rutina qabel ma tinbeda t-terapija b’Caelyx pegylated liposomal u jerġgħu jsiru perijodikament waqt it-trattament. L-evalwazzjoni tat-tħaddim ventrikolari tax-xellug titqies bħala mandatorja qabel kull għotja addizzjonali ta’ Caelyx pegylated liposomal li taqbeż id-doża kumulattiva tul il-ħajja ta' anthracycline ta' 450 mg/m2.

It-testijiet u l-metodi ta' evalwazzjoni msemmija hawn fuq rigward il-monitoraġġ tat‑tħaddim tal-qalb waqt it-terapija b'anthracycline għandhom isiru fl-ordni li ġej: monitoraġġ ECG, kejl tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug, bijopsija endomijokardika. Jekk xi test juri dannu lill‑qalb li jista’ jkun marbut mat-terapija b’Caelyx pegylated liposomal, il-benefiċċju li titkompla t-terapija għandu jitqies bir‑reqqa f'konfront mar-riskju ta' dannu mijokardijaku.

F'pazjenti b'mard tal-qalb li jeħtieġu trattament, agħti Caelyx pegylated liposomal biss meta l-benefiċċju jegħleb ir-riskju lill-pazjent.

Oqgħod attent għal pazjenti bi tħaddim tal-qalb indebolit li jkunu qed jieħdu Caelyx pegylated liposomal.

Meta jkun hemm suspett ta' kardjomijopatija, jiġifieri l-frazzjoni ta' ħruġ ventrikolari tax-xellug ikun naqas sostanzjalment meta mqabbel mal-valuri ta' qabel it-trattament u/jew meta l-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug ikun anqas minn valur pronjostikament rilevanti (eż., < 45 %), bijopsija endimijokardika tista' tiġi kkunsidrata u l-benefiċċju ta' tkomplija tat-terapija għandu jitqies bir-reqqa fil-konfront mar-riskju ta' żvilupp ta' dannu irreversibli fil-qalb.

Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva minħabba kardjomijopatija tista' sseħħ għall-għarrieda, mingħajr tibdil fl-ECG minn qabel u jista’ jseħħ ukoll wara bosta ġimgħat li tkun intemmet it-terapija.

Wieħed għandu joqgħod attent rigward pazjenti li jkunu ngħataw anthracyclines oħra. Id-doża totali ta' doxorubicin hydrochloride għandha tinkludi wkoll kull terapija preċedenti (jew konkomitanti) li fiha sustanzi kardjotossiċi bħalma huma anthracyclines/anthraquinones jew eż., 5‑fluorouracil. Il-kardjotossiċità tista' sseħħ ukoll f'dożi kumulattivi ta' anthracycline ta' anqas minn 450 mg/m2 f'pazjenti li jkunu ħadu l-irradjazzjoni medjastinali jew dawk li jkunu qegħdin jieħdu wkoll terapija b’cyclophosphamide.

Il-profil ta' sigurtà kardijaka għall-iskeda ta' dożaġġ irrakkomandata kemm għall-kanċer tas-sider kemm għal dak tal-ovarji (50 mg/m2) hu simili għall-profil ta' 20 mg/m2 f'pazjenti bl-AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8)

Majelosoppressjoni

Ħafna pazjenti trattati b’Caelyx pegylated liposomal ikollhom linja bażika ta’ majelosoppressjoni minħabba fatturi bħalma huma mard tal-HIV pre-eżistenti jew għadd kbir ta' mediċini li jittieħdu b’mod konkomitanti jew ittieħdu qabel jew tumuri li jinvolvu l-mudullun. Fil-prova ewlenija f'pazjenti b'kanċer ovarju li ħadu trattament b'doża ta' 50 mg/m2, il-majelosoppressjoni kienet ġeneralment ħafifa jew moderata, reversibbli u ma kinetx marbuta ma' episodji ta' infezzjoni newtropenika jew sepsis. Barra minn dan, fi prova klinika bil-kontrolli ta’ Caelyx pegylated liposomal vs. topotecan, l-inċidenza ta' sepsis relatata mat-trattament kienet sostanzjalment anqas fil-pazjent b'kanċer tal-ovarju ttrattati b’Caelyx pegylated liposomal meta mqabbla mal-kategorija ta' pazjenti li ngħataw trattament b’topotecan. Inċidenza baxxa simili ta' majelosoppressjoni nstabet f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku li ngħataw Caelyx pegylated liposomal bħala l-kura preferita fi prova klinika. B'kuntrast mal-esperjenza f'pazjenti li jbatu minn kanċer tas-sider jew tal-ovarji, il-majelosoppressjoni tidher li hija effett avvers li jillimita d-doża f'pazjenti bl-AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8). Minħabba l-potenzjal ta' soppressjoni tal-mudullun, l-għadd perijodiku taċ-ċelluli tad-demm għandu jsir ta' spiss waqt it-trattament b’Caelyx pegylated liposomal, u tal-anqas qabel kull doża ta' Caelyx pegylated liposomal.

Majelosoppressjoni gravi u persistenti, tista' twassal għal superinfezzjoni jew fsada.

Fi studji kliniċi bil-kontrolli f'pazjenti b’ AIDS-KS mqabbla ma' oħrajn ittrattati bi programm ta’ kura li jikkonsisti minn bleomycin/vincristine, l-infezzjonijiet opportunistiċi dehru li kienu iżjed frekwenti bit-trattament b’Caelyx pegylated liposomal. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikunu konxji ta' din l-inċidenza ogħla u jieħdu l-passi meħtieġa.

Malinni ematoloġiċi sekondarji

Bħal ma jiġri b'sustanzi antineoplastiċi oħra li jagħmlu ħsara fid-DNA, ġew rappurtati lewċemiji majelodiċi sekondarji akuti u majelojdisplażji f'pazjenti li jkunu ħadu trattament ikkombinat ma’ doxorubicin. Għalhekk, kwalunkwe pazjent li jkun qed jingħata doxorubicin għandu jinżamm taħt superviżjoni ematoloġika.

Neoplażmi orali sekondarji

Każijiet rari ħafna ta’ kanċer orali sekondarju ġew rapportati f’pazjenti b’esponiment fit-tul (aktar minn sena) għal Caelyx pegylated liposomal jew dawk li rċevew doża kumulattiva ta’ Caelyx pegylated liposomal akbar minn 720 mg/m2. Każijiet ta’ kanċer orali sekondarju kienu dijanjostikati kemm waqt il-kura b’Caelyx pegylated liposomal, u sa 6 snin wara l-aħħar doża. Pazjenti għandhom jiġu eżaminati f’intervalli regolari għall-preżenza ta’ ulċerazzjoni orali jew għal skonfort orali li jista’ jkun indikattiv ta’ kanċer orali sekondarju.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Reazzjonijiet serji marbuta mal-infużjoni u li xi kultant jistgħu jkunu ta’ theddida għal ħajja, li huma kkaratteriżżati minn reazzjonijiet bħal tal-allerġiji jew ta' anafilattojdiċi, b'sintomi li fosthom insibu l-ażma, fwawar, raxx b’urtikarja, uġigħ fis-sider, deni, pressjoni għolja, takikardja, ħakk, għaraq, qtugħ ta' nifs, edima fil-wiċċ, dehxiet, uġigħ fid-dahar, tagħfis fis-sider u fil-griżmejn u/jew pressjoni baxxa jistgħu jseħħu f'temp ta' minuti minn meta tinbeda l-infużjoni b’Caelyx pegylated liposomal. Rari ħafna, konvulsjonijiet kienu relatati ma’ reazzjonijiet tal-infużjoni. Il-waqfien tal-infużjoni għal xi ħin is-soltu tirriżolvi dawn is-sintomi mingħajr terapija oħra. Madankollu għandu jkun hemm lesti għall-użu immedjat il-mediċini għat-trattament ta' dawn is‑sintomi (eż. anti-istaminiċi, kortikosterojdi, adrenalina u mediċini kontra l-konvulsjonijiet) kif ukoll tagħmir ta' emerġenza. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti t-trattament jista' jerġa jinbeda wara li s-sintomi kollha jkunu għebu, mingħajr ma jerġgħu jseħħu. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni rari jseħħu wara l‑ewwel ċiklu ta' trattament. Biex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni l‑ewwel doża għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta’ eritrodisestesija tal-keff tal-id u l-qiegħ tas-sieq (PPE, Palmar plantar erythrodysaesthesia)

PPE hija karatterizzata minn raxx makulari aħmar li juġgħa u li jidher f’daqqa fil-ġilda. F’pazjenti li jkollhom dan l-avveniment, huwa ġeneralment jidher wara żewġ jew tliet ċikli ta’ trattament. Titjib fil-kondizzjoni ġeneralment iseħħ fi żmien ġimgħa sa ġimagħtejn, u f’xi każijiet, jista’ jieħu sa 4 ġimgħat jew aktar biex ifieq għalkollox. Pyridoxine b’doża ta’ 50‑150 mg kuljum u kortikosterojdi ntużaw għall-profilassi u t-trattament ta’ PPE, madankollu, dawn it-terapiji ma ġewx evalwati fi provi ta’ fażi III. Strateġiji oħra biex jevitaw u jitrattaw PPE jinkludu li żżom l-idejn u s-saqajn friski, billi tesponihom għal ilma frisk (tgħaddis fl-ilma, banjijiet, jew għawm), tevita sħana eċċessiva/ilma sħun wisq u ma żżommhomx ristretti (l-ebda kalzetti, ingwanti, jew żraben li huma ssikkati). PPE tidher li hija marbuta primarjament mal-iskeda tad-doża u tista’ titnaqqas billi ttawwal l-intervall tad-doża b’minn ġimgħa sa ġimagħtejn (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, din ir-reazzjoni tista’ tkun severa u tiddebbulixxi f’xi pazjenti u tista’ tkun teħtieġ it-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, interstitial lung disease)

Ġie osservat mard interstizjali tal-pulmun (ILD), li jista’ jkollu bidu akut, f’pazjenti li kienu qed jirċievu doxorubicin liposomali pegilat, inklużi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw aggravar tas-sintomi respiratorji bħal dispnea, sogħla xotta, u deni, Caelyx pegylated liposomal għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi investigat minnufih. Jekk jiġi kkonfermat ILD, Caelyx pegylated liposomal għandu jiġi mwaqqaf u l-pazjent jiġi ttrattat kif xieraq.

Estravażjoni

Għalkemm nekrożi lokali wara estravażjoni ġiet irrappurtata b’mod rari ħafna, Caelyx pegylated liposomal huwa meqjus li huwa irritant. Studji fl-annimali jindikaw li l-għoti ta’ doxorubicin hydrochloride bħala formulazzjoni liposomali tnaqqas il-possibbiltà ta’ korriment b’estravażjoni. Jekk iseħħu kwalunkwe sinjali jew sintomi ta’ estravażjoni (eż., tingiż, eritema) waqqaf l-infużjoni immedjatament u erġa’ ibda ġo vina oħra. L-applikazzjoni tas-silġ fuq il-post tal-estravażjoni għal madwar 30 minuta jista’ jgħin biex itaffi r-reazzjoni lokali. Caelyx pegylated liposomal m’għandux jingħata permezz tar-rotta ta’ ġol-musklolu jew taħt il-ġilda.

Pazjenti dijabetiċi

Jekk jogħġbok innota illi kull kunjett ta' Caelyx pegylated liposomal ikun fih s-sucrose u li d-doża tingħata f'soluzzjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose għall-infużjoni.

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża u huwa essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

Għal każijiet avversi komuni li jeħtieġu tibdil fid-doża jew twaqqif ara sezzjoni 4.8.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma sarux studji formali dwar interazzjoni ma’ prodotti mediċinali b’Caelyx pegylated liposomal, għalkemm provi ta' kombinament tal-fażi II ma' sustanzi kimoterapewtiċi konvenzjonali twettqu f'pazjenti b'forom ta’ malinni ġinekoloġi. Oqgħod attent meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li ma jaqblux ma’doxorubicin hydrochloride standard. Bħal preparazzjonijiet b’doxorubicin hydrochloride oħra, Caelyx pegylated liposomal jista' jippotenzja t-tossiċità ta' terapiji kontra l-kanċer oħrajn. Fi provi kliniċi f'pazjenti li kellhom tumuri solidi (fosthom fis-sider u ovarji) li ngħataw fl-istess żmien cyclophosphamide jew taxanes, ma rriżultawx tossiċitajiet oħra ġodda. F'pazjenti b’AIDS ġie rrappurtat li kien hemm tħarrix ta’ ċistite emorraġika indotta minn cyclophosphamide u żjieda fl-epatotossiċità ta’ 6-mercatopurine meta jintuża doxorubicin hydrochloride standard. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta jingħataw sustanzi ċitotossiċi oħra, speċjalment sustanzi majelotossiċi, fl-istess żmien.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Huwa maħsub li doxorubicin hydrochloride jikkawża difetti gravi tat-twelid meta jingħata waqt it‑tqala. Għalhekk Caelyx pegylated liposomal m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhux meħtieġ.

Nisa li jista’ jkollhom it-tfal/kontraċettiv fl-irġiel u n-nisa

Minħabba l-potenzjal ġenotossiku ta’ Doxorubicin hydrochloride (ara sezzjoni 5.3), nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b’Caelyx pegylated liposomal u għal 8 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Hu rakkomandat li l-irġiel jużaw miżuri kontraċettivi effettivi u li ma jkollhomx tarbija waqt li jkunu qed jirċievu Caelyx pegylated liposomal u għal 6 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk Caelyx pegylated liposomal jiġix eliminat mal-ħalib tas-sider. Minħabba li ħafna prodotti mediċinali, li jinkludu anthracyclines, jiġu eliminati mal-ħalib tas-sider u minħabba li jista' jkun hemm effetti avversi serji fit-trabi li jkunu qed jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jieqfu milli jreddgħu qabel ma jibdew it-trattament b’Caelyx pegylated liposomal. Esperti tas-saħħa jirrakkomandaw illi nisa infettati bl-HIV ma jreddgħux lill-uliedhom f'kwalunkwe ċirkostanza biex ma jgħaddulhomx l-infezzjoni tal-HIV.

Fertilità

L-effett ta’ doxorubicin hydrochloride fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex evalwat (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Caelyx pegylated liposomal m’għandu l-ebda effett, jew ftit li xejngħandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, fl-istudji kliniċi li saru s'issa, l-istrudament u n-ngħas ġew assoċjati mal-użu ta’ Caelyx pegylated liposomal b'mod mhux frekwenti (< 5 %). Pazjenti li jbatu minn dawn l-effetti għandhom jevitaw li jsuqu jew li jħaddmu magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti (≥ 20%) kienu newtropenija, nawsja, lewkopenija, anemija u għeja.

Reazzjonijiet avversi severi (reazzjonijiet avversi ta’ Grad 3/4 li seħħew fi ≥ 2% tal-pazjenti) kienu newtropenija, PPE, lewkopenija, limfopenija, anemija, tromboċitopenija, stomatite, għeja, dijarea, rimettar, nawsja, deni, dispnea, u pulmonite. Reazzjonijiet avversi severi rrappurtati b’mod anqas frekwenti kienu jinkludu pulmonite bi Pneumocystis jirovecii, uġigħ fl-addome, infezzjoni b’ċitomegalovirus inkluż korjoretinite b’ċitomegalovirus, astenja, waqfien tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva, emboliżmu fil-pulmun, tromboflebite, trombożi fil-vini, reazzjoni anafilattika, reazzjoni anafilaktojd, nekroliżi tossika tal-epidermide u sindrome ta’ Stevens-Johnson.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi miġbura f’tabella

Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li seħħew f’pazjenti li kienu qed jirċievu Caelyx pegylated liposomal f’4,231 pazjent għat-trattament ta’ kanċer tas-sider, kanċer tal-ovarji, majeloma multipla u KS marbuta mal-AIDS. Huma inklużi wkoll reazzjonijiet avversi ta’ wara t-tqegħid fis-suq, indikati b’“b”. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000) u mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, fejn rilevanti, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b’dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f’pazjenti ttrattati b’Caelyx pegylated liposomal** | | | |
| **Klassi tas-Sistemi u tal-Organi** | **Frekwenza tal-Gradi Kollha** | **Reazzjoni Avversa tal-Mediċina** | |
|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni | Sepsis | |
| Pulmonite | |
| Pulmonite bi Pneumocystis jirovecii | |
| Infezzjoni b’ċitomegalovirus inkluż korjoretinite b’ċitomegalovirus | |
| Infezzjoni b’Mycobacterium avium complex | |
| Kandidjażi | |
| Herpes zoster | |
| Infezzjoni fl-apparat tal-awrina | |
| Infezzjoni | |
| Infezzjoni n-naħa ta’ fuq tal-apparat tan-nifs | |
| Kandidjażi fil-ħalq | |
| Follikulite | |
| Farinġite | |
| Nażofarinġite | |
| Mhux komuni | Herpes simplex | |
| Infezzjoni bil-fungu | |
| Rari | Infezzjoni opportunistika (inkluż *Asperġillus,* *Istoplażma*, *Iżospora*, *Leġjonella*, *Mikrosporidjum*, *Salmonella*, *Stafilokokkus*, *Toksoplażma*, *Tuberkulożi*)a | |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | Mhux magħruf | Lewkimja majelojde akutab | |
| Sindrome mijelodisplastikub | |
| Neoplażmu fil-ħalqb | |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Komuni ħafna | Lewkopenija | |
| Newtropenija | |
| Limfopenija | |
| Anemija (inkluż ipokromika) | |
| Komuni | Tromboċitopenija | |
| Newtropenija bid-deni | |
| Mhux komuni | Panċitopenija | |
| Tromboċitożi | |
| Rari | Insuffiċjenza tal-mudullun tal-għadam | |
| Disturbi fis-sistema immuni | Mhux komuni | Sensittività eċċessiva | |
| Reazzjoniji anafilattika | |
| Rari | Reazzjoni anafilaktojd | |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni ħafna | Tnaqqis fl-aptit | |
| Komuni | Kakeksja | |
| Deidratazzjoni | |
| Ipokalimja | |
| Iponatrimja | |
| Ipoklaċimja | |
| Mhux komuni | Iperkalimja | |
| Ipomanjesimja | |
| Disturbi psikjatriċi | Komuni | Stat ta’ konfużjoni | |
| Ansjetà | |
| Depressjoni | |
| Insomnja | |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni | Newropatija periferali | |
| Newropatija tas-sensazzjoni periferali | |
| Nevralġija | |
| Paresteżija | |
| Ipoesteżija | |
| Disgewżja | |
| Uġigħ ta’ ras | |
| Letarġija | |
| Sturdament | |
| Mhux komuni | Polinewropatija | |
| Konvulżjoni | |
| Sinkope | |
| Disesteżija | |
| Ħedla tan-ngħas | |
| Disturbi fl-għajnejn | Komuni | Konġuntivite | |
| Mhux komuni | Vista mċajpra | |
| Żieda fil-ħruġ tad-dmugħ | |
| Rari | Retinite | |
| Disturbi fil-qalba | Komuni | Takikardija | |
| Mhux komuni | Palpitazzjonijiet | |
| Waqfien tal-qalb | |
| Insuffiċjenza tal-qalb | |
| Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva | |
| Mijopatija tal-qalb | |
| Tossiċità tal-qalb | |
| Rari | Arritmija tal-ventrikulu | |
| Imblokk f’fergħa ta’ għadd ta’ nervituri fin-naħa tal-lemin tas-sistema ta’ konduzzjoni elettrika tal-qalb | |
| Disturb fil-konduzzjoni | |
| Imblokk atrijovetrikulari | |
| Ċjanożi | |
| Disturbi vaskulari | Komuni | Pressjoni għolja | |
| Pressjoni baxxa | |
| Fwawar | |
| Mhux komuni | Emboliżmu fil-pulmun | |
| Nekrożi fil-post tal-infużjoni (inkluż nekrożi tat-tessut artab u nekrożi tal-ġilda) | |
| Flebite | |
| Pressjoni ortostatika baxxa | |
| Rari | Tromboflebite | |
| Trombożi fil-vini | |
| Vażodilatazzjoni | |
| Disturbi respiratorji toraċiċi u medjastinali | Komuni | Dispneja | |
| Dispneja meta tagħmel sforz fiżiku | |
| Epistassi | |
| Sogħla | |
| Mhux komuni | Ażma | |
| Skumdità fis-sider | |
| Rari | Tagħfis fil-gerżuma | |
| Mhux Magħruf | Mard interstizjali tal-pulmun | |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni ħafna | Stomatite | |
| Nawsja | |
| Rimettar | |
| Dijarea | |
| Stitikezza | |
| Komuni | Gastrite | |
| Stomatite aftuża | |
| Ulċerazzjoni fil-ħalq | |
| Dispepsja | |
| Disfaġja | |
| Ostjofaġite | |
| Uġigħ fl-addome | |
| Uġigħ in-naħa ta’ fuq tal-addome | |
| Uġigħ fil-ħalq | |
| Ħalq xott | |
| Mhux komuni | Gass | |
| Ġinġivite | |
| Rari | Glossite | |
| Ulċerazzjoni fix-xofftejn | |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Komuni ħafna | Sindrome ta’ eritrodisesteżija tal-keff tal-id u l-pala tas-sieqa | |
| Raxx (inkluż eritematuż, makulopapulari u papulari) | |
| Alopeċja | |
| Komuni | Taqxir tal-ġilda | |
| Bżieżaq | |
| Ġilda xotta | |
| Eritema | |
| Ħakk | |
| Iperidrożi | |
| Pigmentazzjoni żejda fil-ġilda | |
| Mhux komuni | Dermatite | |
| Dermatite li twaqqa’ l-qxur | |
| Akne | |
| Ulċera fil-ġilda | |
| Dermatite allerġika | |
| Urtikarja | |
| Telf ta’ kulur tal-ġilda | |
| Petekje | |
| Disturb fil-pigmentazzjoni | |
| Disturb fid-dwiefer | |
| Rari | Nekroliżi tossika tal-epidermide | |
| Eritema multiforme | |
| Dermatite bulluża | |
| Keratożi likenojde | |
| Mhux magħruf | Sindrome ta’ Stevens-Johnsonb | |
| Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna | Uġigħ muskoluskeletriku (inkluż uġigħ muskoluskeletriku fis-sider, uġigħ fid-dahar, uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn) | |
| Komuni | Spażmi fil-muskoli | |
| Mijalġja | |
| Artralġja | |
| Uġigħ fl-għadam | |
| Mhux komuni | Dgħufija fil-muskoli | |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Komuni | Disurja | |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva | Mhux komuni | Uġigħ fis-sider | |
| Rari | Infezzjoni fil-vaġina | |
| Eritema fl-iskrotum | |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Komuni ħafna | Deni | |
| Għeja | |
| Komuni | Reazzjoni marbuta mal-infużjoni | |
| Uġigħ | |
| Uġigħ fis-sider | |
| Mard jixbah l-influwenza | |
| Tkexkix ta’ bard | |
| Infjammazzjoni fil-mukuża | |
| Astenja | |
| Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta’ mard | |
| Edima | |
| Edima periferali | |
| Mhux komuni | Estravażjoni fil-post tal-għoti | |
| Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni | |
| Edima fil-wiċċ | |
| Ipertermja | |
| Rari | Disturb fil-membrana mukuża | |
| Investigazzjonijiet | Komuni | Tnaqqis fil-piż | |
| Mhux komuni | Tnaqqis fil-porzjon ta’ tfigħ ’il barra | |
| Rari | Riżultati mhux normali ta’ testijiet tal-funzjoni tal-fwied (inkluż żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda fl-alanine aminotransferase u żieda fl-aspartate aminotransferase) | |
| Żieda fil-kreatinina fid-demm | |
| Korriment, avvalenament u komplikazjonijiet ta’ xi proċedura | Mhux komuni | Fenomenu ta’ tiġdid ta’ infjammazzjoni fil-ġilda minħabba radjazzjoni preċedentia | |
| a Ara Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi  b Reazzjoni avversa wara t-tqegħid fis-suq | | | |

Deskrizzjoni ta’ għażla ta’ reazzjonijiet avversi

*Eritrodisestesija tal-keff tal-id u l-pala tas-sieq*

L-aktar effett komuni mhux mixtieq irrappurtat fi provi kliniċi tas-sider/tal-ovarji kien eritrodisetesija tal-keff tal-id u l-pala tas-sieq (PPE, palmar-plantar erythrodysesthesia). L-inċidenza globali rrappurtata ta’ PPE kienet 41.3% u 51.1% fil-provi kliniċi tas-sider u tal-ovarji, rispettivament. Dawn l-effetti kienu l-biċċa l-kbira ħfief, b’każijiet severi (grad 3) rrappurtati f’16.3% u 19.6% tal-pazjenti. L-inċidenza rrappurtata ta’ każijiet ta’ theddida għall-ħajja (grad 4) kienet < 1%. PPE b’mod mhux frekwenti wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament (1.9% u 10.8%). PPE ġiet irrappurtata f’16% tal-pazjenti b’majeloma multipla trattati b’Caelyx pegylated liposomal flimkien ma’ bortezomib f’terapija ta’ kombinazzjoni. PPE ta’ grad 3 ġiet irrappurtat f’5% tal-pazjenti. Ma ġiet rrappurtata l-ebda PPE ta’ grad 4. Ir-rata ta’ PPE kienet b’mod sostanzjali aktar baxxa fil-popolazzjoni b’AIDS-KS (1.3% il-gradi kollha, 0.4% PPE ta’ grad 3, l-ebda PPE ta’ grad 4). Ara sezzjoni 4.4.

*Infezzjonijiet opportunistiċi*

Effetti respiratorji mhux mixtieqa seħħew b’mod komuni fl-istudji kliniċi ta’ Caelyx pegylated liposomal u jistgħu jkunu marbuta ma’ infezzjonijiet opportunistiċi (OI’s, opportunistic infections) fil-popolazzjoni bl-AIDS. Infezzjonijiet opportunistiċi jiġu osservati f’pazjenti b’KS wara l-għoti ta’ Caelyx pegylated liposomal, u jiġu osservati b’mod frekwenti f’pazjenit b’immunodefiċjenza kkaġunata mill-HIV. L-aktar OI’s osservati b’mod frekwenti fl-istudji kliniċi kienu kandidjasi, ċitomegalovirus, herpes simplex, pulmonite b’Pneumocystis jirovecii, u mycobacterium avium complex.

*Tossiċità tal-qalb*

Inċidenza ogħla ta' insuffiċjenza tal-qalb konġestiva hi marbuta mat-terapija b’doxorubicin f' dożi kumulattivi tul il-ħajja ta' > 450 mg/m2 jew f'dożi aktar baxxi f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku. Bijopsiji endomijokardiċi f’disa' minn għaxar pazjenti li kienu qegħdin jieħdu dożi kumulattivi ta' Caelyx pegylated liposomal akbar minn 460 mg/m2 ma wrew l-ebda prova ta' kardjomijopatija minħabba anthracycline. Id-doża rakkomandata ta' Caelyx pegylated liposomal għal pazjenti b’AIDS-KS hi ta' 20 mg/m2 kull ħmistax jew tlett ġimgħat. Id-doża kumulattiva li biha l-kardjotossiċità ssir problema għal dawn il-pazjenti bl-AIDS-KS (> 400 mg/m2) tkun teħtieġ aktar minn 20 kors ta' terapija b’Caelyx pegylated liposomal fuq 40 sa 60 ġimgħa.

Barra minn dan saru bijopsiji endomijokardijaċi fi 8 pazjenti b'tumuri solidi b'dożi kumulattivi ta' anthracycline ta' 509 mg/m2 – 1,680 mg/m2. Il-medda ta' livelli ta' kardjotossiċità Billingham kienu ta’ gradi 0 - 1.5. Dawn il-punteġġi fil-gradazzjoni huma konsistenti ma’ nuqqas ta' tossiċità kardijaka jew tossiċità kardijaka ħafifa.

Fil-prova ewlenija ta’ fażi III versus doxorubicin, 58/509 (11.4 %) individwi magħżula b’mod każwali (10 ttrattati b’Caelyx pegylated liposomal b'doża ta' 50 mg/m2/kull 4 ġimgħat versus 48 ittrattati b’doxorubicin b'doża ta' 60 mg/m2/kull 3 ġimgħat) laħqu l-kriterji skond il-protokoll għall‑kardjotossiċità waqt it-trattament u/jew wara t-trattament. Il-kardjotossiċità ġiet deskritta bħala tnaqqis ta' 20 punt jew iżjed mill-linja bażika jekk l-LVEF baqa' fil-medda normali jew tnaqqas b' 10 punti jew aktar jekk l-LVEF sar anormali (anqas mill-limitu l-iżjed baxx tan-normali). L-ebda wieħed mill-10 pazjenti ttrattati b’Caelyx pegylated liposomal li kellhom kardjotossiċità skont il-kriterji LVEF ma żviluppa sinjali jew sintomi ta' CHF. B'kuntrast ma' dan, 10 mit-48 individwu b’doxorubicin li kellhom kardjotossiċità skont il-kriterji LVEF żviluppaw ukoll sinjali u sintomi ta' CHF.

F'pazjenti b'tumuri solidi, fosthom sottogrupp ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji, ittrattati b'doża ta' 50 mg/m2/ċiklu b'dożi ta' anthracycline kumulattivi għall-ħajjithom sa 1,532 mg/m2, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka klinikament sinifikanti kienet baxxa. Mill-418-il pazjent ittrattati b’Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m2/ċiklu u li kellhom kejl ta' linja bażika ta' frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) u almenu kejl wieħed ta' wara l-kura mkejjel b'skan MUGA, 88 pazjent kellhom doża kumulattiva ta' anthracycline ta' > 400 mg/m2, livell ta' esponiment assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità kardjovaskolari b’doxorubicin konvenzjonali. 13 biss minn dawn it-88 pazjent (15%) kellhom mill-anqas tibdil wieħed klinikament sinifikanti fil-valur tal-LVEF tagħhom, definit bħala valur LVEF anqas minn 45% jew tnaqqis ta' mill-anqas 20 punt mill-linja bażika. Barra minn dan pazjent 1 biss (doża kumulattiva ta' anthracycline ta' 944 mg/m2), waqqaf it-trattament minħabba sintomi kliniċi ta' insuffiċjenza tal-qalb konġestiva.

*Fenomenu ta’ tiġdid ta’ infjammazzjoni fil-ġilda minħabba radjazzjoni preċedenti*

Tiġdid ta’ reazzjoni fil-ġilda minħabba radjoterapija preċedenti seħħet b’mod mhux komuni bl-użu ta’ Caelyx pegylated liposomal.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva akuta b’doxorubicin hydrochloride żżid l-effetti tossiċi ta’ mukożite, lewkopenija u tromboċitopenija. It-trattament ta' doża eċċessiva akuta ta' pazjent gravement majelosoppress tikkonsisti fit-teħid l-isptar, antibijotiċi, trasfużjonijiet ta' plejtlets u granuloċiti u trattament sintomatiku tal-mukożite.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi ċitotossiċi (anthracyclines u sustanzi relatati) Kodiċi ATC: L01DB01.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Is-sustanza attiva ta’ Caelyx pegylated liposomal hija doxorubicin hydrochloride, antibijotiku anthracycline ċitotossiku li jiġi minn *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Il-mekkaniżmu preċiż tal-attività antitumurali ta’ doxorubicin mhux magħruf. B’mod ġenerali huwa maħsub illi l-impediment tad-DNA, RNA u tas-sinteżi ta’ proteini huma responsabbli għall-biċċa l-kbira tal-effetti ċitotossiċi. Dan probabliment huwa ir-riżultat tal-interkalar ta' anthracycline bejn il-pari ta’ bażijiet ħdejn xulxin tal-elika doppja tad-DNA u b'hekk iżommu milli tissepara biex titkattar.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju każwali ta’fażi III ta’ Caelyx pegylated liposomal versus doxorubicin f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku tlesta f'509 pazjent. Il-mira stabbilita skont il-protokoll biex jintwera li Caelyx pegylated liposomal mhux inferjuri għal doxorubicin ntlaħqet, il-proporzjon ta' riskju (Hazard ratio, HR) għal sopravivenza minn progressjoni tal-marda (progression free survival, PFS) kien 1.00 (95 % CI għal HR=0.82 - 1.22). It‑trattament HR għall-PFS meta rranġat għall-varjanti mbassra kien konsistenti ma' PFS għall-popolazzjoni ITT.

L-analiżi primarja ta' kardjotossiċità wriet li r-riskju li jiiżviluppa każ kardijaku bħala funzjoni ta’ doża kumulattiva ta' anthracycline kien iżjed baxx b'mod sinifikanti meta jintuża Caelyx pegylated liposomal milli doxorubicin (PR=3.16, p < 0.001). F'dożi kumulattivi ogħla minn 450 mg/m2 ma seħħewx każijiet kardijaċi b’Caelyx pegylated liposomal.

Studju komparattiv ta’ fażi III ta’ Caelyx pegylated liposomal versus topotecan f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji epitiljali wara li falliet il-kura preferita, kemoterapija bażata fuq il-platinum kienet tlestiet f'474 pazjent. Kien hemm benefiċċju fis-sopravivenza ġenerali (OS) għall-pazjenti trattati b’Caelyx pegylated liposomal fuq dawk b’topotecan kif jidher mill-proporzjon ta’ periklu (HR) ta’ 1.216 (95 % CI; 1.000; 1.478), p=0.050. Ir-rati ta’ sopravivenza f’etajiet ta’ sena, 2 u 3 snin kienu 56.3 %, 34.7 % u 20.2 % rispettivament fuq Caelyx pegylated liposomal, imqabbla ma’ 54.0 %, 23.6 % u 13.2 % fuq topotecan.

Għas-sottogrupp ta’ pazjenti li kellhom marda sensittiva għall-platinum, id-differenza kienet akbar: HR ta’ 1.432 (95 % CI; 1.066; 1.923), p=0.017. Ir-rati ta’ sopravivenza f’etajiet ta’ sena, 2 u 3 snin kienu 74.1 %, 51.2 % u 28.4 % rispettivament fuq Caelyx pegylated liposomal, imqabbla ma’ 66.2 %, 31.0 % u 17.5 % fuq topotecan.

It-trattamenti kienu simili fis-sottogrupp ta’ pazjenti b’marda refrattorja tal‑platinum: HR ta’ 1.069 (95 % CI; 0.823; 1.387), p=0.618. Ir-rati ta’ sopravivenza f’etajiet ta’ sena, 2 u 3 snin kienu ta’ 41.5 %, 21.1 % u 13.8 % rispettivament b’Caelyx pegylated liposomal, imqabbla ma’ 43.2 %, 17.2 % u 9.5 % fuq topotecan.

Studju multiċentriku, open-label, bi gruppi paralleli, każwali ta’ fażi III li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja tat-terapija kombinata b’Caelyx pegylated liposomal u bortezomib ma’ monoterapija b’bortezomib f’pazjenti b’majeloma multipla li rċevew mill-anqas terapija 1 minn qabel u li ma avvanzawx filwaqt li kienu qed jirċievu terapija bbażata fuq anthracycline, sar f’646 pazjenti. Kien hemm titjib sinifikanti fil-punt aħħari primarju għaż-żmien biex avvanza (time to progression, TTP) għall-pazjenti kkurati bit-terapija kombinata b’Caelyx pegylated liposomal u bortezomib meta mqabbla ma’ pazjenti kkurati b’monoterapija b’bortezomib hekk kif indikat b’riskju mnaqqas (risk reduction, RR) ta’ 35 % (95 % CI: 21-47 %), p < 0.0001, ibbażat fuq 407 każ ta’ TTP. It-TTP medjan kien 6.9 xhur għall-pazjenti fuq monoterapija b’bortezomib meta mqabbel ma’ 8.9 xhur għall-pazjenti fuq terapija kombinata b’Caelyx pegylated liposomal u bortezomib. Analiżi interim definita mill-protokol (ibbażata fuq 294 każ ta’ TTP) ikkawżat waqfien kmieni tal-istudju għall-effikaċja. Din l-analiżi interim uriet tnaqqis fir‑riskju TTP ta’ 45 % (95 % CI: 29-57 %), p < 0.0001. It-TTP medjan kien 6.5 xhur għall-pazjenti fuq monoterapija b’bortezomib meta mqabbel ma’ 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kombinata b’Caelyx pegylated liposomal u bortezomib. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analiżi finali definita mill-protokol. L-analiżi finali għal sopravivenza globali (overall survival, OS) li saret wara sussegwirsi medjan ta’ 8.6 snin ma’ wriet ebda differenza sinifikanti fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament. L‑OS medjan kien ta’ 30.8 xhur (95% CI; 25.2-36.5 xhur) għal pazjenti li qegħdin fuq monoterapija ta’ bortezomib u 33.0 xahar (95% CI; 28.9-37.1 xhur) għal pazjenti fuq terapija kkombinata ta’ Caelyx pegylated liposomal flimkien ma’ bortezomib.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Caelyx pegylated liposomal huwa formulazzjoni liposomali pegilata li ddum tiċċirkola ta' doxorubicin hydrochloride. Il-liposomi pegilati fihom segmenti mlaqqma fil-wiċċ tal-hydrophilic polymer methoxypolyethylene glycol (MPEG). Dawn il-kategoriji ta' MPEG linejari joħorġu mill-wiċċ tal‑liposoma biex joħolqu kisja protettiva li tnaqqas l-interazzjonijiet bejn il-membrana b’żewġ saffi ta’ lipidi u l-komponenti tal-plażma. Dan jippermetti lil-liposomi ta’ Caelyx pegylated liposomal li jiċċirkolaw għal perijodi twal fid-demm. Il-liposomi pegilati huma żgħar biżżejjed (dijametru medju madwar 100 nm) biex jgħaddu sħaħ (barra mill-vini) minn vini tad-demm difettużi li jkunu jissupplixxu lit-tumuri. Ix-xhieda ta' penetrazzjoni ta' liposomi pegilati mill-vini tad-demm u d-dħul tagħhom u akkumulu fit-tumuri intwerew fi ġrieden b'tumuri C‑26 karċinoma tal-kolon u fi ġrieden transġeniċi b'leżjonijiet bħall-KS. Il-liposomi pegilati għandhom ukoll matriċi lipida ta' permeabilità baxxa u sistema interna ta' baffer akweju li jaħdmu flimkien biex iżommu doxorubicin hydrochloride enkapsulat fil-ħin ta' residenza tal‑liposoma fiċ-ċirkolazzjoni.

Il-famakokinetiċi tal-plażma fil-bniedem ta’ Caelyx pegylated liposomal tvarja b'mod sinifikanti minn dik rappurtata fil-letteratura għall-preparati ta’doxorubicin hydrochloride standard. F'dożi iżjed baxxi (10 mg/m2 – 20 mg/m2) Caelyx pegylated liposomal wera farmakokinetika linejari. Fil-medda ta' dożaġġ ta' 10 mg/m2 – 60 mg/m2 Caelyx pegylated liposomal wera farmakokinetiċi mhux-linejari. Doxorubicin hydrochloride standard wera distribuzzjoni estensiva fit-tessut (volum ta' distribuzzjoni: 700 sa 1,000 l/m2) u tneħħija ta’ eliminazzjoni mgħaġġla mill-ġisem (24 sa 73 l/h/m2). B'kuntrast ma' dan, il-profil farmakokinetiku ta’ Caelyx pegylated liposomal juri li Caelyx pegylated liposomal jinżamm prinċipalment fil-volum ta' fluwidu vaskolari u li t-tneħħija ta’ doxorubicin mid-demm tiddependi mit-trasportatur tal-liposoma. Doxorubicin isir disponibbli wara li l-liposomi joħorġu mill-vini u jidħlu fil-kompartiment tat-tessut.

F'dożi ekwivalenti, il-konċentrazzjoni fil- plażma u valuri AUC ta’ Caelyx pegylated liposomal li jirrappreżentaw prinċipalment doxorubicin hydrochloride liposomali pegilat (fihom 90 % sa 95 % ta’ doxorubicin imkejjel) huma ogħla b'mod sinifikanti minn dawk li jintlaħqu bil-preparazzjonijiet doxorubicin hydrochloride standard.

Caelyx pegylated liposomal m'għandux jinbidel bħala ekwivalenti ma' formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Il-farmakokinetiċi ta’ Caelyx pegylated liposomal ġew evalwati f'120 pazjent minn 10 provi kliniċi differenti bl-użu tal-approċċ farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetiċi ta’ Caelyx pegylated liposomal fuq medda ta' dożaġġ ta' 10 mg/m2 – 60 mg/m2 ġiet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell mhux linejari ta' żewġ kumpartimenti b'input ta' ordni zero u eliminazzjoni Michaelis-Menten. It-tneħħija medja intrinsika ta’ Caelyx pegylated liposomal kienet ta' 0.030 l/h/m2 (medda 0.008 sa 0.152 l/h/m2) u l-volum ta' distribuzzjoni ċentrali medju kien ta' 1.93 l/m2 (medda 0.96 - 3.85 l/m2) li tqarrab il-volum tal-plażma. Il-half-life apparenti kien ta' bejn 24 – 231 siegħa, b'medja ta' 73.9 siegħa.

Pazjenti b'kanċer tas-sider

Il-farmakokinetiċi ta’ Caelyx pegylated liposomal stabbiliti fi 18-il pazjent b'karċinoma tas-sider kienu jixbhu lil dawk il-farmakokinetiċi stabbiliti f'popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tneħħija intrinsika medja kienet ta' 0.016 l/h/m2 (medda 0.008 - 0.027 l/h/m2), il-volum ċentrali medju ta' distribuzzjoni kien ta' 1.46 l/m2 (medda 1.10 - 1.64 l/m2). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 71.5 siegħa (medda 45.2 - 98.5 siegħa).

Pazjenti b'kanċer ovarju

Il-farmakokinetiċi ta’ Caelyx pegylated liposomal stabbiliti fi 11-il pazjent b'karċinoma ovarja kienu jixbhu il-farmakokinetiċi stabbiliti f'popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tneħħija intrinsika medja kienet ta' 0.021 l/h/m2 (medda 0.009 - 0.041 l/h/m2), il-volum ċentrali medju ta' distribuzzjoni kien ta' 1.95 l/m2 (medda 1.67 - 2.40 l/m2). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 75 siegħa (medda 36.1 - 125 siegħa).

Pazjenti b’KS relatat ma’ AIDS

Il-farmakokinetiċi tal-plażma ta’ Caelyx pegylated liposomal ġew evalwati fi 23 pazjent bi KS li ngħataw dożi ta’ darba ta' 20 mg/m2 mogħtija b'infużjoni ta' 30 minuta. Il-parametri farmakokinetiċi ta’ Caelyx pegylated liposomal (primarjament jirrappreżentaw doxorubicin hydrochloride liposomali pegilat u livelli baxxi ta' doxorubicin hydrochloride mhux enkapsulati) li ġew innotati wara l-użu ta' dożi ta' 20 mg/m2 qed jiġu ppreżentati f'Tabella 6.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabella 6. Parametri farmakokinetiċi f'pazjenti bl-AIDS-KS ttrattati b’Caelyx pegylated liposomal** | |
|  | Medja + errur standard |
| Parametru | 20 mg/m2 (n=23) |
| Konċentrament ta' plażma massimu\* (µg/ml) | 8.34 ± 0.49 |
| Tneħħija mill-plażma (l/h/m2)  Volum ta' distribuzzjoni (l/m2)  AUC (µg/ml⋅h)  λ1 half-life (sigħat)  λ2 half-life(sigħat) | 0.041 ± 0.004  2.72 ± 0.120  590.00 ± 58.7  5.2 ± 1.4  55.0 ± 4.8 |
| \*Imkejjel fl-aħħar ta' infużjoni ta' 30 minuta |  |

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studji ta' dożi ripetuti li saru fuq annimali, il-profil ta' tossiċità ta’ Caelyx pegylated liposomal jidher li jixbah lil dak rappurtat fil-bniedem f'pazjenti li jingħataw infużjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard fit-tul. Fil-każ ta’ Caelyx pegylated liposomal, l-enkapsular ta’ doxorubicin hydrochloride f'liposomi pegilati jwassal biex dawn l‑effetti jkollhom qawwiet differenti kif ġej:

Kardjotossiċità

Studji fil-fniek urew illi l-kardjotossiċità ta’ Caelyx pegylated liposomal hi mnaqqsa meta mqabbla ma' taħlitiet konvenzjonali ta' doxorubicin hydrochloride.

Tossiċità fil-ġilda

Fi studji li saru wara li ngħataw dożi ripetuti ta’ Caelyx pegylated liposomal lil firien u lill-klieb, ġew innutati f'dożaġġ klinikament rilevanti, infjammazzjonijiet serji fil-ġilda u formazzjoni ta' ulċeri. Fl-istudju fil-klieb, l-okkorrenza u l-gravità ta' dawn il-ġrieħi tnaqqset billi tbaxxiet id-doża jew billi ttawlu l-intervalli bejn id-dożi. Ġrieħi fil-ġida bħal dawn, li huma deskritti bħala palmar-plantar erythrodysesthesia ġew innutati wkoll f'pazjenti wara infużjonijiet fil-vina fit-tul (ara sezzjoni 4.8).

Rispons anafilattojdi

Waqt studji ta' tossikoloġija ta' dożi ripetuti fil-klieb, ripons akut ikkaratteriżat minn pressjoni baxxa, riti mukożi pallidi, salivazzjoni, emeżi u perijodi ta' iperattività segwiti minn attività mnaqqsa u letarġija ġew innutati wara l-użu ta’ liposomi pegilati (plaċebo). Rispons simili iżda anqas gravi ġiet innutata wkoll fi klieb ittrattati b’Caelyx pegylated liposomal u doxorubicin standard.

Ir-rispons ta' pressjoni baxxa kien anqas fid-daqs meta ngħata trattament qabel b’antistamini. Madankollu r-rispons ma kienx ta’ theddida għall-ħajja u l-klieb irkupraw malajr wara li twaqqaf it-trattament.

Tossiċità ta’ mnejn jingħata

Studji ta' tolleranza fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda juru li Caelyx pegylated liposomal, kuntrarjament għal doxorubicin hydrochloride standard, jikkawża ftit aktar irritazzjoni ħafifa lokali jew ħsara fit-tessut wara possibilità li jkun ħareġ mill-vini.

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

Għalkemm ma sarux studji b’Caelyx pegylated liposomal, doxorubicin hydrochloride, is-sustanza farmakoloġikament attiva f’Caelyx pegylated liposomal, hi mutaġenika u karċinoġenika. Liposomi plaċebo pegilati mhumiex mutaġeniċi u lanqas ġenotossiċi.

Tossiċità tas-sistema riproduttiva

Caelyx pegylated liposomal wassal għal atrofija ħafifa jew moderata tal-ovarji u tat-testikoli fil-ġrieden wara doża waħda ta' 36 mg/kg. Tnaqqis ta' piż testikolari u tnaqqis fil-produzzjoni ta' sperma seħħew fil‑firien wara dożi ripetuti ta’ ≥ 0.25 mg/kg/jum u deġenerazzjoni tat-tubi li jġorri l-isperma u tnaqqis sostanzjali fil-produzzjoni ta' sperma ġew innutati fil-klieb wara dożi ripetuti ta' 1 mg/kg/jum (ara sezzjoni 4.6).

Nefrotossiċità

Studju wera li Caelyx pegylated liposomal mogħti bħala doża ta’ darba minn ġol vina ta’ ’l fuq mid-doppju tad-doża klinika jwassal għal tossiċità renali ta’ xadini. Tossiċità renali ġiet osservata anki b’dożi aktar baxxi mogħtija f’darba ta’ doxorubicin HCl fil-firien u fniek. Peress li evalwazzjoni tad-*database* ta’ sigurtà ta’ wara t-tqegħid fis-suq għal Caelyx pegylated liposomal f’pazjenti ma wriex nefrotossiċità sinifikanti attribwita għal Caelyx pegylated liposomal, dawn ir-riżultati fix-xadini jista’ jkun li ma jkollhomx rilevanza għall-istima tar-riskju fil-pazjenti.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

α-(2-[1,2-distearoyl -*sn*-glycero (3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)-ω-methoxypoly (oxyethylen)-40 sodium salt (MPEG-DSPE)

soy phosphatidylcholine (HSPC) kompletament idroġenat

kolesterolammonium sulphate

sucrose

histidine

ilma għall-injezzjonijiet

hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

* 1. **Inkompatabbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

sentejn

Wara li jiġi dilwit:

* L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.
* Mill-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il‑kundizzjonijiet u ż-żmien tal-ħażna waqt l-użu, huma responsabbiltà ta' min jużah u m'għandhomx ikunu iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta’ 2°C sa 8°C.
* Kunjetti mhux użati għall-kollox għandhom jintremew.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kundizzjonijiet ta’ ħażna tal-prodott mediċinali dilwit, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Kunjetti tal-ħġieġ Tip I, kull wieħed b'tapp tal-bromobutyl griż silikonizzat, u siġill tal-aluminju, b'volum li jista' jintuża ta' 10 ml (20 mg) jew 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal jinbiegħ bħala pakkett ta' kunjett wieħed jew ta' għaxar kunjetti.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Tużax materjal li juri ħjiel ta' preċipitazzjoni jew partikolat ieħor.

Wieħed irid joqgħod attent hu u juża d-dispersjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieġ. Jekk Caelyx pegylated liposomal imiss il-ġilda jew il-mukoża, aħsel sew u minnufih b’ilma u sapun. Caelyx pegylated liposomal għandu jintuża u jintrema skont il-mod kif isir bil-prodotti mediċinali kontra l-kanċer l-oħrajn b’mod konformi mar-rekwiżiti lokali.

Stabilixxi d-doża ta' Caelyx pegylated liposomal li għandha tingħata (bbażata fuq id-doża rakkomandata u l-erja tas‑superfiċje tal-ġisem tal-pazjent). Iġbed il-volum xieraq ta' Caelyx pegylated liposomal f'siringa sterili. Għandha tintuża teknika asettika bl-iżjed mod strett peress illi f’Caelyx pegylated liposomal m’hemmx sustanzi preżervattivi jew batterjostatiċi. Id-doża xierqa ta' Caelyx pegylated liposomal għandha tiġi dilwita f'5 % (50 mg/ml) soluzzjoni glucose għall-infużjoni qabel ma tingħata. Għal dożi < 90 mg iddilwixxi Caelyx pegylated liposomal f'250 ml u għal dożi ≥ 90 mg, iddilwixxi Caelyx pegylated liposomal f'500 ml. Dan jista' jiġi infuż fuq medda ta' 60 jew 90 minuta kif spjegat f' 4.2.

L-użu ta' dilwent ieħor minflok 5 % (50 mg/ml) soluzzjoni glucose għall-infużjoni jew il-preżenza ta' sustanzi batterjostatiċi bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-preċipitazzjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal.

Huwa rrakkomandat li l-pajp ta' infużjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal jitqabbad mill-port tal-ġenb tal-infużjoni għal ġol vina ta' 5 % (50 mg/ml) glucose. L-infużjoni tista' ssir minn vina periferali. Tużax ma’ filtri tal-pajp tad-dripp.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht,

Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/96/011/001

EU/1/96/011/002

EU/1/96/011/003

EU/1/96/011/004

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Ġunju 1996

Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta’ Mejju 2006

1. **DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL‑PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir‑rigward tal-użu siGur u effETTIVtal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Il-Belġju

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L‑UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal‑Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r‑riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**  **CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTUNA 20 mg/10 ml – kunjett 1**  **CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTUNA 20 mg/10 ml – 10 kunjetti** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

doxorubicin hydrochloride

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA** |

1 ml ta’ Caelyx pegylated liposomal fih 2 mg doxorubicin hydrochloride.

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

Eċċipjenti: α-(2-[1,2-distearoyl -sn-glycero(3) phosphoxy] ethylcarbamoyl)-ϖ-methoxypoly (oxyethylen)-40 sodium salt, soy phosphatidylcholine kompletament idroġenat, kolesterol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

kunjett 1

10 kunjetti

20 mg/10 ml

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

**Użu għal ġol vini** **wara d-dilwizzjoni.**

Aqra l-fuljetta ta' tagħrif qabel l-użu.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

**Tibdlux ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' doxorubicin hydrochloride**.

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

**Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.**

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

**Ċitotossiku**

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht,

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/96/011/001 (kunjett 1)

EU/1/96/011/002 (10 kunjetti)

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL- LOTT** |

LOTT

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-KARTA TA’ BARRA JEW**  **KARTUNA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml – kunjett 1**  **KARTUNA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml – 10 kunjett** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

doxorubicin hydrochloride

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA** |

1 ml ta’ Caelyx pegylated liposomal fih 2 mg doxorubicin hydrochloride.

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

Sustanzi mhux attivi: α-(2-[1,2-distearoyl-sn-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)-ϖ-methoxypoly(oxyethylen)-40 sodium salt, soy phosphatidylcholine idroġenat sew, kolesterol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

kunjett 1

10 kunjetti

50 mg/25 ml

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

**Użu għal ġol vini** **wara d-dilwizzjoni**.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

**Tibdlux ma' formulazzjonijiet oħrajn ta’ doxorubicin hydrochloride**.

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

**Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.**

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

**Ċitotossiku**

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht,

Olanda

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/96/011/003 (kunjett 1)

EU/1/96/011/004 (10 kunjetti)

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL- LOTT** |

LOTT

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **TIKKETTA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 20 mg/10 ml** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN** **GĦANDU JINGĦATA** |

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat sterili

doxorubicin hydrochloride

**IV wara d-dilwizzjoni.**

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

LOTT

|  |
| --- |
| **5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI** |

20 mg/10 ml

|  |
| --- |
| **6. OĦRAJN** |

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **TIKKETTA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat sterili

doxorubicin hydrochloride

**IV wara d-dilwizzjoni.**

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

LOTT

|  |
| --- |
| **5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI** |

50 mg/25 ml

|  |
| --- |
| **6. OĦRAJN** |

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

doxorubicin hydrochloride

**Aqra sew dan-il fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X'inhu Caelyx pegylated liposomal u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Caelyx pegylated liposomal

3. Kif għandek tuża Caelyx pegylated liposomal

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Caelyx pegylated liposomal

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Caelyx pegylated liposomal u għalxiex jintuża**

Caelyx pegylated liposomal huwa sustanza kontra t-tumur.

Caelyx pegylated liposomal jintuża għal trattament ta' kanċer tas-sider f'pazjenti b'riskju ta' problemi tal-qalb. Caelyx pegylated liposomal jintuża wkoll għal trattament ta' kanċer tal-ovarji. Jintuża biex joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer, biex iċekken it-tumur fid-daqs, biex jittardja t-tkabbir tat-tumur u biex itawwallek iż-żmien kemm iddum ħaj.

Caelyx pegylated liposomal jintuża wkoll flimkien ma’ mediċina oħra, bortezomib, għal kura ta’ majeloma multipla (kanċer tad-demm) f’pazjenti li rċevew mill-anqas terapija 1 minn qabel.

Caelyx pegylated liposomal jintuża wkoll biex itejjeb is-sarkoma ta' Kaposi tiegħek inkluż biex il-kanċer jiċċattja, jeħfief jew saħansitra jinxtorob. Sintomi oħra tas-sarkoma ta' Kaposi bħal nefħa madwar it-tumur, jistgħu jiġu għall-aħjar jew jgħibu.

Caelyx pegylated liposomal fih mediċina li kapaċi tinteraġixxi maċ-ċelluli b'mod illi toqtol iċ-ċelluli tal-kanċer selettivament. Doxorubicin hydrochloride f’Caelyx pegylated liposomal hu maqbud fi sferi zgħar ħafna jisimhom liposomi pegilati li jgħinu biex iwasslu l-prodott mediċinali mid-demm għat-tessut tal-kanċer u mhux f'tessut normali b'saħħtu.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma’ tuża Caelyx pegylated liposomal**

**Tużax Caelyx pegylated liposomal**

* jekk inti allerġiku għal doxorubicin hydrochloride, għall-karawett jew għas-soja jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Għandek tkellem lit-tabib dwar li ġej:

* jekk qegħda tirċievi kura għall-mard tal-qalb jew mard tal-fwied;
* jekk inti dijabetika, peress li Caelyx pegylated liposomal fih zokkor li jista' jkun jeħtieġ tibdil fil-kura tad-dijabete tiegħek;
* jekk għandek sarkoma ta' Kaposi u neħħewlek il-milsa;
* jekk tinduna b’xi selħiet, tibdil fil-kulur jew kull skonfort ieħor f’ħalqek

Il-każijiet ta’ mard interstizjali tal-pulmun ġew osservati f’pazjenti li jirċievu doxorubicin liposomali pegilat, inklużi każijiet fatali. Is-sintomi ta’ mard interstizjali tal-pulmun huma sogħla u qtugħ ta’ nifs, xi kultant bid-deni, li ma jkunux ikkawżati minn attività fiżika. Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta’ mard interstizjali tal-pulmun.

**Tfal u adolexxenti**

Caelyx pegylated liposomal m’għandux jintuża fi tfal u adolexxenti, peress li mhux magħruf kif il-mediċina ser taffettwhom.

**Mediċini oħra u Caelyx pegylated liposomal**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek

* jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta;
* dwar xi trattamenti oħrajn kontra l-kanċer li qed tieħu jew li kont qed tieħu, peress li għandha tingħata attenzjoni partikolari għall-dawk it-trattamenti li jnaqqsu n-numru ta’ ċelloli bojod tad‑demm, għax din tista’ twassal għal aktar tnaqqis fin-numru ta’ ċelloli bojod tad-demm. Jekk m’intix ċert(a) dwar liema trattamenti ingħatajt jew mard li kellek, iddiskutihom mat-tabib tiegħek.

**Tqala u treddigħ**

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Minħabba li s-sustanza attiva doxorubicin hydrochloride f’Caelyx pegylated liposomal tista' tikkawża difetti tat-twelid, huwa importanti li tgħid lit-tabib jekk taħseb li inti ħriġt tqila.

In-nisa għandhom jevitaw li joħorġu tqal u jużaw kontraċettiv waqt li jkunu qed jieħdu Caelyx pegylated liposomal u fit-tmien xhur wara li twaqqaf Caelyx pegylated liposomal.

L-irġiel għandhom jużaw kontraċettiv waqt li jkunu qed jieħdu Caelyx pegylated liposomal u fis-sitt xhur wara li twaqqaf Caelyx pegylated liposomal, sabiex is-sieħba tagħhom ma toħroġx tqila.

Peress li doxorubicin hydrochloride jista' jkun ta' ħsara għal trabi li jkunu mreddgħa, in-nisa għandhom jieqfu milli jreddgħu qabel ma jibdew trattament b’Caelyx pegylated liposomal. L-esperti tas-saħħa jirrakkomandaw li nisa bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom taħt kwalunkwe ċirkostanza biex jevitaw li jgħaddu l-HIV.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

M'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew tħaddem magni jekk tħoss għeja jew ngħas waqt it-trattament b’Caelyx pegylated liposomal.

**Caelyx pegylated liposomal fih iż-żejt tas-soja u sodium**

Caelyx pegylated liposomal fih iż-żejt tas-soja. Jekk inti allerġiku/a għall-karawett jew għas-soja, tużax din il-mediċina.

Caelyx pegylated liposomal fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża, li huwa ‘essenzjalment ħieles mis-sodium’.

1. **Kif għandek tuża Caelyx pegylated liposomal**

Caelyx pegylated liposomal hija formulazzjoni unika. M'għandhiex tintuża b'mod li tinbidel ma' formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

**Kemm ser jingħata Caelyx pegylated liposomal**

Jekk qed tieħu trattament għal kanċer tas-sider jew tal-ovarji, Caelyx pegylated liposomal jingħatalek f'dożi ta' 50 mg għal kull metru qwadru tal-erja tas-superfiċje ta' ġismek (skont it-tul u l-piż tiegħek). Id‑doża terġa' tiġi ripetuta kull 4 ġimgħat sakemm il-marda ma tibqax tinfirex u sakemm int tkun tista' tittollera t-trattament.

Jekk qed tieħu t-trattament għal majeloma multipla, u diġa rċevejt mill-anqas terapija waħda minn qabel, Caelyx pegylated liposomal ser jingħatalek b’doża ta’ 30 mg għal kull metru kwadru ta’ ġismek (ibbażat mit-tul u l-piż tiegħek) bħala infużjoni ġol-vina ta’ siegħa f’jum 4 ta’ ġimgħa 3 tal-programm ta’ kura b’bortezomib, immedjatament wara l-infużjoni b’bortezomib. Id-doża tiġi ripetuta sakemm ikollok rispons sodisfaċjenti u tkun tiflaħ għat-trattament.

Jekk qed tieħu t-trattament għal sarkoma ta' Kaposi, Caelyx pegylated liposomal jingħatalek f'doża ta' 20 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje ta’ ġismek (bażata fuq it-tul u l-piż tiegħek). Id-doża terġa' tiġi ripetuta kull 2 jew 3 ġimgħat għal 2 jew 3 xhur, imbagħad ta’ spiss kemm ikun hemm bżonn biex jinżamm it-titjib tal-kundizzjoni tiegħek.

**Kif jingħata Caelyx pegylated liposomal**

Caelyx pegylated liposomal ser jingħata lilek mit-tabib tiegħek permezz ta’ dripp (infużjoni) ġo vina. Skont id-doża u l‑indikazzjoni, dan jista’ jieħu sa 30 minuta għal aktar minn siegħa (i.e. 90 minuta)

**Jekk tieħu Caelyx pegylated liposomal aktar milli suppost**

Doża eċċessiva akuta tħarrax effetti sekondarji bħal selħiet fil-ħalq jew tnaqqas fin-numru ta' ċelluli bojod jew plejtlets fid-demm. It-trattament li tingħata jkun jinkludi antibijotiċi, trasfużjoni ta' ċelluli plejtlets, użu ta' fatturi li jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli bojod u trattament sintomatiku tas-selħiet fil-ħalq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Waqt l-infużjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal jistgħu jseħħu r-reazzjonijiet li ġejjin:

- reazzjoni allerġika severa li tista’ tinkludi wiċċ, xuftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuħa; diffiklutà biex tibla’ jew biex tieħu n-nifs; raxx bil-ħakk (ħorriqija)

- infjammazzjoni u djuq fil-passaġġi tan-nifs tal-pulmun, li jikkawżaw sogħla, tħarħir u qtugħ ta’ nifs (ażma)

- fwawar, għaraq, tkexkix ta’ bard jew deni

- uġigħ jew skumdità fis-sider

- uġigħ fid-dahar

- pressjoni għolja jew baxxa

- qalb tħabbat tgħaġġel

- aċċessjonijiet

Tista’ sseħħ tnixxja ta’ fluwidu tal-injezzjoni minn ġol-vini għal ġot-tessuti taħt il-ġilda. Jekk id-dripp iniggeż jew iweġġa’waqt li inti tkun qed tirċievi doża ta’ Caelyx pegylated liposomal, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

It-tabib tiegħek għandu jiġi kkuntattjat immedjatament jekk jiġi nnutat xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

* inti tiżviluppa deni, tħossok għajjien/a, jew jekk inti jkollok sinjali ta’ tbenġil jew ħruġ ta’ demm (komuni ħafna)
* ħmura, nefħa, taqxir, jew sensittività, l-aktar fl-idejn u s-saqajn (sindrome ‘tal-id u s-sieq’). Dawn l-effetti dehru b’mod komuni ħafna u xi drabi jkunu severi. F’każijiet severi, dawn l-effetti jistgħu jinterferixxu ma’ ċerti attivitajiet ta’ kuljum, u jistgħu jdumu 4 ġimgħat jew aktar qabel ma jfiequ kompletament. It-tabib jista’ jkun irid idum ma jibda u/jew inaqqas id-doża tat-trattament li jmiss (ara Strateġiji biex jiġi evitat u trattat is-sindrome tal-id u s-sieq, taħt)
* selħiet fil-ħalq, dijarea severa jew rimettar jew nawsja (komuni ħafna)
* infezzjonijiet (komuni), inkluż infezzjonijiet fil-pulmun (pulmonite) jew infezzjonijiet li jistgħu jaffettwaw il-vista tiegħek
* taqta’ nifsek (komuni)
* uġigħ sever fl-istonku (komuni)
* dgħufija severa (komuni)
* reazzjoni allerġika severa li tista’tinkludi wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuħa; diffikultà biex tibla’ jew tieħu n-nifs; raxx bil-ħakk (ħorriqija) (mhux komuni)
* waqfien tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat); insuffiċjenza tal-qalb, fejn il-qalb ma tippumpjax biżżejjed demm għall-kumplament tal-ġisem, li tikkawżalek qtugħ ta’ nifs u tista’ twassal għal nefħa fir-riġlejn (mhux komuni)
* tagħqid tad-demm li jimxi għal pulmun, jikkawża uġigħ fis-sider u jġegħlek taqta’ nifsek (mhux komuni)
* nefħa, sħana, jew sensittività fit-tessuti rotob ta’ saqajk, xi drabi b’uġigħ li jmur għall-agħar meta toqgħod bilwieqfa jew timxi (rari)
* raxx sever jew ta’ theddida għall-ħajja b’infafet u ġilda titqaxxar, b’mod partikolari madwar il-ħalq, l-imnieħer, l-għajnejn, u l-ġenitali (sindrome ta’ Stevens-Johnson) jew fuq biċċa kbira mill-ġisem (nekroliżi tossika tal-epidermide) (rari)

**Effetti sekondarji oħra**

Bejn l-infużjonijiet, jista’ jiġri dan li ġej:

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

* tnaqqis fin-numru ta’ ċelloli bojod tad-demm li jistgħu jżidu ċ-ċans ta’ infezzjonijiet. F’każijiet rari, għadd baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm jista’ jwassal għal infezzjoni severa. Anemija (tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm) tista’ tikkawża għeja, u tnaqqis fil-plejtlets fid-demm jista’ jżid ir-riskju ta’ ħruġ ta’ demm. Huwa minħabba dawn il-bidliet possibbli fiċ-ċelluli tad-demm tiegħek li inti se jkollok testijiet regolari tad-demm.
* tnaqqis fl-aptit;
* stitikezza;
* raxx fil-ġilda, inkluż ħmura fil-ġilda, raxx allerġiku fil-ġilda, raxx aħmar jew imqabbeż fil-ġilda
* jaqa’ x-xagħar
* uġigħ inkluż fil-muskoli u fil-muskolu tas-sider, fil-ġogi, fid-driegħ jew fir-riġel
* tħossok għajjien/a ħafna

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

* infezzjonijiet, inkluż infezzjoni severa mal-ġisem kollu (sepsi), infezzjonijiet fil-pulmuni, infezzjonijiet bil-virus tal-herpes zoster (ħruq ta’ Sant’Antnin), tip ta’ infezzjoni bil-batterji (infezzjoni b’mycobacterium avium complex), infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet fungali (inkluż traxx jew ħrar) infezzjoni tal-basal tax-xagħar, gerżuma infettata jew irritata, imnieħer, sinus jew gerżuma infettati (riħ)
* numru baxx ta’ tip ta’ ċellula bajda tad-demm (newtrofili), bid-deni
* telf sever ta’ piż u muskolu, ma jkunx hemm biżżejjed ilma fil-ġisem (deidratazzjoni), livelli baxxi ta’ potassium, sodium jew calcium fid-demm
* tħossok konfuż, tħossok anzjuż, depressjoni, diffikultà biex torqod
* ħsara fin-nervituri li tista’ tikkawża tingiż, titrix, uġigħ jew telf ta’ sensazzjoni tal-uġigħ, uġigħ fin-nervituri, tħoss affarijiet mhux normali fuq il-ġilda (bħal tingiż jew sensazzjoni ta’ insetti jiġru fuq il-ġilda, tnaqqis fis-sensazzjoni jew sensittività, speċjalment fil-ġilda
* bidla fis-sens tat-togħma, uġigħ ta’ ras, tħossok bi ngħas ħafna b’enerġija baxxa , tħossok stordut/a;
* għajnejn infjammati (konġuntivite)
* qalb tħabbat tgħaġġel
* pressjoni għolja jew baxxa, fwawar
* qtugħ ta’ nifs li jista’ jibda minħabba attività fiżika, fġir mill-imnieħer, sogħla
* inforra tal-istonku infjammata jew passaġġ tal-ikel infjammat, ulċeri (selħiet) fil-ħalq, indiġestjoni, diffikultà biex tibla’, uġigħ fil-ħalq, ħalq xott
* problemi fil-ġilda, inkluż ġilda bil-qxur jew xotta, ħmura fil-ġilda, nuffata jew ulċera (selħa) fil-ġilda, ħakk, irqajja’ skuri fil-ġilda
* ħruġ eċċessiv ta’ għaraq
* spażmi jew uġigħ fil-muskoli
* uġigħ inkluż fil-muskoli, fl-għadam jew fid-dahar
* uġigh meta tagħmel l-awrina
* reazzjoni allerġika għall-infużjoni tal-mediċina, mard jixbah l-influwenza, tkexkix ta’ bard, inforra infjammata tal-kavitajiet u l-passaġġi tal-ġisem, bħal ma huma l-imnieħer, il-ħalq jew il-passaġġ tan-nifs, tħossok dgħajjef, tħossok ma tiflaħx b’mod ġenerali, nefħa kkawżata minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-ġisem, nefħa fl-idejn, fl-għekiesi jew fis-saqajn
* telf ta’ piż

Meta Caelyx pegylated liposomal jintuża waħdu, xi wħud minn dawn l-effetti x’aktarx iseħħu anqas, u xi wħud ma seħħew xejn.

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

* infezzjonijiet bil-virus ta’ herpes simplex (ponta mal-ħalq meta jkollok riħ jew erpete tal-ġenitali), infezzjoni bil-fungu
* numbru baxx tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demm, żieda fin-numru ta’ ‘plejtlets’ (ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad)
* reazzjoni allerġika
* livell għoli ta’ potassium fid-demm, livell baxx ta’ magnesium fid-demm
* ħsara fin-nervituri li taffettwa aktar minn parti waħda tal-ġisem
* aċċessjonijiet (attakki), ħass ħażin
* sensazzjoni mhux pjaċevoli jew ta’ uġigħ, speċjalment meta tintmess, tħossok bi ngħas
* vista mċajpra, għajnejn idemmgħu
* it-taħbit tal-qalb jinħass mgħaġġel jew mhux dejjem l-istess (palpitazzjonijiet), mard tal-muskolu tal-qalb, ħsara fil-qalb
* ħsara fit-tessuti (nekrożi) fejn tingħata l-injezzjoni, vini infjammati li jikkawżaw nefħa u uġigħ, tħossok stordut meta tqum bilqegħda jew bilwieqfa
* skumdità fis-sider
* titfa’ l-gass, ħniek infjammati (ġinġivite)
* problemi jew raxxijiet fil-ġilda, inkluż ġilda li taqa’ qxur jew titqaxxar, raxx allerġiku fil-ġilda, ulċera (selħa) jew ħorriqija fil-ġilda, ġilda titlef il-kulur, bidla fil-kulur naturali (pigment) tal-ġilda, tikek żgħar ħomor jew vjola ikkawżati minn ħruġ ta’ demm taħt il-ġilda, problemi fid-dwiefer, akne
* dgħufija fil-muskoli
* uġigħ fis-sider
* irritazzjoni jew uġigħ fejn tingħata l-injezzjoni
* wiċċ minfuħ, temperatura tal-ġisem għolja
* sintomi (bħal infjammazzjoni, ħmura jew uġigħ) jirritornaw f’parti tal-ġisem li qabel tkun irċiviet terapija permezz ta’ radjazzjoni jew li qabel kienet ġarrbet ħsara minn injezzjoni tal-kimoterapija ġo vina.

**Effetti sekondarji rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

* infezzjoni li sseħħ f’persuni b’sistema immuni dgħajfa
* numru baxx ta’ ċelluli tad-demm li jipproduċihom il-mudullun tal-għadam
* retina infjammata, li tista’ tikkawża bidliet fil-vista jew telf tad-dawl
* ritmu mhux normali ta’ taħbit tal-qalb, traċċa mhux normali tal-qalb fuq ECG (elettrokardjogramma) u tista’ tkun b’qalb tħabbat bil-mod, problema bil-qalb li taffettwa t-taħbit tal-qalb u r-ritmu, ġilda u mukuża b’lewn blu ikkawżati minn ossiġnu baxx fid-demm
* twessigħ tal-arterji u l-vini ta-demm
* tagħfis fil-gerżuma
* ilsien juġgħa u minfuħ, ulċera (selħa) fuq ix-xoffa
* raxx fil-ġilda bi nfafet mimlijin bil-fluwidu
* infezzjoni fil-vaġina, ħmura fl-iskrotum
* problemi bl-inforra tal-kavitajiet u tal-passaġġi fil-ġisem, bħall-imnieħer, il-ħalq jew l-apparat tan-nifs
* riżultati mhux normali tad-demm minn testijiet tal-fwied, żieda fil-livell tal-‘kreatinina’ fid-demm

**Mhux magħruf** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

* kanċer tad-demm li jiżviluppa malajr u jaffettwa ċ-ċelluli tad-demm (lewkimja majelojde akuta), marda tal-mudullun tal-għadam li taffettwa ċ-ċelluli tad-demm (sindrome majelodisplastiku), kanċer tal-ħalq jew tax-xoffa
* sogħla u qtugħ ta’ nifs, possibbilment akkumpanjati minn deni, li ma jkunux ikkawżati minn attività fiżika (mard interstizjali tal-pulmun)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)\*. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

Strateġiji biex tevita u tikkura s-sindrome tal-id-sieq jinkludu:

* ixxarrab idejk u/jew saqajk ġo friskatur b’ilma kiesaħ kull meta tista' (eż waqt li tara t-televiżjoni, taqra, jew tisma' r-radju);
* iżżomm idejk u saqajk mikxufin (mingħajr ingwanti, peduni eċċ.);
* toqgħod f’postijiet friski;
* meta tagħmel is-sħana tieħu banjijiet kiesħa;
* tevita l-eżerċizzji goffi li jistgħu jagħmlu ħsara fis-saqajn (eż. ġiri);
* tevita li tesponi l-ġilda għal ilma sħun ħafna (eż. jakuzzi, sawna);
* tevita żraben issikkati jew bit-takkuna għolja.

Pyridoxine (Vitamina B6):

* vitamina B6 tinxtara mingħajr riċetta.
* ħu 50-150 mg kulljum malli tibda tara l-ewwel sinjali ta' ħmura jew tingiż.

**5. Kif taħżen Caelyx pegylated liposomal**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C ). Tagħmlux fil-friża.

Wara li jiġi dilwit:

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.

Mill-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il‑kundizzjonijiet u ż-żmien tal-ħazna waqt l-użu, huma r-responsabbiltà ta' min jużah u m'għandhomx ikunu iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta’ 2°C sa 8°C. Kunjetti parzjalment użati għandhom jintremew.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u fuq il-kartuna.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota illi qed juri sinjali ta' preċipitazzjoni jew xi frak ieħor.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għandekx bżonn. Dawn il-miżuri se jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Caelyx pegylated liposomal**

* Is-sustanza attiva hi doxorubicin hydrochloride. Millilitru wieħed ta’ Caelyx pegylated liposomal fih 2 mg ta’ doxorubicin hydrochloride b'formulazzjoni liposomali pegilata.
* Is-sustanzi l-oħra huma α-(2-[1,2-distearoyl-*sn-*glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)-ω-methoxypoly(oxyethylen)-40 sodium salt (MPEG-DSPE), soy phosphatidylcholine idroġenat kollu (HSPC), kolesterol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH). Ara sezzjoni 2.

Caelyx pegylated liposomal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: kunjetti li jipprovdu 10 ml (20 mg) jew 25 ml (50 mg).

**Kif jidher Caelyx pegylated liposomal u l-kontenut tal-pakkett**

Caelyx pegylated liposomal huwa sterili, jgħaddi d-dawl minnu u aħmar. Caelyx pegylated liposomal issibu f’kunjetti tal-ħġieġ f’pakkett ta’ wieħed jew għaxar kunjetti.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht,

Olanda.

**Manifattur**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju.

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2

33790 Halle/Westfalen

il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **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.  Teл.: +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) Ε.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 | **România**  BAXTER HEALTHCARE SRL  Tel: +40 372 302 053 |
| **Ireland**  Baxter Holding B.V.  Tel: +44 (0)1635 206345 | **Slovenija**  Baxter d.o.o.  Tel: +386 1 420 16 80 |
| **Ísland**  Baxter Medical AB  Sími: +46 8 632 64 00 | **Slovenská republika**  Baxter Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 10 11 50 |
| **Italia**  Baxter S.p.A.  Tel: +390632491233 | **Suomi/Finland**  Baxter Oy  Puh/Tel: +358 (09) 862 111 |
| **Κύπρος**  Baxter Holding B.V.  Τηλ: +31 (0)30 2488 911 | **Sverige**  Baxter Medical AB  Tel: +46 (0)8 632 64 00 |
| **Latvija**  Baxter Latvia SIA  Tel: +371 677 84784 | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Baxter Holding B.V.  Tel: +44 (0)1635 206345 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss (ara sezzjoni 3):

Kawtela għandha tiġi eżerċitata fil-ġestjoni tad-dispersjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieġ. Jekk Caelyx pegylated liposomal imiss il-ġilda jew il-mukoża, aħsel minnufih u sew b’ilma u sapun. Caelyx pegylated liposomal għandu jintuża u jintrema bl-istess mod kif isir bil‑prodotti mediċinali kontra l-kanċer oħrajn.

Stabilixxi d-doża ta' Caelyx pegylated liposomal li għandha tingħata (bbażata fuq id-doża rakkomandata u l-erja tas‑superfiċje tal-ġisem tal-pazjent). Iġbed il-volum xieraq ta' Caelyx pegylated liposomal f'siringa sterili. Għandha tintuża teknika asettika bl-iżjed mod strett peress illi f’Caelyx pegylated liposomal m’hemmx sustanzi preservattivi jew batterjostatiċi. Id-doża xierqa ta' Caelyx pegylated liposomal għanda tiġi dilwita f'5 % (50 mg/ml) soluzzjoni tal-glucose għall-infużjoni qabel ma tingħata. Għal dożi < 90 mg iddilwixxi Caelyx pegylated liposomal f'250 ml u għal dożi ≥ 90 mg, iddilwixxi Caelyx pegylated liposomal f'500 ml.

Biex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, id-doża tal-bidu għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tiġi nnutata ebda reazzjoni, l-infużjonijiet ta' wara b’Caelyx pegylated liposomal ikunu jistgħu jingħataw fuq medda ta' 60 minuta.

Fil-programm ta' provi dwar kanċer tas-sider, tibdil tal-infużjoni kien permess għal dawk il-pazjenti li kellhom reazzjoni għall-infużjoni kif ġej: 5 % tad-doża totali ġiet infuża bil-mod fl-ewwel 15‑il minuta. Jekk tkun tollerata mingħajr reazzjoni, r-rata ta' infużjoni tiġi rduppjata għall-15-il minuta li jmiss. Jekk tkun tollerata, l-infużjoni titlesta fis-siegħa li jmiss b'ħin ta' infużjoni totali ta' 90 minuta.

Jekk il-pazjent/a ġġarrab sintomi bikrija jew sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni, waqqaf l-infużjoni immedjatament, agħti il-premedikamenti xierqa (antistamini u/jew kortikosterojd li jaġixxi fuq perijodu ta’ żmien qasir) u erġa' ibda b'rata iżjed baxxa.

L-użu ta' xi dilwent ieħor li mhux 5 % (50 mg/ml) soluzzjoni tal-glucose għall-infużjoni jew il-preżenza ta' sustanzi batterjostatiċi bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-preċipitazzjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal.

Huwa rrakkomandat li l-pajp ta' infużjoni ta’ Caelyx pegylated liposomal jitqabbad mill-port tal-ġenb ta' infużjoni tal-glucose għal ġol-vini 5 % (50 mg/ml). L-infużjoni tista' ssir minn vina periferali. Tużax b’filtri tal-pajp tad-dripp.