

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Disperzija je sterilna, prosojna in rdeče barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je indicirano za zdravljenje:

- Metastatskega raka dojke pri bolnicah s povečanim tveganjem za bolezen srca, v obliki monoterapije.
- Napredovalega raka jajčnikov, če predhodno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, indicirano za prvo linijo, pri bolnici ni bilo uspešno.
- V kombinaciji z borteomibom za zdravljenje napredovalega diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli najmanj eno vrsto predhodnega zdravljenja in so bodisi že imeli presaditev kostnega mozga ali pa niso primerni zanjo.
- Z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma (KS) pri bolnikih z majhnim številom celic CD4 (< 200 limfocitov CD4/mm³) in razširjeno mukokutano ali visceralno boleznijo.

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal lahko uporabljate kot sistemsko kemoterapijo prve izbire ali kot kemoterapijo druge izbire pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom in bolezen, ki je napredovala kljub predhodni kombinirani sistemski kemoterapiji z vsaj dvema od naslednjih citostatikov: alkaloid vinke, bleomicin in standardni doksorubicin (ali kakšen drug antraciklin) ter pri tistih bolnikih, ki so slabo prenašali takšno predhodno kombinirano sistemsko kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Rak dojk in rak jajčnikov

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

Diseminirani plazmocitom

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

Z aidsom povezan Kaposijev sarkom

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

Za vse bolnike

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

Smernice za prilagajanje odmerka zdravila Caelyx pegylated liposomal

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

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

Preglednica za hematološko toksičnost (Preglednica 3) podaja shemo za prilagajanje odmerka, uporabljeno v kliničnih študijah le pri zdravljenju bolnic z rakom dojk ali rakom jajčnikov. Prilagoditev odmerka za bolnike, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, je prikazana v Preglednici 4 v nadaljevanju.

Preglednica 1. Palmarno-plantarna eritrodizestezijska

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

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

Preglednica 2. Stomatitis

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

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

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

		nato zmanjšajte odmerke za 25% ali nadaljujte s polnim odmerkom in podporo z rastnim faktorjem.
--	--	---

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

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

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

*za dodatne informacije o odmerjanju borteomiba in prilagoditvi odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za borteomib

Pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom in prejemajo zdravilo Caelyx pegylated liposomal, je zaradi hematoloških toksičnih učinkov lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve ali odložitev zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Caelyx pegylated liposomal začasno prekinite pri bolnikih, ki imajo absolutno število nevtrofilcev $< 1.000/\text{mm}^3$ in/ali število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$. Kot sočasno zdravljenje za izboljšanje krvne slike lahko v primeru zmanjšanja absolutnega števila nevtrofilcev na $< 1.000/\text{mm}^3$ med naslednjimi krogi uporabite G-CSF (ali GM-CSF).

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetika zdravila Caelyx pegylated liposomal, ugotovljena pri majhnem številu bolnikov s povečano koncentracijo celotnega bilirubina, se ne razlikuje od farmakokinetike pri bolnikih z normalnim celokupnim bilirubinom. Toda dokler še ni dodatnih izkušenj, morate odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal pri bolnikih z okvaro jeter zmanjšati glede na izkušnje kliničnih raziskav raka dojke in raka jajčnikov, in sicer: če je koncentracija bilirubina na začetku zdravljenja med 1,2 in 3,0 mg/dl, prvi odmerek zmanjšajte za 25%. Če je koncentracija bilirubina $> 3,0 \text{ mg/dl}$, prvi odmerek

zmanjšajte za 50%. Če bolnik prenese prvi odmerek brez povečanja koncentracije serumskega bilirubina ali jetrnih encimov, lahko odmerek za 2. krog povečate na naslednjo odmerko raven, tj. če je bil prvi odmerek zmanjšan za 25%, ga v 2. krogu povečajte na polni odmerek; če je bil prvi odmerek zmanjšan za 50%, ga v 2. krogu povečajte na 75% polnega odmerka. Odmerek smete v naslednjih krogih povečati do polnega odmerka, če bolnik to dobro prenaša. Zdravilo Caelyx pegylated liposomal lahko uporabite pri bolnikih z metastazami v jetrih in s sočasnim povečanjem koncentracije bilirubina in jetrnih encimov do 4-kratne zgornje meje normalnega razpona vrednosti. Pred uporabo zdravila Caelyx pegylated liposomal morate oceniti delovanje jeter z običajnimi kliničnimi laboratorijskimi testi, npr. ALT/AST, alkalno fosfatazo in bilirubinom.

Bolniki z okvaro ledvic

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

Splenektomirani bolniki, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom

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

Pediatrični bolnik

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

Starostniki

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

Način uporabe

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

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

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

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

Rak dojke/rak jajčnikov/diseminirani plazmocitom

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

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

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

Z aidsom povezan Kaposijev sarkom

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Kardiotoksičnost

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mielosupresija

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

Dolgotrajna huda mielosupresija lahko vodi do sekundarnih okužb ali krvavitev.

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

Sekundarne hematološke maligne bolezni

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

Sekundarne neoplazme v ustni votlini

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

Infuzijske reakcije

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

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije (PPE)

Za PPE so značilne boleče makularne eritematozne kožne spremembe. Bolniki, pri katerih se ta učinek pojavi, ga opažajo večinoma po dveh ali treh dneh zdravljenja. Do izboljšanja običajno pride v enem do dveh tednih in v nekaterih primerih lahko traja 4 tedne ali več, da pride do popolnega izboljšanja. Za profilakso in zdravljenje PPE so uporabljali piridoksin v odmerku 50 do 150 mg na dan in kortikosteroide, vendar tovrstnega zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III niso ovrednotili. Med drugimi načini preprečevanja in zdravljenja PPE so hlajenje dlani in stopal s hladno vodo (namakanje, kopeli, plavanje), izogibanje prekomerni toploti ali topli vodi in skrb, da dlani in stopal nič ne stiska (izogibanje nošenja nogavic, rokavic ali tesne obutve). Kaže, da je PPE predvsem povezan z režimom odmerjanja in ga je mogoče ublažiti s podaljšanjem presledka med odmerki za 1 do 2 tedna (glejte poglavje 4.2), vendar je lahko ta reakcija pri nekaterih bolnikih huda in jih močno ovira ter lahko zahteva prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Intersticijska pljučna bolezen

Intersticijska pljučna bolezen, ki ima lahko akutni začetek, je bila opažena pri bolnikih, ki so prejeli pegilirani liposomski doksorubicin, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Če pri bolniku pride do poslabšanja respiratornih simptomov, kot so dispneja, suh kašelj in zvišana telesna temperatura, je treba zdravljenje z zdravilom Caelyx pegylated liposomal prekiniti, stanje bolnika pa je treba nemudoma preiskati. Če se intersticijska pljučna bolezen potrdi, je treba z zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal prenehati, bolnika pa je treba ustrezno zdraviti.

Ekstravazacija

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

Diabetiki

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

Pomožne snovi

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Ženske v rodni dobi/kontracepcija za moške in ženske

Zaradi genotoksičnega potenciala doksorubicinijevega klorida (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Caelyx pegylated liposomal in še 8 mesecev po zaključku zdravljenja.

Moškim se priporoča, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo in da ne spočnejo otroka med prejetjem zdravila Caelyx pegylated liposomal in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili nevtropenija, navzea, levkopenija, anemija in utrujenost.

Hudi neželeni učinki (neželeni učinki 3. oziroma 4. stopnje, ki so se pojavili pri $\geq 2\%$ bolnikov) so bili nevtropenija, PPE, levkopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitis, utrujenost, driska, bruhanje, navzea, zvišana telesna temperatura, dispneja in pljučnica. Med manj pogosto poročanimi hudimi neželenimi učinki so bili pljučnica zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii*, bolečine v trebuhu, okužba s citomegalovirusom vključno s citomegalovirusnim horioretinitisom, astenija, zastoj srca, kongestivno srčno popuščanje, pljučna embolija, tromboflebitis, venska tromboza, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

V preglednici so navedeni neželeni učinki, do katerih je prišlo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal (4.231 bolnikov) za zdravljenje raka dojke, raka jajčnikov, diseminiranega plazmocitoma ali z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma. Vključeni so tudi neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila (označeni so s črko "b"). Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti, kjer je to potrebno.

Preglednica 5: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal

Organski sistem	Pogostnost vseh stopenj	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	sepsa
		pljučnica
		pljučnica zaradi okužbe s <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		okužba s citomegalovirusom vključno s citomegalovirusnim horioretinitisom
		okužba z bakterijami kompleksa <i>Mycobacterium avium</i>
		kandidoza
		herpes zoster
		okužba sečil
		okužba
		okužba zgornjih dihal
		kandidiaza v ustni votlini
		folikulitis
		faringitis
		nazofaringitis
občasni	herpes simpleks	
	glivične okužbe	
redki	oportunistične okužbe (med drugim okužbe s povzročitelji iz rodov <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microspora</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> in <i>Toxoplasma</i> ter tuberkuloza) ^a	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogostnost neznana	akutna mieloična levkemija ^b
		mielodisplastični sindrom ^b
		neoplazme v ustih ^b

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	levkopenija
		nevtropenija
		limfopenija
		anemija (vključno s hipokromno anemijo)
	pogosti	trombocitopenija
		febrilna nevtropenija
	občasni	pancitopenija
trombocitemija		
redki	odpoved kostnega mozga	
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
		anafilaktična reakcija
	redki	anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšanje apetita
	pogosti	kaheksija
		dehidracija
		hipokaliemija
		hiponatriemija
		hipokalcemija
občasni	hiperkaliemija	
	hipomagneziemija	
Psihiatrične motnje	pogosti	stanje zmedenosti
		tesnoba
		depresija
		nespečnost
Bolezni živčevja	pogosti	periferna nevropatija
		periferna senzorična nevropatija
		nevralgija
		parestezija
		hipestezija
		disgevzija
		glavobol
		letargija
		omotica
	občasni	polinevropatija
		konvulzije
		sinkopa
		disestezija
		somnolenca
Očesne bolezni	pogosti	konjunktivitis
	občasni	zamegljen vid
		povečano solzenje
	redki	retinitis
Srčne bolezni ^a	pogosti	tahikardija
	občasni	palpitacije
		zastoj srca
		srčno popuščanje
		kongestivno srčno popuščanje
		kardiomiopatija
		kardiotoksičnost
	redki	ventrikularna aritmija
		desnokračni blok
		motnje prevajanja
atrioventrikularni blok		

		cianoza
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
		hipotenzija
		vročinski oblivi
		pljučna embolija
	občasni	nekroza na mestu infundiranja (vključno z nekrozo mehkih tkiv in kožno nekrozo)
		flebitis
		ortostatska hipotenzija
	redki	tromboflebitis
		venska tromboza
vazodilatacija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja
		dispneja pri naporu
		epistaksa
		kašelj
	občasni	astma
		bolečine v prsih
	redki	tiščanje v grlu
neznana pogostnost	intersticijska pljučna bolezen	
Bolezni prebavil	zelo pogosti	stomatitis
		navzea
		bruhanje
		driska
		zaprtje
	pogosti	gastritis
		aftozni stomatitis
		razjede v ustih
		dispepsija
		disfagija
		ezofagitis
		bolečine v trebuhu
		bolečine v zgornjem delu trebuha
		bolečine v ustih
	suha usta	
	občasni	flatulenca
gingivitis		
redki	glositis	
	razjede na ustnicah	
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske ^a
		izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapuloznim in papuloznim)
		alopecija
	pogosti	deskvamacija
		mehur na koži
		suha koža
		eritem
		srbenje
		prekomerno potenje
	hiperpigmentacija kože	
	občasni	dermatitis
		eksfoliativni dermatitis

		akne
		kožne razjede
		alergijski dermatitis
		urtikarija
		razbarvanje kože
		petehije
		motnje pigmentacije
		bolezni nohtov
	redki	toksična epidermalna nekroliza
		multiformni eritem
		bulozni dermatitis
		lihenoidna keratoza
	pogostnost neznan	Stevens-Johnsonov sindrom ^b
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine (vključno z mišičnoskeletnimi bolečinami v prsih, bolečinami v hrbtu in bolečinami v okončini)
	pogosti	mišični krči
		mialgija
		artralgija
	bolečine v kosteh	
občasni	šibkost mišic	
Bolezni sečil	pogosti	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	bolečine v dojkah
	redki	vaginalna okužba
		eritem skrotuma
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura
		utrujenost
	pogosti	infuzijska reakcija
		bolečina
		bolečine v prsih
		gripi podobna bolezen
		mrazenje
		vnetje sluznice
		astenija
		nelagodje
	edem	
		periferni edemi
	občasni	ekstravazacija na mestu aplikacije
		reakcija na mestu injiciranja
edem obraza		
	hipertermija	
redki	bolezni mukoznih membran	
Preiskave	pogosti	hujšanje
	občasni	zmanjšan iztiski delež
	redki	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (vključno z zvišanjem vrednosti bilirubina v krvi, zvišanjem vrednosti alanin aminotransferaze in zvišanjem vrednosti aspartat aminotransferaze)
zvišana vrednost kreatinina v krvi		
Poškodbe,	občasni	fenomen pomnjenja obsevanja

zastupitve in zapleti pri posegih	(radiation recall phenomenon) ^a
-----------------------------------	--

^a glejte Opis izbranih neželenih učinkov

^b neželeni učinek, o katerem so poročali v obdobju trženja zdravila

Opis izbranih neželenih učinkov

Palmarno-plantarna eritrodizesteziya

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v kliničnih preskušanjih raka dojke ali jajčnikov, je bila palmarno-plantarna eritrodizesteziya (PPE). Skupna incidenca PPE v kliničnih preskušanjih raka dojke je bila 41,3%, v kliničnih preskušanjih raka pa 51,1%. Ti učinki so bili večinoma blagi, o hujših primerih (3. stopnje) pa so poročali pri 16,3% oziroma 19,6% bolnic. Incidenca smrtno nevarnih (4. stopnje) primerov je bila < 1%. PPE je redko povzročila dokončno ukinitvev zdravila (pri 1,9% oziroma 10,8%). O PPE so poročali pri 16% bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v kombinaciji z borteomibom. O PPE 3. stopnje so poročali pri 5% bolnikov, o primerih s PPE 4. stopnje pa niso poročali. Pogostnost PPE je bila bistveno nižja v populaciji bolnikov, ki so imeli z aidsom povezan Kaposijev sarkom (1,3% vse stopnje skupaj, 0,4% PPE 3. stopnje, primera PPE 4. stopnje ni bilo). Glejte poglavje 4.4.

Oportunistične okužbe

Neželeni učinki na dihalo so bili v kliničnih študijah z zdravilom Caelyx pegylated liposomal pogosti in bi lahko bili povezani z oportunističnimi okužbami pri bolnikih z aidsom. Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom se po prejemanju zdravila Caelyx pegylated liposomal pojavljajo oportunistične okužbe in so pogoste pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo zaradi okužbe z virusom HIV. V kliničnih študijah so bile najpogostejše oportunistične okužbe kandidoza, okužba s citomegalovirusom, herpes simpleks, pljučnica zaradi okužbe s Pneumocystis jirovecii in okužba z bakterijami kompleksa Mycobacterium avium.

Kardiotoksičnost

Zdravljenje z doksorubicinom v kumulativnem življenjskem odmerku > 450 mg/m² ali v manjšem odmerku pri bolnikih z dejavniki tveganja za bolezn srca je povezano s povečano incidenco kongestivnega srčnega popuščanja. Pri devetih od desetih bolnikov, ki so imeli z aidsom povezani Kaposijev sarkom in so prejeli kumulativni odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal nad 460 mg/m², endomiokardna biopsija ni pokazala nobenih znakov antraciklinske kardiomiopatije. Priporočeni odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal za bolnike, ki imajo z aidsom povezani Kaposijev sarkom, je 20 mg/m² na vsaka dva do tri tedne. Za doseg kumulativnega odmerka (> 400 mg/m²), pri katerem bi kardiotoksičnost pri teh bolnikih postala problem, bi bilo potrebnih več kot 20 krogov zdravljenja z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v obdobju 40 do 60 tednov.

Dodatno so endomiokardno biopsijo opravili tudi pri 8 bolnikih s solidnimi tumorji s kumulativnimi odmerki antraciklinov od 509 do 1.680 mg/m². Razpon stopnje kardiotoksičnosti po Billinghamu je bil od 0 do 1,5, kar pomeni odsotnost kardiotoksičnosti ali le blago kardiotoksičnost.

V osrednji raziskavi faze III, v kateri so zdravilo Caelyx pegylated liposomal primerjali s standardnim doksorubicinom, je 58 od 509 (11,4%) randomiziranih preiskovancev (od tega jih je bilo 10 zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v odmerku 50 mg/m² na vsake 4 tedne in 48 s standardnim doksorubicinom v odmerku 60 mg/m² na vsake 3 tedne) izpolnjevalo kriterije kardiotoksičnosti po protokolu, med zdravljenjem in/ali med spremljanjem po zdravljenju. Kardiotoksičnost je bila opredeljena kot zmanjšanje za 20 točk ali več od začetne vrednosti, če je iztisni delež levega prekata (LVEF) v mirovanju ostal v normalnem razponu vrednosti, ali zmanjšanje za 10 točk ali več, če je iztisni delež levega prekata postal nenormalen (manjši od spodnje meje normale). Pri nobenem od 10 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal s kardiotoksičnostjo po merilih LVEF, se niso pojavili znaki ali simptomi kongestivnega srčnega popuščanja. Nasprotno pa so se pri 10 od 48 bolnikov, ki so prejeli standardni doksorubicin s kardiotoksičnostjo po merilih LVEF pojavili tudi znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja.

Pri bolnikih s solidnimi tumorji, vključno s podskupino bolnic z rakom dojk ali rakom jajčnikov, zdravljenih z odmerkom 50 mg/m² na krog z življenjskimi kumulativnimi odmerki antraciklinov do 1.532 mg/m², je bila incidenca klinično pomembne disfunkcije srca majhna. Pri 418 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Caelyx pegylated liposomal v odmerku 50 mg/m² na krog, pri katerih so opravili meritev vrednosti iztisnega deleža levega prekata na začetku raziskave in vsaj eno kontrolno meritev s slikanjem MUGA, jih je 88 prejelo kumulativni odmerek antraciklina > 400 mg/m²- to je količina, ki je bila pri standardnih pripravkih doksorubicina povezana z večjim tveganjem za pojav kardiovaskularne toksičnosti. Le 13 od teh 88 bolnikov (15%) je imelo vsaj eno klinično pomembno spremembo LVEF, kar je bilo opredeljeno kot LVEF manjši od 45% ali zmanjšanje LVEF za vsaj 20 točk glede na vrednost na začetku raziskave. Poleg tega je le 1 bolnik (ki je dobil kumulativni odmerek antraciklina 944 mg/m²) prekinil zdravljenje v raziskavi zaradi kliničnih simptomov kongestivnega srčnega popuščanja.

Fenomen pomnjenja obsevanja (*radiation recall phenomenon*)

Do kožne reakcije je zaradi predhodnega obsevanja, med uporabo zdravila Caelyx pegylated liposomal prišlo občasno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

Primarna analiza kardiotoksičnosti je pokazala, da je tveganje za kardialne sopojuje kot funkcija kumulativnega odmerka antraciklina bistveno manjše pri zdravilu Caelyx pegylated liposomal kot pri

standardnem doksorubicinu (HR = 3,16, $p < 0,001$). Pri kumulativnih odmerkih, večjih od 450 mg/m², ni bilo pri zdravlilu Caelyx pegylated liposomal nobenih kardialnih pojavov.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

majhne permeabilnosti in notranji vodni puferski sistem, ki skupaj ohranjata doksorubicinijev klorid inkapsuliran, dokler liposomi krožijo v krvi.

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

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

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

Populacijska farmakokinetika

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

Bolnice z rakom dojk

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

Bolnice z rakom jajčnikov

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

Bolniki, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Plazemsko farmakokinetiko zdravila Caelyx pegylated liposomal so ovrednotili pri 23 bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so prejeli po en odmerek 20 mg/m² v 30-minutni infuziji. Farmakokinetični parametri zdravila Caelyx pegylated liposomal (v prvi vrsti za pegiliran liposomski doksorubicinijev klorid in majhno koncentracijo neinkapsuliranega doksorubicinijevega klorida), ugotovljeni po odmerku 20 mg/m², so prikazani v Preglednici 6.

Preglednica 6. Farmakokinetični parametri zdravila Caelyx pegylated liposomal pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, povezanim z aidsom

	Srednja vrednost ± standardna napaka
Parameter	20 mg/m ² (n=23)
Največja koncentracija v plazmi* (µg/ml)	8,34 ± 0,49

Plazemski očistek (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volumen porazdelitve (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ razpolovni čas (h)	5,2 ± 1,4
λ ₂ razpolovni čas (h)	55,0 ± 4,8

* izmerjeno na koncu 30-minutne infuzije

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Kardiotoksičnost

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

Dermalna toksičnost

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

Anafilaktoidni odziv

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

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

Lokalna toksičnost

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

Mutagenost in kancerogenost

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

Reprodukcijska toksičnost

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

Nefrotoksičnost

Študija je pokazala, da je zdravilo Caelyx pegylated liposomal v enkratnem intravenskem odmerku, večjem od dvakratnika kliničnega odmerka, toksično za ledvice pri opicah. Ledvično toksičnost pa so opazili tudi pri manjših enkratnih odmerkih doksorubicin klorida pri podganah in kuncih. Ker

ovrednotenje podatkovne baze o varnosti zdravila Caelyx pegylated liposomal za bolnike v postmarketinškem obdobju ni pokazalo bistvene nefrotoksične obremenitve zaradi jemanja zdravila Caelyx pegylated liposomal, omenjeni izsledki pri opicah morda niso pomembni za oceno tveganja pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

popolnoma hidrogeniran sojin fosfatidilholin (HSPC)

holesterol

amonijev sulfat

saharoza

histidin

voda za injekcije

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

20 mesecev

Po razredčenju:

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

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

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
10 vial
20 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po razredčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

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

Citotoksično

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
10 vial
50 mg/25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po razredčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

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

Citotoksično

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NALEPKA 20mg/10ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinijev klorid

i.v. po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

20 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NALEPKA 50 mg/25ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinijev klorid

i.v. po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

50 mg/25 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

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

Caelyx pegylated liposomal je zdravilo s protitumornim delovanjem.

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

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

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

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

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

Ne uporabljajte zdravila Caelyx pegylated liposomal

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Svojega zdravnika morate obvestiti, če imate kaj od naslednjega:

- če prejimate kakršna koli zdravila za srčno ali jetrno bolezen

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

Primeri intersticijske pljučne bolezni so bili opaženi pri bolnikih, ki so prejeli pegilirani liposomski doksorubicin, vključno s smrtnimi primeri. Simptomi intersticijske pljučne bolezni so kašelj in kratka sapa, včasih z zvišano telesno temperaturo, ki jih ne povzroči telesna dejavnost. Če opazite simptome, ki so lahko znaki intersticijske pljučne bolezni, takoj poiščite zdravstveno pomoč.

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Caelyx pegylated liposomal

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta

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

Nosečnost in dojenje

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

Ker lahko učinkovina zdravila Caelyx pegylated liposomal, doksorubicinijev klorid, povzroči prirojene napake pri novorojencu, je pomembno, da zdravniku poveste, če mislite, da ste noseči. Ženske morajo paziti, da med jemanjem zdravila Caelyx pegylated liposomal in še osem mesecev po prekinitvi zdravljenja z njim ne zanosijo in da uporabljajo kontracepcijo.

Moški morajo med jemanjem zdravila Caelyx pegylated liposomal in še šest mesecev po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati kontracepcijo, da njihove partnerice ne zanosijo.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal vsebuje sojino olje in natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Caelyx pegylated liposomal

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

Koliko zdravila Caelyx pegylated liposomal boste prejeli

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

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

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

Kako boste prejeli zdravilo Caelyx pegylated liposomal

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

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

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Med infuzijo zdravila Caelyx pegylated liposomal se lahko pojavijo naslednje reakcije:

- huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje v obraz, ustnice, usta, jezik ali grlo; oteženo požiranje ali dihanje; srbeč izpuščaj (koprivnica)
- vnetje in zoženje dihalnih poti v pljučih, kar povzroči kašljanje, sopenje in zadihanost (astma)
- vročinski oblivi, potenje, mraženje ali zvišana telesna temperatura
- bolečine ali neprijeten občutek v prsnem košu
- bolečine v hrbtu
- zvišan ali znižan krvni tlak
- hiter srčni utrip
- napadi s krči (epileptični napadi, konvulzije)

Lahko se zgodi, da pri injiciranju tekočina zateka iz vene v tkiva pod kožo. Če vam infuzija povzroča pekoč občutek ali bolečino, ko prejimate odmerek zdravila Caelyx pegylated liposomal, to nemudoma povejte zdravniku.

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- če dobite vročino, ste utrujeni ali imate znake, ki kažejo na krvavitev ali nastajanje podplutb (zelo pogosto)
- rdečina, oteklina, luščenje ali povečana občutljivost kože predvsem na dlaneh ali stopalih ('sindrom dlani in stopal'). Te učinke so opazili zelo pogosto in so v nekaterih primerih hudi. V hujših primerih lahko ti učinki motijo določene vsakodnevne dejavnosti in lahko trajajo do 4 tedne ali dlje, preden povsem izzvenijo. Zdravnik lahko preloži začetek naslednjega kroga in/ali zmanjša odmerek zdravila pri naslednjem krogu zdravljenja (glejte Načini za preprečevanje in zdravljenje sindroma dlani in stopal, v nadaljevanju)
- razjede v ustih, huda driska ali bruhanje ali slabost (zelo pogosti)
- okužbe (pogosti), vključno z okužbami pljuč (pljučnica) ali okužbami, ki lahko prizadenejo vid
- zadihanost (pogosti)

- hude bolečine v trebuhu (pogosti)
- huda oslabeledost (pogosti)
- huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje v obraz, ustnice, usta, jezik ali grlo oziroma žrelo, oteženo požiranje ali dihanje, srbeč izpuščaj (koprivnica) (občasni)
- zastoj srca (srce preneha biti); srčno popuščanje, pri katerem srce ne more v zadostni meri črpati krvi v druge dele telesa, kar povzroča zadihanost in lahko povzroči otekanje nog (občasni)
- krvni strdek, ki pride v pljuča in povzroči bolečine v prsnem košu in zadihanost (občasni)
- otekanje, občutek toplote ali občutljivost v mehkih tkivih nog včasih skupaj z bolečino, ki se poslabša, kadar stojite ali med hojo (redki)
- hud ali življenjsko nevaren izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (Stevens-Johnsonov sindrom) ali po skoraj celem telesu (toksična epidermalna nekroliza) (redki)

Drugi neželeni učinki

Med posameznimi infuzijami se lahko pojavijo:

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

- zmanjšanje števila levkocitov, kar lahko poveča možnosti okužb. V redkih primerih lahko premajhno število levkocitov privede do resne okužbe. Anemija (zmanjšanje števila eritrocitov) lahko povzroči utrujenost, zmanjšano število trombocitov v krvi pa lahko poveča nevarnost za krvavitve. Zaradi možnosti, da pride do spremembe števila krvnih celic v vaši krvi, boste imeli redne krvne preiskave.
- zmanjšan apetit
- zaprtje
- kožni izpuščaji, med drugim rdečina kože, alergijski izpuščaj, izpuščaj z rdečino ali izpuščaj dvignjen nad nivo kože
- izpadanje las
- bolečine v mišicah in mišičju prsnega koša, v sklepih rokah ali nogah
- huda utrujenost

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

- okužbe, vključno s hudo okužbo po celem telesu (sepsa), okužbe v pljučih, okužbe z virusom herpes zoster (pasovec), vrsta bakterijske okužbe (z bakterijami kompleksa Mycobacterium avium), okužba sečil, glivične okužbe (vključno z razrastom glivice kandidate (kandidoza) in kandidozo v ustih), okužba lasnih korenin, okužba ali razdraženost grla, okužba nosu, sinusov grla (prehlad)
- zmanjšanje števila vrste levkocitov (nevtrofilcev) s sočasno zvišano telesno temperaturo
- huda izguba telesne mase in izguba mišične mase, pomanjkanje vode v telesu (izsušenost), znižane vrednosti kalija, natrija ali kalcija v krvi
- občutek zmedenosti, občutek tesnobe, depresija, težave s spanjem
- okvara živcev, ki lahko povzroča zbadanje, odrevenelost, bolečine ali zmanjšan občutek za bolečino, bolečina v poteku živca, neobičajen občutek v koži (kot sta zbadanje ali občutek gomazenja), zmanjšana občutljivost oziroma zaznavanje, zlasti v koži
- spremenjeno zaznavanje okusa, glavobol, huda zaspanost s pomanjkanjem energije, občutek omotičnosti
- vnetje oči (konjunktivitis)
- hiter srčni utrip
- zvišan ali znižan krvni tlak, vročinski oblivi
- zadihanost, ki se lahko pojavi ob telesni dejavnosti, krvavitve iz nosu, kašelj
- vnetje želodčne sluznice ali požiralnika, razjede (ranice) v ustih, prebavne motnje, oteženo požiranje, bolečine v ustih, suha usta
- težave s kožo, med drugim luščenje ali suhost kože, rdečina kože, mehurji ali razjede (ranice) na koži, srbenje, temne lise na koži
- prekomerno potenje
- krči ali bolečine v mišicah
- bolečine, med drugim v mišicah, kosteh ali hrbtu
- bolečine pri uriniranju

- alergijska reakcija na infuzijo zdravila, gripi podobna bolezen, mrazenje, vnetje sluznic, ki obdajajo votle in cevaste organe v telesu, kot so nos, usta ali sapnik, občutek šibkosti, splošno slabo počutje, otekanje zaradi zastajanja vode v telesu, otekanje rok, gležnjev ali stopal
- hujšanje

Pri samostojni uporabi zdravila Caelyx pegylated liposomal je verjetnost, da se bodo pojavili nekateri od teh učinkov, manjša, drugi pa se sploh ne pojavljajo.

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

- okužbe z virusom herpesa simpleksa (herpes na ustnicah ali spolovilu), glivična okužba
- znižanje števila vseh vrst krvnih celic, zvišano število trombocitov (krvnih ploščic, ki omogočajo strjevanje krvi)
- alergijska reakcija
- zvišana raven kalija v krvi, znižana raven magnezija v krvi
- okvara živcev na več kot enem mestu v telesu
- napadi s krči, izguba zavesti
- neprijetni občutki ali boleče zaznavanje, zlasti dotik, občutek zaspanosti
- zamegljen vid, solzenje
- hiter ali neenakomeren srčni utrip (palpitacije), bolezen srčne mišice, okvara srca
- poškodba tkiva (nekroza) na mestu injiciranja, vnetje vene z oteklino in bolečinami, omotičnost pri vstajanju v sedeč ali stoječ položaj
- neprijeten občutek v prsnem košu
- vetrovi, vnetje dlesni (gingivitis)
- kožne spremembe ali izpuščaji, vključno z grobim ali drobnim luščenjem, alergijski izpuščaj na koži, razjede (ranice) ali koprivnica na koži, razbarvanje kože, sprememba naravne barve kože (pigmenta) v koži, majhne rdeče ali vijolične pikice zaradi podkožne krvavitve, težave z nohti, akne
- šibkost mišic
- bolečine v dojkah
- razdraženost ali bolečina na mestu injiciranja
- otekanje v obraz, zvišana telesna temperatura
- simptomi (kot so vnetje, rdečina ali bolečina), ki se ponovno pojavijo na delu telesa, ki je bil predhodno obsevan ali prizadet zaradi injiciranja kemoterapije v veno

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

- okužba, ki se pojavi pri ljudeh z oslabilim imunskim sistemom
- zmanjšanje števila krvnih celic, ki nastajajo v kostnem mozgu
- vnetje mrežnice, ki lahko povzroči motnje vida ali slepoto
- motnje srčnega ritma, nenormalen izvid na zapisu delovanja srca (EKG, elektrokardiogram), lahko s počasnim bitjem srca, težave s srcem, ki vplivajo na utrip in ritem, modro obarvana koža in sluznice zaradi nizke vsebnosti kisika v krvi
- razširitev krvnih žil
- občutek tiščanja v grlu
- vnet in otečen jezik, razjede (ranice) na ustnici
- kožni izpuščaj z mehurji, napolnjenimi s tekočino
- okužba nožnice, pordelost mošnje
- težave na sluznicah, ki obdajajo votle in cevaste organe v telesu, kot so nos, usta ali sapnik
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter, zvišana raven kreatinina v krvi

Pogostnost neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- rak krvi, ki se razvije hitro in prizadene krvne celice (akutna mieloična levkemija), bolezen kostnega mozga, ki prizadene krvne celice (mielodisplastični sindrom), rak v ustih ali na ustnici
- kašljanje in kratka sapa, ki ju morda spremlja zvišana telesna temperatura, in ki se ne pojavita zaradi telesne dejavnosti (intersticijska pljučna bolezen)

Poročanje o neželenih učinkih

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

Načini za preprečevanje in zdravljenje sindroma dlani in stopal:

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

Piridoksin (vitamin B₆):

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

5. Shranjevanje zdravila Caelyx pegylated liposomal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Po razredčenju:

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

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Caelyx pegylated liposomal

- Učinkovina je doksorubicinijev klorid. En ml zdravila Caelyx pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida v pegiliranem liposomskem pripravku.
- Druge sestavine so α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipoli(oksietilen)-40 natrijeva sol, popolnoma hidrogeniran sojin fosfatidilholin, holesterol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2.

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

Izgled zdravila Caelyx pegylated liposomal in vsebina pakiranja

Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je sterilno, prosojno in rdeče barve. Zdravilo Caelyx pegylated liposomal je na voljo v pakiranju z eno ali desetimi vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Nizozemska

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija.

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

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

España

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

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRILOGA IV
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za doksorubicin je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Na podlagi razpoložljivih podatkov o intersticijski pljučni bolezni, pridobljenih iz literature in spontanah poročil, ki so v nekaterih primerih vključevali tesno časovno povezavo, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med pegiliranim liposomskim doksorubicinom in intersticijsko pljučno boleznijo vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo pegilirani liposomski doksorubicin, ustrezno spremeniti.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za doksorubicin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) doksorubicin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.