

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : Medicines Org UK

מ"ג/מ"ל תרכיז לתמיסה לעירוי 2 liposomal Caelyxpegylated

Baxter HealthcareLtd
פרטי התקשרות

רכיב פעיל
הידרוכלוריד doxorubicin

קטגוריה משפטית
תרופה עם מרשם בלבד: POM

קוד ATC -
L01DB01
מצא מוצרים דומים-

[SmPC \)/emc/product/12931/smpc\(](http://SmPC/emc/product/12931/smpc)

הצג את תוכן העניינים

מידע זה מיועד לשימוש על ידי אנשי מקצוע בתחום הבריאות

1.שם המוצר הרפואי

מ"ג/מ"ל תרכיז לתמיסה לעירוי 2 liposomal Caelyx pegylated

2.הרכב איכותי וכמותי

מ"ל אחד של Caelyx pegylated liposomal מכיל 2 מ"ג דוקסורוביצין הידרוכלוריד בניסוח ליפוזומלי pegylated.
מה שמגדיל את זמן זרימת הדם, (MPS) ומגן על ליפוזומים מזיהוי על ידי מערכת הפגוציטים החד-גרעיניים pegylation קשור פני השטח.
תהליך זה ידוע בשם (MPEG) הוא דוקסורוביצין הידרוכלוריד המוקף בליפוזומים עם מתאוקסיפוליאתילן גליקול liposomal pegylated
Caelyx

חומרי עזר בעלי השפעה ידועה

מכיל סויה פוספטידילכולין (מפולי סויה) המודרן לחלוטין - ראה סעיף 4.3.

לרשימה המלאה של חומרי העזר, ראה סעיף 6.1.

3.טופס תרופות

תרכיז לתמיסה לעירוי (תרכיז סטרילי)

הפיזור הוא סטרילי, שקוף ואדום.

4.פרטים קליניים

4.1 התוויות טיפוליות

מצוין Caelyx pegylated liposomal

כמונותרפיה למטופלות עם סרטן שד גרורתי, כאשר קיים סיכון לבבי מוגבר.

לטיפול בסרטן שחלות מתקדם בנשים שנכשלו במשטר כימותרפיה קו ראשון מבוסס פלטינה.

בשילוב עם בורטזומיב לטיפול במיאלומה נפוצה פרוגרסיבית בחולים שקיבלו לפחות טיפול אחד קודם ושכבר עברו או אינם מתאימים להשתלת מח עצם.

לטיפול ב-KS (Kaposi's sarcoma) הקשורה לאיידס בחולים עם ספירת CD4 נמוכה (> CD4 200 לימפוציטים/מ"מ) ומחלה רירית עורית או קרביים נרחבת.

ניתן להשתמש ב-Caelyx pegylated liposomal כקו טיפול כימותרפי מערכתי קו ראשון, או כקו שני כימותרפיה בחולי איידס-KS עם מחלה שהתקדמה עם, או בחולים שאינם סובלניים לכימותרפיה מערכתית משולבת קודמת, הכוללת לפחות שניים מהתרופות הבאות: vincaalkaloid, bleomycin ו-doxorubicin סטנדרטי (או אנתרציקלין אחר).

4.2 מינון ושיטת מתן

יש לתת את Caelyx pegylated liposomal רק בפיקוח של אונקולוג מוסמך המתמחה במתן חומרים ציטוטוקסיים.

doxorubicinhydrochloride מציג תכונות פרמקוקינטיות ייחודיות ואין להשתמש בה להחלפה עם פורמולציות אחרות של liposomal Caelyxpegylated

פחולוגיה

סרטן השד/סרטן השחלות

ניתנת תוך ורידי במינון של 50 מ"ג/מ"ר Caelyx pegylated liposomal אחת ל-4 שבועות כל עוד המחלה לא מתקדמת והמטופל ממשיך לסבול את הטיפול.

מיאלומה נפוצה

ניתנת בקצב של 30 מ"ג/מ"ר ביום הרביעי של משטר בורטזומיב לשלושה שבועות כעירוי של שעה אחת הניתנת מיד לאחר עירוי בורטזומיב. משטר בורטזומיב מורכב מ-1.3 מ"ג/מ"ר בימים 1, 4, 8 ו-11 כל 3 שבועות. יש לחזור על המנה כל עוד המטופלים מגיבים בצורה משביעת רצון וסובלים טיפול. מינון יום 4 של שני התכשירים עשוי להתעכב עד 48 שעות בהתאם לצורך רפואי. מינונים של בורטזומיב צריכים להיות בהפרש של 72 שעות לפחות Caelyx pegylated liposomal

הקשור לאיידס KS

ניתנת תוך ורידי בקצב של 20 מ"ג/מ"ר Caelyx pegylated liposomal כשלושה שבועיים-שלושה. הימנע מרווחים קצרים מ-10 ימים מכיוון שלא ניתן לשלול הצטברות של תרופות ורעילות מוגברת. טיפול בחולים במשך חודשיים-שלושה מומלץ להשגת תגובה טיפולית. המשך טיפול לפי הצורך כדי לשמור על תגובה טיפולית.

לכל החולים

אם החולה חווה תסמינים מוקדמים או סימנים לתגובת עירוי (ראה סעיפים 4.4 ו-4.8), יש להפסיק מיד את העירוי, לתת תרופות קדם-תרופות מתאימות (אנטיהיסטמינים ו/או קורטיקוסטרואידים קצרי טווח) ולהתחיל מחדש בקצב איטי יותר.

הנחיות לשינוי מינון ליפוזומלי של Caelyx pegylated

כדי לנהל תופעות לוואי כגון אריתרודיסטזיה בכף היד (PPE), stomatitis או רעילות המטולוגית, המינון עשוי להיות מופחת או דחוי. הנחיות לשינוי מינון ליפוזומלי של Caelyx pegylated משנית לתופעות לוואי אלו מסופקות בטבלאות להלן. דירוג הרעילות בטבלאות אלו מבוסס על המכון הלאומי לסרטן

קריטריוני רעילות נפוצים (NCI-CTC).

הטבלאות עבור PPE (טבלה 1) וסטומטיטיס (טבלה 2) מספקות את לוח הזמנים לשינוי המינון בניסויים קליניים בטיפול בסרטן השד או השחלות (שינוי מחזור הטיפול המומלץ של 4 שבועות): אם רעילות אלו מתרחשות בחולים עם KS הקשור לאיידס, ניתן לשנות את מחזור הטיפול המומלץ של 2 עד 3 שבועות באופן דומה.

הטבלה לרעילות המטולוגית (טבלה 3) מספקת את לוח הזמנים לשינוי המינון בניסויים קליניים בטיפול בחולות עם סרטן שד או שחלות בלבד. שינוי מינון בחולים עם איידס-KS מסופק בעקבות טבלה 4.

טבלה 1. אריתרודיסטזיה של Palmar-Plantar

שבוע לאחר מנה קודמת של Caelyx pegylated Liposomal			
דרגת רעילות בזרם הערכה	שבוע 4	שבוע 5	שבוע 6
כיתה א' (אריתמה קלה, נפיחות או פיפות לא מפריעות עם פעילויות יומיומיות)	השתמש מחדש אלא אם כן המטופל חווה רעילות עורית קודמת דרגה 3 או 4, ובמקרה זה המתן שבוע נוסף	השתמש מחדש אלא אם כן המטופל חווה רעילות עורית קודמת דרגה 3 או 4, ובמקרה זה המתן שבוע נוסף	הפחת את המינון ב-25%; לחזור ל-4 שבועות הפסקה
כיתה 2 (אריתמה, נפיחות או נפיחות שמפריעים, אבל לא מונע נורמלי פעילויות פיזיות; שלפוחיות קטנות או כיבים פחות קוטר מ-2 ס"מ)	חכה שבוע נוסף	חכה שבוע נוסף	הפחת את המינון ב-25%; לחזור ל-4 שבועות הפסקה
דרגה 3 (שלפוחיות, כיבים או נפיחות שמפריעים להליכה או לפעילויות יומיומיות רגילות; לא יכול ללבוש רגיל הלבשה)	חכה שבוע נוסף	חכה שבוע נוסף	למשוך את המטופל
כיתה 4 (תהליך מפוזר או מקומי גורם לזיהומים סיבוכים, או מרותק למיטה מדינה או אשפוז)	חכה שבוע נוסף	חכה שבוע נוסף	למשוך את המטופל

טבלה 2. סטומטיטיס

שבוע לאחר מנה קודמת של Caelyx pegylated Liposomal			
דרגת רעילות ב הערכה נוכחית	שבוע 4	שבוע 5	שבוע 6
כיתה א' (כיבים ללא כאבים, אריתמה, או קלה כאב)	השתמש מחדש אלא אם כן המטופל חווה א דלקת stomatitis דרגה 3 או 4 קודמת ובמקרה זה המתן	השתמש מחדש אלא אם כן המטופל חווה א דלקת stomatitis דרגה 3 או 4 קודמת ובמקרה זה המתן	הפחת את המינון ב-25%; לחזור למרווח של 4 שבועות או לסגת מטופל לפי רופא הערכה

	שבוע נוסף	שבוע נוסף	כיתה 2
הפחת את המינון ב-25%; לחזור למרווח של 4 שבועות או לסגת מטופל לפי רופא הערכה	חכה שבוע נוסף	חכה שבוע נוסף	(אריתמה כואבת, בצקת, או כיבים, אבל יכול לאכול)
למשוך את המטופל	חכה שבוע נוסף	חכה שבוע נוסף	דרגה 3 (אריתמה כואבת, בצקת, או כיבים, אבל לא יכול לאכול)
למשוך את המטופל	חכה שבוע נוסף	חכה שבוע נוסף	כיתה 4 (דורש פרנטרלי או תמיכה אנטרלית)

טבלה 3. רעילות המטולוגית (ANC או טסיות דם) - טיפול בחולים עם סרטן השד או השחלות

שינוי	טסיות דם	ANC	כיתה
המשך טיפול ללא הפחתת מינון.	150,000 - 75,000	1,900 - 1,500	כיתה א'
המתן עד ל-1,500 ≤ ANC וטסיות דם ≤ 75,000; לעשות מחדש ללא הפחתת מינון.	75,000 > -50,000	1,500 > -1,000	כיתה 2
המתן עד ל-1,500 ≤ ANC וטסיות דם ≤ 75,000; לעשות מחדש ללא הפחתת מינון.	50,000 > -25,000	1,000 > -500	דרגה 3
המתן עד ל-1,500 ≤ ANC וטסיות דם ≤ 75,000; להפחית מינון ב-25% או להמשיך במינון מלא עם תמיכה בגורם גדילה.	25,000 >	500 >	כיתה 4

עבור חולי מיאלומה נפוצה שטופלו ב-Caelyx pegylated liposomal בשילוב עם בורטזומיב שחווים PPE או stomatitis, יש לשנות את המינון הליפוזומי של Caelyx pegylated כמתואר בטבלה 1 ו-2 לעיל, בהתאמה. טבלה 4 להלן מספקת את לוח הזמנים שלאחריו עבור שינויים אחרים במינון בניסוי הקליני בטיפול בחולים עם מיאלומה נפוצה המקבלים טיפול משולב של Caelyx pegylated liposomal ו-Bortezomib. למידע מפורט יותר על מינון בורטזומיב והתאמת מינון, עיין ב-SPC עבור בורטזומיב.

טבלה 4. התאמות מינון עבור טיפול משולב Caelyx pegylated liposomal + בורטזומיב - חולים עם מיאלומה נפוצה

בורטזומיב	Caelyx pegylated liposomal	מצב החולה
הפחת את המנה הבאה ב-25%.	אין למנות מחזור זה לפני יום 4; אם לאחר יום 4, הפחית את המנה הבאה ב-25%.	חום $38^{\circ}\text{C} \leq$ ו-1,000/mm ³ ANC ₃ >
אין מינון; אם לא ניתנות 2 מנות או יותר במחזור, הפחיתו את המינון ב-25% במחזורים הבאים.	אין למנות מחזור זה לפני יום 4; אם לאחר יום 4 הפחית את המנה הבאה ב-25% במחזורים הבאים אם בורטזומיב מופחת עקב רעילות המטולוגית.*	בכל יום של מתן תרופה לאחר יום 1 של כל מחזור: ספירת טסיות > 25,000/מ"מ ³ המוגלובין > 8 גרם/ד"ל ANC > 500/mm ³
אין לתת מינון עד להתאוששות לדרגה > 2 ולהפחית את המינון ב-25% עבור כל המנות מנות עוקבות.	אין לתת מינון עד להתאוששות לדרגה > 2 ולהפחית את המינון ב-25% עבור כל המנות הבאות.	רעילות שאינה קשורה לרפואה המטולוגית דרגה 3 או 4

עין ב-SPC עבור בורטוזומיב.	אין התאמות מינון.	כאב נירופתי או נירופתיה היקפית
----------------------------	-------------------	--------------------------------

*למידע נוסף על מינון בורטוזומיב והתאמת מינון, עין ב-SPC עבור בורטוזומיב

עבור חולי איידס-KS המטופלים ב-Caelyx pegylated liposomal, רעילות המטולוגית עשויה לדרוש הפחתת מינון או השעיה או עיכוב של הטיפול. השהה זמנית טיפול ליפוזומלי ב-Caelyx pegylated בחולים כאשר ספירת ANC היא $> 13mm/1,000$ או ספירת הטיות היא $> 3mm/50,000$. ניתן לתת G-CSF (או GM-CSF) כטיפול נלווה כדי לתמוך בספירת הדם כאשר ספירת ANC היא $> 3mm/1,000$ במחזורים הבאים.

ספיקת כבד

פרמקוקינטיקה ליפוזומלית של Caelyx pegylated שנקבעה במספר קטן של חולים עם רמות מוגברות של בילירובין כולל אינה שונה מחולים עם בילירובין כולל תקין; עם זאת, עד שנצבר ניסיון נוסף, יש להפחית את המינון הליפוזומי של Caelyx pegylated בחולים עם תפקוד כבד לקוי בהתבסס על הניסיון מתוכניות הניסויים הקליניים בשד ובשחלות כדלקמן: בתחילת הטיפול, אם הבילירובין הוא בין 1.2-3.0 מ"ג/ד"ל, המנה הראשונה מופחתת ב-25%. אם הבילירובין הוא מעל 3.0 מ"ג/ד"ל, המינון הראשון מופחת ב-50%. אם המטופל סובל את המנה הראשונה ללא עלייה בבילירובין בסרום או באנזימי כבד, ניתן להעלות את המינון עבור מחזור 2 לרמת המנה הבאה, כלומר, אם מופחתת ב-25% עבור המנה הראשונה, להעלות למינון מלא עבור מחזור 2. ; אם מופחתת ב-50% במנה הראשונה, להגדיל ל-75% מהמינון המלא עבור מחזור 2. ניתן להגדיל את המינון למינון מלא עבור המחזור הבאים אם נסבל. ניתן לתת Caelyx pegylated liposomal לחולים עם גרורות בכבד עם עלייה במקביל של בילירובין ואנזימי כבד עד פי 4 מהגבול העליון של הטווח התקין. לפני מתן Caelyx pegylated Liposomal, העריכו את תפקוד הכבד באמצעות בדיקות מעבדה קליניות קונבנציונליות כגון ALT/AST, פוספטאז אלקליין ובילירובין.

ליקוי כליות

מכיוון שדוקסורוביצין עובר מטבוליזם בכבד ומופרש במרה, אין צורך בשינוי מינון. נתונים פרמקוקינטיים של האוכלוסייה (בטווח פינוי קריאטינין שנבדק של 30-156 מ"ל/דקה) מוכיחים שפינוי ליפוזומלי פגיל של Caelyx אינו מושפע מתפקוד הכליות. אין נתונים פרמקוקינטיים זמינים בחולים עם פינוי קריאטינין של פחות מ-30 מ"ל לדקה.

חולי KS הקשורים לאיידס עם כריתת טחול

מכיוון שאין ניסיון עם Caelyx pegylated liposomal בחולים שעברו כריתת טחול, טיפול ב-Caelyx pegylated liposomal אינו מומלץ.

אוכלוסיית ילדים

הניסיון בילדים מוגבל. Caelyx pegylated liposomal אינו מומלץ לחולים מתחת לגיל 18.

קשיש

ניתוח מבוסס אוכלוסייה מראה כי הגיל בטווח הנבדק (21-75 שנים) אינו משנה באופן משמעותי את הפרמקוקינטיקה של liposomal Caelyxpegylated.

שיטת ניהול

ניתנת כעירוי תוך ורידי. להנחיות נוספות על הכנה ואמצעי זהירות מיוחדים לטיפול (ראה סעיף 6.6) Caelyx pegylated liposomal.

אין לתת את Caelyx pegylated liposomal כהזרקת בלוס או פיזור לא מדולל. מומלץ לחבר את קו העירוי הליפוזומלי של Caelyx דרך הפתח הצדדי של עירוי תוך ורידי של 5% (50 מ"ג/מ"ל) גלוקוז כדי להשיג דילול נוסף ולמזער את הסיכון לפקקת ואקסטרה-vase. העירוי עשוי להינתן דרך וריד היקפי. אין להשתמש עם מסננים מקוונים. אין לתת את Caelyx pegylated liposomal בדרך תוך שרירית או תת עורית (ראה סעיף 6.6).

למינונים > 90 מ"ג: יש לדלל את Caelyx pegylated liposomal ב-250 מ"ל תמיסת גלוקוז 5% (50 מ"ג/מ"ל) לעירוי.

למינונים ≤ 90 מ"ג: יש לדלל את Caelyx pegylated liposomal ב-500 מ"ל תמיסת גלוקוז 5% (50 מ"ג/מ"ל) לעירוי.

סרטן השד/סרטן השחלות/מיאלומה נפוצה

כדי למזער את הסיכון לתגובות עירוי, המינון הראשוני מנוהל בקצב שאינו עולה על 1 מ"ג לדקה. אם לא נצפתה תגובה של עירוי, ניתן לתת עירוי ליפוזומלי מסוג Caelyx pegylated לאחר תקופה של 60 דקות.

בחולים שחווים תגובה עירוי, יש לשנות את שיטת העירוי באופן הבא:

יש להחדיר 5% מהמינון הכולל באיטיות במהלך 15 הדקות הראשונות. אם נסבל ללא תגובה, ניתן להכפיל את קצב העירוי במשך 15 הדקות הבאות. אם נסבל, ניתן להשלים את העירוי במהלך השעה הקרובה למשך עירוי כולל של 90 דקות.

הקשור לאיידס KS

המינון של Caelyx pegylated liposomal מדולל ב-250 מ"ל תמיסת גלוקוז 5% (50 מ"ג/מ"ל) לעירוי וניתנת בעירוי תוך ורידי במשך 30 דקות.

4.3 התוויות נגד

רגישות יתר לחומר הפעיל, בוטנים או סויה, או לכל אחד מחומרי העזר המפורטים בסעיף 6.1.

אין להשתמש ב-Caelyx pegylated liposomal לטיפול ב-AIDS-KS שניתן לטפל בו ביעילות באמצעות טיפול מקומי או אלפא-אינטרפרון מערכתי.

4.4 אזהרות ואמצעי זהירות מיוחדים לשימוש

בהתחשב בהבדל בפרופילים הפרמקוקינטיים ובלוחות הזמנים של המינון, אין להשתמש ב-Caelyx pegylated liposomal להחלפה עם פורמולציות אחרות של doxorubicin hydrochloride.

רעילות לב

מומלץ שכל החולים המקבלים Caelyx pegylated liposomal באופן שגרתי יעברו ניטור אק"ג תכוף. שינויים א.ק.ג. חולפים כגון השטח גלי T, דיכאון מקטע ST והפרעות קצב שפירות אינם נחשבים כאינדיקציות חובה להפסקת טיפול ליפוזומלי ב-Caelyx. עם זאת, הפחתת קומפלקס QRS נחשבת מעידה יותר על רעילות לב. אם שינוי זה מתרחש, יש לשקול את הבדיקה המובהקת ביותר לפגיעה בשריר הלב של אנתרציקלין, כלומר ביופסיה אנדומיוקרדיאלית.

שיטות ספציפיות יותר להערכה וניטור של תפקודי לב בהשוואה לא.ק.ג. הן מדידה של חלק פליטת החדר השמאלי על ידי אקו לב או רצוי על ידי (Multigated Angiography) MJUGA. יש ליישם את השיטות הללו באופן שגרתי לפני התחלת טיפול ליפוזומלי מסוג Caelyx ולחזור על עצמו מעת לעת במהלך הטיפול. הערכת תפקוד החדר השמאלי נחשבת כחובה לפני כל מתן נוסף של Caelyx pegylated liposomal העולה על מינון מצטבר של אנתרציקלין לכל החיים של 450 מ"ג/מ"ג².

יש להשתמש בבדיקות ההערכה והשיטות שהוזכרו לעיל בנוגע לניטור ביצועי הלב במהלך טיפול באנתרציקלין לפי הסדר הבא: ניטור א.ק.ג., מדידת חלק פליטת חדר שמאל, ביופסיה אנדומיוקרדיאלית. אם תוצאת הבדיקה מצביעה על פגיעה לבבית אפשרית הקשורה לטיפול ליפוזומלי מסוג Caelyx, יש לשקול בזהירות את התועלת של המשך הטיפול מול הסיכון לפגיעה בשריר הלב.

בחולים עם מחלת לב הדורשת טיפול, יש לתת את Caelyx pegylated liposomal רק כאשר התועלת עולה על הסיכון למטופל.

יש להיזהר בחולים עם תפקוד לב לקוי המקבלים Caelyx pegylated liposomal.

בכל פעם שיש חשד לקרדיומיופטיה, כלומר, חלק הפליטה של החדר השמאלי ירד באופן משמעותי ביחס לערכי טרום הטיפול ו/או חלק הפליטה של החדר השמאלי נמוך מערך רלוונטי מבחינה פרוגנוסטית (למשל, > 45%), ניתן לשקול ביופסיה אנדומיוקרדיאלית. יש להעריך בקפידה את התועלת של המשך הטיפול מול הסיכון לפתח נזק לבבי בלתי הפיך.

אי ספיקת לב עקב קרדיומיופטיה עלולה להופיע בפתאומיות, ללא שינויים קודמים ב-ECG וייתכן גם להיתקל מספר שבועות לאחר הפסקת הטיפול.

יש להיזהר בחולים שקיבלו אנתרציקלינים אחרים. המינון הכולל של doxorubicin hydrochloride חייב לקחת בחשבון גם כל טיפול קודם (או במקביל) עם תרכובות קרדיוטוקסיות כגון אנתרציקלינים/אנטרקינונים אחרים או למשל, 5-fluorouracil. רעילות לב עלולה להתרחש גם במינונים מצטברים של אנתרציקלין הנמוכים מ-450 מ"ג/מ"ג² בחולים עם הקרנה קודמת מדיסטיגלית או באלה המקבלים במקביל טיפול בציקלופוספמיד.

פרופיל הבטיחות הלבבי עבור לוח הזמנים של המינון המומלץ הן לסרטן השד והן לסרטן השחלות (50 מ"ג/מ"ג²) דומה ל-20 מ"ג/מ"ג² פרופיל בחולים עם איידס-KS (ראה סעיף 4.8).

דיכוי מיאלו

למטופלים רבים המטופלים ב-Caelyx pegylated liposomal יש דיכוי מיאלוס בנקודת ההתחלה עקב גורמים כמו מחלת ה-HIV הקיימת שלהם או מספר תרופות נלוות או קודמות, או גידולים המערבים מח עצם. בניסוי המרכזי בחולות סרטן השחלות שטופלו במינון של 50 מ"ג/מ"ר, דיכוי מיאלוס היה בדרך כלל קל עד בינוני, הפיך, ולא היה קשור לאפיזודות של זיהום נייטרופני או אלח דם. יתרה מכך, בניסוי קליני מבוקר של Caelyx pegylated liposomal לעומת topotecan, השכיחות של אלח דם הקשור לטיפול הייתה נמוכה משמעותית בחולות סרטן השחלות שטופלו ב-Caelyx pegylated liposomal בהשוואה לקבוצת הטיפול בטופטקן. שכיחות נמוכה דומה של דיכוי מיאלוס נמצאה בחולות עם סרטן שד גורתי שקיבלו Caelyx pegylated liposomal בניסוי קליני ראשון. בניגוד לניסיון בחולות עם סרטן השד או סרטן השחלות, נראה כי דיכוי מיאלוס הוא אירוע הלוואי המגביל את המינון בחולות עם איידס-KS (ראה סעיף 4.8). בגלל הפוטנציאל לדיכוי מח עצם,

דיכוי מיאלוס דיכוי חמור מתמשך, עלול לגרום לזיהום-על או דימום.

במחקרים קליניים מבוקרים בחולים עם AIDS-KS נגד משטר bleomycin/vincristine, זיהומים אופורטוניסטיים היו ככל הנראה שכיחים יותר במהלך הטיפול ב-Caelyx pegylated liposomal. מטופלים ורופאים חייבים להיות מודעים לשכיחות גבוהה יותר זו ולנקוט בפעולה בהתאם.

ממאירות המטולוגית משנית

בדומה לתרופות אנטי-נאופלסטיות אחרות הפוגעות ב-DNA, דווח על לוקמיה מיאלואידית משנית ומיאלודיספלסיה בחולים שקיבלו טיפול משולב עם דוקסורוביצין. לכן, כל חולה המטופל בדוקסורוביצין צריך להיות תחת השגחה המטולוגית.

ניאופלזמות אוראליות משניות

מקרים נדירים מאוד של סרטן פה שניוני דווחו בחולים עם חשיפה ארוכת טווח (יותר משנה אחת) ל-Caelyx pegylated liposomal או אלו שקיבלו מינון מצטבר של Caelyx pegylated liposomal גבוה מ-720 מ"ג/מ"ר. מקרים של סרטן פה שניוני אובחנו הן, במהלך הטיפול ב-Caelyx pegylated liposomal, והן עד 6 שנים לאחר המנה האחרונה. יש לבדוק את המטופלים במרווחי זמן קבועים עבור נוכחות של כיב פה או כל אי נוחות בפה שעלולה להעיד על סרטן חלל שניוני.

תגובות הקשורות לעירוי

תגובות אינפוזיה חמורות ולעיתים מסכנות חיים, המאופיינות בתגובות דמויות אלרגיות או אנפילקטואידים, עם תסמינים הכוללים אסטמה, הסמקה, פריחה אורטיקרית, כאבי חזה, חום, יתר לחץ דם, טכיקרדיה, גירוד, הזעה, קוצר נשימה, פנים בצקת, צמרמורות, כאבי גב, לחץ בחזה ובגרון ו/או תת לחץ דם עלולים להתרחש תוך דקות מתחילת עירוי Caelyx pegylated liposomal. לעתים רחוקות מאוד, עוויתות נצפו גם ביחס לתגובות עירוי. הפסקה זמנית של העירוי בדרך כלל פותרת את התסמינים הללו ללא טיפול נוסף. עם זאת, תרופות לטיפול בתסמינים אלו (למשל, אנטיהיסטמינים, קורטיקוסטרואידים, אדרנלין ונוגדי פרוקוסים), כמו גם ציוד חירום צריכים להיות זמינים לשימוש מידי. ברוב החולים ניתן לחדש את הטיפול לאחר שחלפו כל התסמינים, ללא הישנות. לעתים נדירות חוזרות תגובות עירוי לאחר מחזור הטיפול הראשון. כדי למזער את הסיכון לתגובות עירוי, יש לתת את המינון הראשוני בקצב שלא יעלה על 1 מ"ג לדקה (ראה סעיף 4.2).

Palmar Plantar Erythrodysesthesia Syndrome (PPE)

קשור בעיקר ללוח הזמנים של המינון וניתן להפחיתו על ידי הארכת מרווח המינון לשבוע עד שבועיים (ראה סעיף 4.2). עם זאת, תגובה זו עלולה להיות חמורה ומתישה בחלק מהמטופלים ועשויה לדרוש הפסקת הטיפול (ראה סעיף 4.8) PPE כוללות שמירה על קרירות ידיים ורגליים, על ידי חשיפתם למים קרירים (השריה, אמבטיות או שחייה), הימנעות מחום מוגזם/מים חמים ושמירה עליהם ללא הגבלה (ללא גרביים, כפפות או נעליים הדוקות הולם). נראה כי PPE-אסטרטגיות אחרות למניעה וטיפול ב-III עם זאת, טיפולים אלו לא הוערכו בניסויים בשלב PPE-מאופיין בהתפרצויות עור כואבות ומאקולריות. בחולים החווים אירוע זה, זה נראה בדרך כלל לאחר שניים או שלושה מחזורי טיפול. שיפור מתרחש בדרך כלל תוך 1-2 שבועות, ובמקרים מסוימים עשוי להימשך עד 4 שבועות או יותר עד לפתרון מלא. פירידוקסין במינון של 50-150 מ"ג ליום וקורטיקוסטרואידים שימשו למניעה ולטיפול ב-PPE

אקסטרואזציה

אף על פי שדווח על נמק מקומי לאחר אקסטרואזציה לעיתים רחוקות מאוד, Caelyx pegylated liposomal נחשב לגורם גירוי. מחקרים בבעלי חיים מצביעים על כך שמתן דוקסורוביצין הידרוכלוריד כפורמולציה ליפוזומלית מפחית את הפוטנציאל לפגיעה בחוץ. אם מתרחשים סימנים או תסמינים כלשהם של אקסטרואזציה (למשל, צריבה, אריתמה) להפסיק

את העירוי מיד ולהתחיל מחדש בווריד אחר. מריחת קרח על מקום האקסטראוסיה למשך כ-30 דקות עשויה להועיל בהקלה על התגובה המקומית. אין לתת את Caelyx pegylated liposomal בדרך תוך שרירית או תת עורית.

חולי סוכרת

שימו לב שכל בקבוקון של Caelyx pegylated liposomal מכיל סוכרוז והמנה ניתנת בתמיסת גלוקוז של 5% (50 מ"ג/מ"ל) לעירוי.

חומרי עזר

תרופה זו מכילה פחות מ-1 ממול נתרן (23 מ"ג) לכל מנה והיא למעשה 'נטולת נתרן'.

לתופעות לוואי נפוצות שדרשו שינוי מינון או הפסקה, ראה סעיף 4.8.

4.5 אינטראקציה עם מוצרים תרופתיים אחרים וצורות אחרות של אינטראקציה

לא בוצעו מחקרים פורמליים של אינטראקציה של מוצר תרופתי עם Caelyx pegylated liposomal, אם כי ניסויי שילוב שלב II עם תרופות כימותרפיות קונבנציונליות נערכו בחולים עם ממאירות גינקולוגית. יש לנקוט משנה זהירות בשימוש במקביל במוצרים תרופתיים הידועים באינטראקציה עם דוקסורוביצין הידרוכלוריד סטנדרטי. Caelyx pegylated liposomal, כמו תכשירים אחרים של doxorubicin הידרוכלוריד, עשוי להגביר את הרעילות של טיפולים אנטי-סרטניים אחרים. במהלך ניסויים קליניים בחולות עם גידולים מוצקים (כולל סרטן השד והשחלות) שקיבלו במקביל cyclophosphamide או taxanes, לא צוינו רעילות תוספים חדשות. בחולים עם איידס, דווח על החמרה של דלקת שלפוחית הדם המושרה על ידי ציקלופוספאמיד והגברת רעילות הכבד של 6-mercaptopurine עם דוקסורוביצין הידרוכלוריד סטנדרטי. יש לנקוט זהירות בעת מתן כל חומר ציטוטוקסי אחר, במיוחד תרופות מיאלוטוקסיות, בו-זמנית.

4.6 פוריות, הריון והנקה

הריון

דוקסורוביצין הידרוכלוריד חשוד כגורם למומים מולדים חמורים במתן במהלך ההריון. לכן, אין להשתמש ב-pegylated liposomal Caelyx במהלך ההריון אלא אם כן יש צורך ברור.

נשים בעלות פוטנציאל הריון

יש להמליץ לנשים בגיל הפוריות להימנע מהריון בזמן שהן או בן זוגן הגבר מקבלים Caelyx pegylated liposomal ובששת החודשים שלאחר הפסקת הטיפול ב-Caelyx pegylated liposomal (ראה סעיף 5.3).

הנקה

לא ידוע אם Caelyx pegylated liposomal מופרש בחלב אדם. מכיוון שמוצרים תרופתיים רבים, כולל אנתרציקלינים, מופרשים בחלב אם, ובגלל הפוטנציאל לתופעות לוואי חמורות אצל תינוקות יונקים, לכן אמהות חייבות להפסיק את ההנקה לפני התחלת טיפול ליפוזומלי ב-Caelyx. מומחי בריאות ממליצים לנשים נגועות ב-HIV לא להניק את תינוקותיהן בשום פנים ואופן כדי למנוע העברת HIV.

פוריות

ההשפעה של דוקסורוביצין הידרוכלוריד על פוריות האדם לא הוערכה (ראה סעיף 5.3).

4.7 השפעות על היכולת לנהוג ולהשתמש במכוונות

ל-Caelyx pegylated liposomal אין השפעה או זניחה על היכולת לנהוג ולהשתמש במכוונות. עם זאת, במחקרים קליניים עד כה, סחרחורת ונמנום היו קשורים לעיתים רחוקות (>5%) עם מתן Caelyx pegylated liposomal. חולים הסובלים מתופעות אלו חייבים להימנע מנהיגה והפעלת מכוונות.

4.8 תופעות לא רצויות

סיכום פרופיל הבטיחות

תופעות הלוואי השכיחות ביותר ($\leq 20\%$) היו נייטרופאניה, בחילות, לויקופניה, אנמיה ועייפות.

תגובות לוואי חמורות (תגובות שליליות בדרגה 3/4 המתרחשות ב-2% יותר מהחולים) היו נויטרופניה, PPE, לויקופניה, לימפופניה, אנמיה, טרומבוציטופניה, סטומטיטיס, עייפות, שלשול, הקאות, בחילות, דלקת ריאות, דלקת ריאות. תופעות לוואי חמורות שדווחו בתדירות נמוכה יותר כללו דלקת ריאות *Pneumocystis jirovecii*, כאבי בטן, זיהום ציטומגלויורוס כולל ציטומגלויורוס *chorioretinitis*, אסתניה, דום לב, אי ספיקת לב, אי ספיקת לב גודשת, תסחיף ריאתי, *lebitis, anthrombophlebitis, anthrombohlebitis, anthrombophlebitis, anthrombophlebitis, anthrombophlebitis, anthrombophlebitis* ותסמונת סטיבנס-ג'ונסון.

רשימה טבלה של תגובות לוואי

טבלה 5 מסכמת את תגובות הלוואי של התרופה שהתרחשו בחולות שקיבלו Caelyx pegylated liposomal ב-4,231 חולות לטיפול בסרטן השד, סרטן השחלות, מיאלומה נפוצה ו-KS הקשור לאיידס. תופעות לוואי לאחר השיווק כלולות גם כן, כפי שמצוין על ידי "ב". שכיחות מוגדרות כשכיחות מאוד ($\leq 1/10$), נפוצות ($\leq 1/100$ עד $> 1/10$), נדירות ($\leq 1/1,000$ עד $> 1/100$), נדירות ($\leq 1/10,000$ עד $> 1/1,000$), נדיר מאוד ($> 1/10,000$) ואינו ידוע (לא ניתן להעריך את השכיחות מהנתונים הזמינים). בתוך כל קבוצת תדירות, היכן שרלוונטי, מוצגות תגובות שליליות לפי סדר ירידה ברצינות.

טבלה 5: תגובות שליליות בחולים שטופלו ב-Caelyx pegylated liposomal		
תגובה שלילי לתרופה	תדירות כל הציונים	כיתת איברי מערכת
אלח הדם	משותף	זיהומים ונגיעות
דלקת ריאות		
דלקת ריאות <i>Pneumocystis jirovecii</i>		
זיהום <i>Cytomegalovirus</i> כולל <i>Cytomegaloviruschorioretinitis</i>		
זיהום <i>avium Complex Mycobacterium</i>		
פטרית העור		
הרפס זוסטר		
דלקת בדרכי שתן		
הדבקה		
זיהום בדרכי הנשימה העליונות		
קנדידה דרך הפה		
פוליקוליטיס		
דלקת הלוע		
דלקת אף		
הרפס סימפלקס		
זיהום פטרייתי		
זיהום אופורטוניסטי (כולל אספרגילוס, היסטופלזמה, איזוספורה, לגינולה, מיקרוספורידיום, סלמונלה, סטפילוקוקוס, טוקסופלזמה, שתפת)א	נדיר	
לוקמיה מיאלואידית חריפה		
תסמונת מיאלודיספלסטיית		

ניאופלזמה אוראליטב		
לוקופניה	מאד שכיח	הפרעות בדם ובמערכת הלימפה
ניוטרופניה		
לימפופניה		
אנמיה (כולל היפוכרומית)		
טרומבוציטופניה	משותף	
נויטרופניה חום		
פנסיטופניה	נדיר	
טרומבוציטוזיס		
אי ספיקת מח עצם	נדיר	
רגישות יתר	נדיר	הפרעות במערכת החיסון
תגובה אנפילקטית		
תגובה אנפילקטואידית	נדיר	
תיאבון מופחת	מאד שכיח	מטבוליזם והפרעות תזונה
Cachexia	משותף	
התייבשות		
היפוקלמיה		
היפונתרמיה		
היפוקלצמיה		
היפרקלמיה	נדיר	
היפומגנזמיה		
מצב מבולבל	משותף	הפרעות פסיכיאטריות
חרדה		
דכאון		
נדודי שינה		
נוירופתיה היקפית	משותף	הפרעות במערכת העצבים
נוירופתיה סנסורית היקפית		
נוירלגיה		
פרסתזיה		
היפואסתזיה		
דיסגאוזיה		
כאב ראש		
תרדמה		
סחרחורת		

פוליניורופתיה	נדיר	
פרכוס		
סינקופה		
דיסאסתזיה		
נומה		
דלקת הלחמית	משותף	הפרעות עיניים
ראייה מטושטשת	נדיר	
הדמעות גדלו		
דלקת רשתית	נדיר	
טכיקרדיה	משותף	הפרעות לבא
דפיקות לב	נדיר	
דום לב		
אי ספיקת לב		
אי ספיקת לב גדושה		
קרדיומיופתיה		
רעילות לב		
הפרעת קצב חדרית	נדיר	
בלוק סניף צרור ימינה		
הפרעת הולכה		
חסימה אטריונוטריקולרית		
כחלון		
לחץ יתר	משותף	הפרעות כלי דם
יתר לחץ דם		
שטיפה		
תסחיף ריאתי	נדיר	
נמק באתר העירוי (כולל נמק של רקמות רכות ונמק עורי)		
דלקת הנוידיים		
תת לחץ דם אורתוסטטי		
טרומבופלביטיס	נדיר	
פקקת ורידים		
הרחבת כלי דם		
קוצר נשימה	משותף	מערכת הנשימה, בית החזה ו

קוצר נשימה במאמץ		
אפיסטקסיס		
להשתעל		
אסתמה	נדיר	
חוסר נוחות בחזה		
לחץ בגרון	נדיר	
סטומטיטיס	מאד שכיח	הפרעות במערכת העיכול
בחילה		
הקאה		
שלשול		
עצירות		
דלקת הקבה	משותף	
אפטות סטומטיטיס		
כיב בפה		
בעיות בעיכול		
הפרעת הבליעה		
דלקת הוושט		
כאבי בטן		
כאבי בטן עליונים		
כאבי פה		
פה יבש		
הפחה	נדיר	
דלקת החניכים		
גלוסיטיס	נדיר	
כיב שפתיים		
תסמונת אריתרודיסאסתזיה פלמאריתא	מאד שכיח	הפרעות בעור וברקמות התת עוריות
פריחה (כולל אריתמטית, מקולו-פפולרית ופפולרית)		
התקרחות		
פילינג עור	משותף	
שלפוחית		
עור יבש		
אדממת		

גירוד			
הזעת יתר			
היפרפיגמנטציה של העור			
דלקת העור	נדיר		
פילינג דרמטיטיס			
אקנה			
כיב בעור			
דרמטיטיס אלרגית			
סרפדת			
שינוי צבע העור			
פטכיות			
הפרעת פיגמנטציה			
הפרעת ציפורניים			
נמק אפידרמיס רעיל	נדיר		
אריתמה מולטיפורמה			
דרמטיטיס בולוס			
קרטוזיס ליכנואיד			
תסמונת סטיבנס-ג'ונסון	לא ידוע		
כאבי שרירים ושלד (כולל כאבי שרירים בחזה, כאבי גב, כאבים בגפיים)	מאד שכיח	הפרעות שרירים ושלד ורקמות חיבור	
התכווצות שרירים	משותף		
מיאלגיה			
ארתרלגיה			
כאב עצם			
חולשת שרירים	נדיר		
דיסוריה	משותף	הפרעות בכליות ובשתן	
כאבים בחזה	נדיר	הפרעות רבייה	
זיהום בנרתיק	נדיר		
אריתמה של האשכים			
פירקסיה	מאד שכיח	הפרעות כלליות ו תנאי אתר הניהול	
עייפות			
תגובה הקשורה לעירוי	משותף		
כאב			
כאב בחזה			

מחלה דמוית שפעת		
צמרמורת		
דלקת ברירית		
אסתניה		
מבוכה		
בצקת		
בצקת היקפית		
הרחקה באתר הניהול	נדיר	
תגובה באתר ההזרקה		
בצקת בפנים		
היפרתרמיה		
הפרעה בקרום הרירי	נדיר	
המשקל ירד	משותף	חקירות
חלק הפליטה ירד	נדיר	
בדיקת תפקודי כבד לא תקינה (כולל עלייה בבילירובין בדם, עלייה ב Alanineaminotransferase-Aspartateaminotransferase-1 מוגדל)	נדיר	
קריאטינין בדם עלה		
תופעת הזכרת קרינהא	נדיר	פציעה, הרעלה וסיבוכים פרוצדורליים

אלראותיאור של תגובות לוואי נבחרות

בתגובה שלילית לאחר השיווק

תיאור של תגובות לוואי נבחרותאריתרודיסאסתזיה של פלמאר פלנטר

ההשפעה הלא רצויה השכיחה ביותר שדווחה בניסויים קליניים בשד/שחלות הייתה אריתרודיססתזיה בכף היד (PPE). השכיחות הכוללת של PPE שדווחה הייתה 41.3% ו-51.1% בניסויים הקליניים של השחלות והשד, בהתאמה. תופעות אלו היו לרוב קלות, כאשר מקרים חמורים (דרגה 3) דווחו ב-16.3% ו-19.6% מהחולים. השכיחות המדווחת של מקרים מסכני חיים (דרגה 4) הייתה > 1%. PPE הביא לעיתים רחוקות להפסקת טיפול לצמיתות (1.9% ו-10.8%). PPE דווח ב-16% מחולי מיאלומה נפוצה שטופלו בטיפול משולב Caelyx pegylated liposomal פלוס בורטזומיב. PPE דרגה 3 דווח ב-5% מהחולים. לא דווח על PPE דרגה 4. שיעור ה-PPE היה נמוך משמעותית באוכלוסיית AIDS-KS (1.3% מכל הדרגות, 0.4% PPE דרגה 3, ללא PPE דרגה 4). ראה סעיף 4.4.

זיהומים אופורטוניסטיים

תופעות לא רצויות בדרכי הנשימה התרחשו בדרך כלל במחקרים קליניים של Caelyx pegylated liposomal ועשויות להיות קשורות לזיהומים אופורטוניסטיים (OI's) באוכלוסיית האיידס. זיהומים אופורטוניסטיים נצפים בחולי KS לאחר מתן Caelyx pegylated liposomal, והם נצפים לעתים קרובות בחולים עם HIV.

כשל חיסוני. ה-OI's שנצפו בשכיחות במחקרים קליניים היו קנדידה, ציטומגלווירוס, הרפס סימפלקס, דלקת ריאות *jirovecii* *Mycobacterium avium Complex* ו-*Pneumocystis*.

רעילות לב

שכיחות מוגברת של אי ספיקת לב קשורה לטיפול דוקסורוביצין במינונים מצטברים לכל החיים < 450 מ"ג/מ"ר או במינונים נמוכים יותר עבור חולים עם גורמי סיכון לבביים. ביופסיות אנדומיוקרדיאליות על תשעה מתוך עשרה חולי איידס-KS שקיבלו מינונים מצטברים של ליפוזומלי Caelyx pegylated גבוה מ-460 מ"ג/מ"ר אין עדות לקרדיומיופתיה הנגרמת על ידי אנתרציקלין. המינון המומלץ של liposomal Caelyx pegylated לחולי איידס-KS הוא 20 מ"ג/מ"ר לכל שבועיים-שלושה. המינון המצטבר שבו רעילות לב תהפוך לדאגה עבור חולי KS-AIDS (< 400 מ"ג/מ"ר) ידרוש יותר מ-20 קורסים של טיפול ליפוזומלי מסוג Caelyx pegylated במשך 40 עד 60 שבועות.

בנוסף, בוצעו ביופסיות אנדומיוקרדיאליות ב-8 חולי גידול מוצק עם מינונים מצטברים של אנתרצילין של 509 מ"ג/מ"ר-2-1,680 מ"ג/מ"ר. טווח ציוני הרעילות הלבבית של Billingham היה ציונים 0-1.5. ציוני דירוג אלה תואמים ללא רעילות לבבית או רעילות קלה.

בניסוי שלב III המרכזי לעומת דוקסורוביצין, 58/509 (11.4%) נבדקים חולקו באקראי (10 טופלו בליפוזומלי Caelyx pegylated במינון של 50 מ"ג/מ"ר/כל 4 שבועות לעומת 48 שטופלו עם דוקסורוביצין במינון של 60 מ"ג/מ"ר/כל 3 שבועות) עמדו בקריטריונים שהוגדרו בפרוטוקול לרעילות לב במהלך הטיפול ו/או המעקב. רעילות לב הוגדרה כירידה של 20 נקודות או יותר מקו הבסיס אם ה-LVEF המנוחה נשאר בטווח התקין או ירידה של 10 נקודות או יותר אם ה-LVEF הפך לא תקין (פחות מהגבול התחתון לנורמה). אף אחד מ-10 הנבדקים הליפוזומיים ב-Caelyx שסבלו מרעילות לב לפי קריטריונים של LVEF לא פיתחו סימנים ותסמינים של CHF. לעומת זאת, 10 מתוך 48 נבדקי דוקסורוביצין שהיו להם רעילות לבבית לפי קריטריונים של LVEF פיתחו גם סימנים ותסמינים של CHF.

בחולים עם גידולים מוצקים, כולל תת-קבוצה של חולים עם סרטן השד והשחלות, שטופלו במינון של 50 מ"ג/מ"ר מחזור עם מינונים מצטברים של אנתרצילין לכל החיים עד 1,532 מ"ג/מ"ר, השכיחות של הפרעה בתפקוד לבבי משמעותי מבחינה קלינית הייתה נמוכה. מתוך 418 החולים שטופלו ב-Caelyx pegylated liposomal 50 מ"ג/מ"ר/מחזור, ולאחר מדידת בסיס של מקטע פליטת חדר שמאל (LVEF) ומדידה מעקב אחת לפחות שהוערכה על ידי סריקת MUGA, ל-88 חולים היה מינון מצטבר של אנתרציקלין של מעל 400 מ"ג/מ"ר, רמת חשיפה הקשורה לסיכון מוגבר לרעילות קרדיוסקולרית עם doxorubicin קונבנציונלי. רק ל-13 מתוך 88 מטופלים אלו (15%) היה לפחות שינוי משמעותי קליני אחד ב-LVEF שלהם, המוגדר כערך LVEF של פחות מ-45% או ירידה של לפחות 20 נקודות מהבסיס. יתר על כן, רק מטופל אחד (מינון מצטבר של אנתרצילין של 944 מ"ג/מ"ר), הפסיק את הטיפול במחקר בגלל תסמינים קליניים של אי ספיקת לב.

תופעת הזכרת קרינה

הזכרות בתגובת עור עקב טיפול קרינתי קודם התרחשה באופן נדיר עם מתן ליפוזומלי פגילי של Caelyx.

דיווח על חשד לתופעות לוואי

חשוב לדווח על חשד לתופעות לוואי לאחר אישור המוצר. הוא מאפשר מעקב מתמשך אחר מאזן התועלת/סיכון של המוצר התרופתי. אנשי מקצוע בתחום הבריאות מתבקשים לדווח על כל חשד לתופעות לוואי דרך אתר Yellow Card Scheme: www.mhra.gov.uk/yellowcard או חפש את MHRA Yellow Card ב-Google Play או Apple App Store.

4.9 מנת יתר

מינון יתר חריף של doxorubicin הידרוכלוריד מחמיר את ההשפעות הרעילות של רירית, לויקופניה וטרומבוציטופניה. הטיפול במנת יתר חריפה של חולה עם דיכוי מיאלוס חמור מורכב מאשפוז, אנטיביוטיקה, עירוי טסיות וגרנולוציטים וטיפול סימפטומטי של רירית.

5. תכונות פרמקולוגיות

5.1 תכונות פרמקודינמיות

קבוצה תרופתית: חומרים ציטוטוקסיים (אנתרציקלינים וחומרים נלווים), קוד ATC: L01DB01.

מנגנון פעולה

החומר הפעיל של Caelyx pegylated liposomal הוא דוקסורוביצין הידרוכלוריד, אנטיביוטיקה ציטוטוקסית אנתרציקלין המתקבלת מ *Streptomyces peuceetius*. המנגנון המדויק של הפעילות האנטי-גידולית של דוקסורוביצין אינו ידוע. מקובל להאמין שעיכוב של סינתזת DNA, RNA וחלבונים אחראי לרוב ההשפעות הציטוטוקסיות. זו כנראה תוצאה של התערבות של האנתרציקלין בין זוגות בסיסים סמוכים של הסליל הכפול של ה-DNA ובכך מונעת את התנתקותם לשכפול.

יעילות ובטיחות קלינית

מחקר אקראי שלב III של Caelyx pegylated liposomal לעומת doxorubicin בחולות עם סרטן שד גרורתי הושלם ב-509 חולות. המטרה שצוינה בפרוטוקול של הוכחת אי-נחיתות בין Caelyx pegylated liposomal ו-doxorubicin הושגה, יחס הסיכון (HR) להישרדות ללא התקדמות (PFS) היה 1.00 (95% CI עבור 0.82-1.22). HR הטיפול עבור PFS כאשר מותאם למשתנים פרוגנוסטיים היה עקבי עם PFS עבור אוכלוסיית ITT.

הניתוח הראשוני של רעילות לב הראה שהסיכון לפתח אירוע לבבי כפונקציה של מינון מצטבר של אנתרצילין היה נמוך משמעותית עם Caelyx pegylated liposomal (HR=3.16, p > 0.001). Doxorubicin במינונים מצטברים מעל 450 מ"ג/מ"ר ללא היו אירועים לבביים עם Caelyx pegylated liposomal.

מחקר השוואתי שלב III של Caelyx pegylated liposomal לעומת topotecan במטופלים עם סרטן שחלות אפיתל בעקבות כישלון של כימותרפיה קו ראשון, מבוסס פלטינה, הושלם ב-474 חולות. הייתה יתרון בהישרדות הכוללת (OS) עבור חולים שטופלו בליפוזומל Caelyx pegylated על פני חולים שטופלו בטופוטקן, כפי שצוין על ידי יחס סיכון (HR) של 1.216 (95% CI: 1.000; 1.478), p=0.050. שיעורי ההישרדות לאחר שנה, שנתיים ו-3 היו 56.3%, 34.7% ו-20.2% בהתאמה ב-Caelyx pegylated liposomal, בהשוואה ל-54.0%, 23.6% ו-13.2% בטופוטקן.

עבור תת-קבוצת החולים עם מחלה רגישה לפלטינה ההבדל היה גדול יותר: HR של 1.432 (95% CI: 1.066; 1.923), p=0.017. שיעורי ההישרדות לאחר שנה, שנתיים ו-3 היו 74.1%, 51.2% ו-28.4% בהתאמה ב-Caelyx pegylated liposomal, בהשוואה ל-66.2%, 31.0% ו-17.5% ב-Topotecan.

הטיפוליים היו דומים בתת-קבוצת החולים עם מחלה עמידה בפלטינה: HR של 1.069 (95% CI: 0.823; 1.387), p=0.618. שיעורי ההישרדות לאחר שנה, שנתיים ו-3 שנים היו 41.5%, 21.1% ו-13.8% בהתאמה ב-Caelyx pegylated liposomal, בהשוואה ל-43.2% ו-17.2% ב-Topotecan.

מחקר שלב III אקראי, קבוצתי מקביל, פתוח, רב-מרכזי, המשווה את הבטיחות והיעילות של טיפול משולב של Caelyx pegylated liposomal פלוס בורטזומיב עם מונותרפיה של בורטזומיב בחולים עם מיאלומה נפוצה שקיבלו לפחות טיפול אחד קודם ושלא התקדמו בזמן שקיבלו טיפול מבוסס אנתרצילין, נערך ב-646 מטופלים. היה שיפור משמעותי בנקודת הסיום העיקרית של זמן להתקדמות (TTP) עבור חולים שטופלו בטיפול משולב של Caelyx pegylated liposomal בתוספת בורטזומיב בהשוואה לחולים שטופלו במונותרפיה של בורטזומיב, כפי שצוין על ידי הפחתת סיכון (RR) של 35% (95% CI: 21-47%), p > 0.0001, מבוסס על 407 אירועי TTP. חציון ה-TTP היה 6.9 חודשים עבור חולי המונותרפיה ב-Bortezomib בהשוואה ל-8.9 חודשים עבור חולי טיפול משולב של Caelyx pegylated liposomal פלוס בורטזומיב. ניתוח ביניים המוגדר בפרוטוקול (מבוסס על 249 אירועי TTP) הפעיל סיום מוקדם של המחקר לצורך יעילות. ניתוח ביניים זה הראה הפחתה בסיכון TTP של 45% (95% CI: 29-57%), p > 0.0001. חציון ה-TTP היה 6.5 חודשים עבור חולי הטיפול המונותרפי עם Bortezomib בהשוואה ל-9.3 חודשים עבור חולי הטיפול המשולב של Caelyx pegylated liposomal פלוס Bortezomib. תוצאות אלו, אם כי לא בשלות, היוו את הניתוח הסופי שהוגדר בפרוטוקול. הניתוח הסופי להישרדות כללית (OS) שבוצע לאחר מעקב חציוני של 8.6 שנים לא הראה הבדל משמעותי במערכת ההפעלה בין שתי זרועות הטיפול. חציון ה-OS היה 30.8 חודשים (95% CI: 25.2-36.5) עבור המטופלים במונותרפיה של Bortezomib ו-33.0 חודשים (95% CI: 28.9-37).

5.2 תכונות פרמקוקינטיות

לליפוזומים הפגיליים יש גם מטריצת שומנים עם חדירות נמוכה ומערכת חיץ מימית פנימית המשולבים כדי לשמור על דוקסורוביציין הידרוכלוריד מובלע במהלך זמן שהיית הליפוזום במחזור KS. ובעכברים מהונדסים עם נגעים דמויי C-26 מכלי דם וכניסתם והצטברותם בגידולים נראו בעכברים עם גידולי קרצינומה של המעי הגס ה-polymerized דרך כלי דם פגומים המספקים גידולים. עדויות לחדירת ליפוזומים (extravasate) להסתובב לתקופות ממושכות בזרם הדם. ליפוזומים פגיליים קטנים מספיק (קוטר ממוצע של כ-100 ננומטר) כדי לעבור ללא פגע Caelyx ליניאריות אלו משתרעות ממשטח הליפוזום ויוצרות ציפוי מגן המפחית את האינטראקציות בין הממברנה הדו-שכבתית של השומנים ורכיבי הפלזמה. זה מאפשר לליפוזומים הפגיליים של MPEG קבוצות (MPEG) ליפוזומים פגיליים מכילים מקטעים מושתלים על פני השטח של הפולימר ההידרופילי מתוקסיפוליאתילן גליקול. doxorubicin hydrochloride הוא ניסוח ליפוזומלי פגיל במחזור ארוך של Caelyx pegylated liposomal

הפרמקוקינטיקה בפלזמה של Caelyx pegylated liposomal בבני אדם שונה באופן משמעותי מאלה שדווחו בספרות עבור תכשירים סטנדרטיים של doxorubicin hydrochloride. במינונים נמוכים יותר (10 מ"ג/מ"ר ל-20 מ"ג/מ"ר) הציג פרמקוקינטיקה ליניארית. בטווח המינון של 10 מ"ג/מ"ר Caelyx pegylated liposomal (2-60 מ"ג/מ"ר) הציג פרמקוקינטיקה לא ליניארית. דוקסורוביציין הידרוכלוריד סטנדרטי מציג פיזור רקמות נרחב (נפח הפצה: 700 עד 1,100 ליטר/מ"ר Caelyx pegylated liposomal) ופינוי חיסול מהיר (24 עד 73 m/h). לעומת זאת, הפרמקוקינטיקה

פרופיל של Caelyx pegylated liposomal מצביע על כך ש-Caelyx pegylated liposomal מוגבל בעיקר לנפח נוזל כלי הדם וכי הפינוי של דוקסורוביצין מהדם תלוי בנשא הליפוזומלי. Doxorubicin הופך זמין לאחר שהליפוזומים מורחקים ונכנסים לתא הרקמה.

במינונים מקבילים, ריכוז הפלזמה וערכי ה-AUC של Caelyx pegylated liposomal המייצגים בעיקר דוקסורוביצין הידרוכלוריד ליפוזומלי פגיל (המכיל 90% עד 95% מהדוקסורוביצין הנמדד) גבוהים משמעותית מאלה שהושגו בתכשירים סטנדרטיים של דוקסורוביצין הידרוכלוריד.

אין להשתמש ב-Caelyx pegylated liposomal להחלפה עם פורמולציות אחרות של doxorubicin hydrochloride.

פרמקוקינטיקה של אוכלוסייה

הפרמקוקינטיקה של Caelyx pegylated liposomal הוערכה ב-120 מטופלים מ-10 ניסויים קליניים שונים תוך שימוש בגישה הפרמקוקינטית של האוכלוסייה. הפרמקוקינטיקה של Caelyx pegylated Liposomal בטווח המינון של 10 מ"ג/מ"ר עד 60 מ"ג/מ"ר נתואר בצורה הטובה ביותר על ידי מודל לא ליניארי של שני תאים עם קלט מסדר אפס וביטול Michaelis-Menten. הפינוי הפנימי הממוצע של Caelyx pegylated liposomal היה 0.030 זל/ה/מ (טווח 0.008 עד 0.152 זל/ה/מ) ונפח ההפצה המרכזי הממוצע היה 1.93 ליטר/מ"ג (טווח 0.96-3.85 ליטר/מ"ג) קירוב לנפח הפלזמה. זמן מחצית החיים לכאורה נע בין 24-231 שעות, עם ממוצע של 73.9 שעות.

חולות סרטן השד

הפרמקוקינטיקה של Caelyx pegylated liposomal שנקבעה ב-18 חולות עם קרצינומה של השד הייתה דומה לפרמקוקינטיקה שנקבעה באוכלוסייה הגדולה יותר של 120 חולות עם סוגי סרטן שונים. הפינוי הפנימי הממוצע היה 0.016 זל/ה/מ (טווח 0.008-0.027 זל/ה/מ), נפח ההפצה המרכזי הממוצע היה 1.46 ליטר/מ"ג (טווח 1.10-1.64 ליטר/מ"ג). מחצית החיים הממוצעת לכאורה הייתה 71.5 שעות (טווח 45.2-98.5 שעות).

חולות סרטן השחלות

הפרמקוקינטיקה של Caelyx pegylated liposomal שנקבעה ב-11 חולות עם קרצינומה של השחלות הייתה דומה לפרמקוקינטיקה שנקבעה באוכלוסייה הגדולה יותר של 120 חולות עם סוגי סרטן שונים. הפינוי הפנימי הממוצע היה 0.021 זל/ה/מ (טווח 0.009-0.041 ליטר/שעה/מ"ג), נפח ההפצה המרכזי הממוצע היה 1.95 ליטר/מ"ג (טווח 1.67-2.40 ליטר/מ"ג). מחצית החיים הממוצעת לכאורה הייתה 75.0 שעות (טווח 36.1-125 שעות).

חולי KS הקשורים לאיידס

הפרמקוקינטיקה בפלזמה של Caelyx pegylated liposomal הוערכה ב-23 חולים עם KS שקיבלו מנות בודדות של 20 מ"ג/מ"ר נתן בעירוי של 30 דקות. הפרמטרים הפרמקוקינטיים של Caelyx pegylated liposomal (המייצגים בעיקר דוקסורוביצין הידרוכלוריד ליפוזומלי פגיל ורמות נמוכות של דוקסורוביצין הידרוכלוריד לא מכוסה) שנצפו לאחר 20 מ"ג/מ"ר המינונים מוצגים בטבלה 6.

טבלה 6. פרמטרים פרמקוקינטיים בחולי איידס-KS המטופלים בליפוזומלי Caelyx pegylated

מתכוון ± שגיאת תקן	פרמטר
20 מ"ג/מ"ר (n=23)	
0.49 ± 8.34	ריכוז פלזמה מקסימלי* (מיקרוגרם/מ"ל)
0.004 ± 0.041	מרווח פלזמה (זל/ה/מ)
0.120 ± 2.72	נפח הפצה (זל/מ)
58.7 ± 590.00	(מיקרוגרם/מ"ל שעה) AUC
1.4 ± 5.2	גוזמן מחצית חיים (שעות)
4.8 ± 55.0	גוזמן מחצית חיים (שעות)

*נמדד בתום עירוי של 30 דקות

5.3 נתוני בטיחות פרה-קליניים

במחקרי מינון חוזר שנערכו בבעלי חיים, פרופיל הרעילות של Caelyx pegylated liposomal נראה דומה מאוד לזה שדווח בבני אדם המקבלים עירוי ארוכי טווח של doxorubicin hydrochloride סטנדרטי. עם Caelyx pegylated liposomal, הקיפולציה של doxorubicin hydrochloride בליפוזומים pegylated גורמת להשפעות אלו בעלות חוזק שונה, כדלקמן.

רעילות לב

מחקרים בארנבות הראו שהרעילות הלבבית של Caelyx pegylated liposomal מופחתת בהשוואה לתכשירים קונבנציונליים של doxorubicinhydrochloride.

רעילות עורית

במחקרים שבוצעו לאחר מתן חוזר ונשנה של Caelyx pegylated liposomal לחולדות ולכלבים, נצפו דלקות עור חמורות ותצורות כיבים במינונים רלוונטיים מבחינה קלינית. במחקר על כלבים, הופחתו וחומרת הנגעים הללו על ידי הורדת המינון או הארכת המרווחים בין המנות. נגעים עוריים דומים, המתוארים כאריתרודיזיסתזיה כף יד-פלנטרית, נצפו גם בחולים לאחר עירוי תוך ורידי ארוך טווח (ראה סעיף 4.8).

תגובה אנפילקטואידית

במהלך מחקרים טוקסיקולוגיים במינונים חוזרים בכלבים, נצפתה תגובה חריפה המאופיינת בלחץ דם נמוך, ריריות חיוורות, ריור, הקאות ותקופות של היפראקטיביות ואחריה תת פעילות ותרדמה לאחר מתן ליפוזומים פגיליים (פלצבו). תגובה דומה, אך פחות חמורה, צוינה גם בכלבים שטופלו ב-Caelyx pegylated liposomal ו-Doxorubicin סטנדרטי.

התגובה להורדת לחץ הדם הופחתה בגודלה על ידי טיפול מקדים באנטי-היסטמינים. עם זאת, התגובה לא הייתה מסכנת חיים והכלבים החלימו במהירות עם הפסקת הטיפול.

רעילות מקומית

מחקרי סבילות תת עוריים מצביעים על כך ש-Caelyx pegylated liposomal, לעומת doxorubicin hydrochloride הסטנדרטי, גורם לגירוי מקומי קל יותר או נזק לרקמה לאחר אקסטראוסציה אפשרית.

מוטגניות וסרטן

למרות שלא נערכו מחקרים עם Caelyx pegylated liposomal, doxorubicin hydrochloride, המרכיב הפעיל פרמקולוגית של Caelyx pegylated liposomal, הוא מוטגני ומסרטן. ליפוזומי פלצבו פגיליים אינם מוטגנים ואינם גנוטוקסיים.

רעילות רבייה

(. אצל כלבים לאחר מנות חוזרות של 1 מ"ג/ק"ג/יום (ראה סעיף 4.6) spermatogenesis הביא לאטרופיה קלה עד בינונית של השחלות והאשכים בעכברים לאחר מנה בודדת של 36 מ"ג/ק"ג. ירידה במשקל האשכים והיפוספרמיה היו נוכחים בחולדות לאחר מנות חוזרות של ≤ 0.25 מ"ג/ק"ג/יום וניוון מפוזר של צינוריות הזרע וירידה ניכרת ב Caelyx pegylated liposomal

רעילות נפרו

מחקר הראה כי Caelyx pegylated liposomal במינון תוך ורידי בודד של למעלה מפי שניים מהמינון הקליני מייצר רעילות כלייתית בקופים. רעילות כלייתית נצפתה במינונים בודדים נמוכים אף יותר של דוקסורוביצין HCl בחולדות ובארנבות. מאחר שהערכה של מסד הנתונים הבטיחותיים שלאחר השינוק עבור Caelyx pegylated liposomal בחולים לא העלתה אחריות משמעותית לרעילות נפרו של Caelyx pegylated liposomal, ייתכן שלמצאים אלו בקופים אין רלוונטיות להערכת הסיכון לחולה.

6. פרטים פרמצבטיים**6.1 רשימת חומרי העזר**

דיסטאריל-1,2-[2-(α -גליצרו(3)פוספוקסי]אתילקרבויל- ω -מתוקסיפולי(אוקסיאתילן)-40 מלח נתרן (MPEG-DSPE)

סויה פוספטידילכולין (HSPC) מנוגד לחלוטין

כולסטרול

אמוניום סולפט

סוכרוז

היסטידין

מים לזריקות

חומצה הידרוכלורית (להתאמת pH)

נתרן הידרוקסיד (להתאמת pH)

6.2 האי התאמה

אסור לערבב את התכשיר הזה עם תכשירים רפואיים אחרים מלבד אלו המוזכרים בסעיף 6.6.

6.3 חיי מדף

20 חודשים.

לאחר דילול:

הוכחה יציבות כימית ופיזית בשימוש למשך 24 שעות ב-2°C עד 8°C.

מנקודת מבט מיקרוביולוגית, יש להשתמש במוצר מיד. אם לא נעשה בו שימוש מידי, זמני האחסון בשימוש ותנאי האחסון לפני השימוש הם באחריות המשתמש ולא צריכים להיות יותר מ-24 שעות ב-2°C עד 8°C.

יש להשליך בקבוקונים בשימוש חלקי.

6.4 אמצעי זהירות מיוחדים לאחסון

שומרים במקרר (2°C - 8°C).

אל תקפא.

לתנאי האחסון של התכשיר המדולל, ראה סעיף 6.3.

6.5 אופי ותכולת המיכל

בקבוקוני זכוכית מסוג I, כל אחד עם פקק ברומ-בוטיל אפור בסיליקון, ואטם אלומיניום, בנפח של 10 מ"ל (20 מ"ג) או 25 מ"ל (50 מ"ג).

מסופק כאריזה בודדת או חבילות של עשרה בקבוקונים Caelyx pegylated liposomal.

לא כל גדלי האריזה עשויים להיות משוקקים.

6.6 אמצעי זהירות מיוחדים לסילוק וטיפול אחר

אין להשתמש בחומר המראה עדות למשקעים או כל חומר חלקיקי אחר.

יש לנקוט זהירות בטיפול בפיזור ליפוזומלי מסוג Caelyx pegylated. חובה להשתמש בכפפות. אם Caelyx pegylated liposomal בא במגע עם עור או רירית, יש לשטוף מיד וביסודיות במים וסבון. יש לטפל ב-Caelyx pegylated liposomal ולהיפטר באופן התואם את זה של תרופות אחרות נגד סרטן בהתאם לדרישות המקומיות.

קבע את המינון של Caelyx pegylated liposomal למתן (בהתבסס על המינון המומלץ ושטח הגוף של המטופל). קח את הנפח המתאים של Caelyx pegylated liposomal לתוך מזרק סטרילי. יש להקפיד על טכניקה אספטיית מכיוון שאין חומר משמר או בקטריוסטטי בליפוזומלי Caelyx pegylated liposomal. יש לדלל את המינון המתאים של Caelyx pegylated liposomal בתמיסת גלוקוז של 5% (50 מ"ג/מ"ל) לעירוי לפני מתן. עבור מינונים > 90 מ"ג, יש לדלל את Caelyx pegylated liposomal ב-250 מ"ל, ובמינונים של ≤ 90 מ"ג, לדלל את Caelyx pegylated liposomal ב-500 מ"ל. ניתן להחדיר זאת במשך 60 או 90 דקות כמפורט ב-4.2.

השימוש בכל חומר דילול שאינו 5% (50 מ"ג/מ"ל) תמיסת גלוקוז לעירוי, או נוכחות של חומר בקטריוסטטי כלשהו כגון אלכוהול בנזיל עלול לגרום למשקעים של Caelyx pegylated liposomal.

מומלץ לחבר את קו העירוי הליפוזומלי של Caelyx דרך היציאה הצדדית של עירוי תוך ורידי של 5% (50 מ"ג/מ"ל) גלוקוז. עירוי עשוי להינתן דרך וריד היקפי. אין להשתמש עם מסננים מקוונים.

7. בעל אישור שיווק

Baxter Healthcare Limited

דרך קקסטון

ת'טפורד

נורפולק

8. מספרי אישורי שיווק

PLGB00116/0255

9. תאריך הרשאה ראשונה/חידוש ההרשאה

תאריך האישור הראשון: 21 ביוני 1996

תאריך החידוש האחרון: 19 במאי 2006

10. תאריך עדכון הטקסט

9 באוגוסט 2021

[/report-an-adverse-event/](#) דווח על Eect בצד -[\(emc תרופות קשורות](#) -[\(emc/search?q=%22doxorubicin%20hydrochloride%22/\)](#) אותם חומרים פעילים -[\(emc/company/65/\)](#) אותה חברה -

סימניה -

אימייל **עודכן לאחרונה ב-27 emc: בספטמבר 2021**[הצג שינויים](#) -[\(emc/product/12931/smpc/print/\)](#) הדפס -**פרטי התקשרות עם החברה**

Baxter HealthcareLtd

**כתובת**

Caxton Way, Thetford, Norfolk, IP24 3SE, בריטניה

פקס

206071 1635(0) 44+

דואר אלקטרוני של מידע רפואיmedinfo_uki@baxter.com)mailto: medinfo_uki@baxter.com(**WWW**<http://www.baxterhealthcare.co.uk>)http://www.baxterhealthcare.co.uk(**מידע רפואי קו ישיר**

206345 1635(0) 44+

פקס מידע רפואי

206071 1635(0) 44+

צור קשר (emc/contact-us/)

קישורים (emc/links/)

נגישות (emc/accessibility/)

הגדרות פרטיות ומשפטיות (emc/privacy-policy-and-legal/)

קובצי Cookie

מילון מונחים (emc/glossary/)

מפת אתר (emc/site-map/)

<http://www.datapharm.com>  Datapharm