

Source : Medicines Org UK

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.

Caelyx пегилированный липосомальный концентрат 2 мг/мл для приготовления раствора для инфузий

Бакстер Хелскеа Лтд.

[Контактная информация](#)

Активный компонент
доксорубицина гидрохлорид

Юридическая категория
POM: Лекарство только по рецепту

Код УВД-
L01DB01

[Найти похожие товары](#) -

[Смпк \(/emc/product/12931/smpc\)](#)

[Показать оглавление](#)

Эта информация предназначена для использования медицинскими работниками

1. Наименование лекарственного средства

Caelyx пегилированный липосомальный концентрат 2 мг/мл для приготовления раствора для инфузий

2. Качественный и количественный состав

Один мл пегилированного липосомального препарата Caelyx содержит 2 мг доксорубицина гидрохлорида в виде пегилированного липосомального препарата.

Пегилированный липосомаль Caelyx представляет собой гидрохлорид доксорубицина, инкапсулированный в липосомы с поверхностно-связанным метоксиполиэтиленгликолем (МПЭГ). Этот процесс известен как пегилирование и защищает липосомы от обнаружения системой мононуклеарных фагоцитов (MPS), что увеличивает время циркуляции крови.

[Вспомогательные вещества с известным эффектом](#)

Содержит полностью гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (из соевых бобов) — см. раздел 4.3.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий (концентрат стерильный)

Дисперсия стерильная, полупрозрачная, красного цвета.

4. Клинические данные

4.1 Терапевтические показания

Caelyx пегилированный липосомальный препарат показан:

- В качестве монотерапии для больных с метастатическим раком молочной железы, где имеется повышенный кардиальный риск.
- Для лечения рака яичников на поздней стадии у женщин, у которых схема химиотерапии первой линии на основе препаратов платины оказалась неэффективной.
- В комбинации с бортезомибом для лечения прогрессирующей множественной миеломы у пациентов, получивших хотя бы одну предшествующую терапию и уже перенесших трансплантацию костного мозга или не подходящих для нее.
- Для лечения связанной со СПИДом саркомы Капоши (СК) у пациентов с низким уровнем CD4 (< 200 лимфоцитов CD4/мм³) и обширное кожно-слизистое или висцеральное заболевание.

Пегилированный липосомальный препарат Caelyx можно использовать в качестве системной химиотерапии первой линии или в качестве химиотерапии второй линии у пациентов со СПИДом и СК с прогрессирующим заболеванием или у пациентов с непереносимостью предшествующей комбинированной системной химиотерапии, включающей по меньшей мере два из следующих агентов: алкалоид барвинка, блеомицин и стандартный доксорубицин (или другой антрациклин).

4.2 Дозировка и способ применения

Пегилированный липосомальный препарат Caelyx следует вводить только под наблюдением квалифицированного онколога, специализирующегося на введении цитостатиков.

Пегилированный липосомальный препарат Caelyx обладает уникальными фармакокинетическими свойствами и не должен использоваться взаимозаменяемо с другими формами доксорубицина гидрохлорида.

Дозировка

Рак молочной железы/рак яичников

Пегилированный липосомаль Caelyx вводят внутривенно в дозе 50 мг/м² 1 раз в 4 нед до тех пор, пока заболевание не прогрессирует и пациент продолжает переносить лечение.

Множественная миелома

Пегилированный липосомальный препарат Caelyx вводят в дозе 30 мг/м² на 4-й день 3-недельной схемы лечения бортезомибом в виде 1-часовой инфузии сразу после инфузии бортезомиба. Схема лечения бортезомибом состоит из 1,3 мг/м² в дни 1, 4, 8 и 11 каждые 3 недели. Дозу следует повторять до тех пор, пока пациенты удовлетворительно реагируют и переносят лечение. Прием обоих лекарственных средств на 4-й день может быть отложен до 48 часов по медицинским показаниям. Дозы бортезомиба должны вводиться с интервалом не менее 72 часов.

СК, связанный со СПИДом

Пегилированный липосомаль Caelyx вводят внутривенно в дозе 20 мг/м² каждые две-три недели. Избегайте интервалов менее 10 дней, так как нельзя исключать накопление лекарственного средства и повышение токсичности. Для достижения терапевтического ответа рекомендуется лечение больных в течение двух-трех месяцев. Продолжайте лечение по мере необходимости для поддержания терапевтического ответа.

Для всех пациентов

Если у пациента возникают ранние симптомы или признаки инфузионной реакции (см. разделы 4.4 и 4.8), немедленно прекратите инфузию, дайте соответствующую премедикацию (антигистаминные препараты и/или кортикостероиды короткого действия) и возобновите инфузию с более медленной скоростью.

Руководство по модификации дозы пегилированного липосомального препарата Caelyx

Для лечения нежелательных явлений, таких как ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ), стоматит или гематологическая токсичность, доза может быть снижена или отложена. Рекомендации по изменению дозы пегилированного липосомального препарата Caelyx в связи с этими побочными эффектами представлены в таблицах ниже. Оценка токсичности в этих таблицах основана на данных Национального института рака.

Общие критерии токсичности (NCI-CTC).

В таблицах для СИЗ (таблица 1) и стоматита (таблица 2) представлен график изменения дозы в клинических испытаниях при лечении рака молочной железы или рака яичников (изменение рекомендуемого 4-недельного цикла лечения): если эти токсические эффекты возникают у пациентов с СК, связанный со СПИДом, рекомендуемый 2–3-недельный цикл лечения может быть изменен аналогичным образом.

В таблице гематологической токсичности (таблица 3) представлен график изменения дозы в клинических испытаниях только при лечении пациентов с раком молочной железы или яичников. Модификация дозы у пациентов со СПИД-СК представлена в таблице 4.

Таблица 1. Ладонно-подошвенная эритродизестезия			
Неделя после предыдущей дозы пегилированного липосомального препарата Caelyx			
Степень токсичности в настоящее время оценка	Неделя 4	Неделя 5	6 неделя

1-й класс (мягкая эритема, отек или шелушение, не мешающие с повседневными делами)	Повторить, если пациент ранее испытывал кожную токсичность 3 или 4 степени, в этом случае подождите дополнительная неделя	Повторить, если пациент ранее испытывал кожную токсичность 3 или 4 степени, в этом случае подождите дополнительная неделя	Уменьшить дозу на 25%; вернуться к 4 неделе интервал
2 класс (эритема, шелушение или отек, препятствующие, но не исключая нормального физические упражнения; маленькие волдыри или изъязвления реже диаметром более 2 см)	Подождите еще неделю	Подождите еще неделю	Уменьшить дозу на 25%; вернуться к 4 неделе интервал
3-й степени (волдыри, изъязвления или припухлость, мешающие ходьбе или нормальной повседневной деятельности; нельзя носить обычную одежду). одежда	Подождите еще неделю	Подождите еще неделю	Вывести пациента
4 класс (диффузный или локальный процесс вызывая инфекционный осложнения, или прикованность к постели состояние или госпитализация)	Подождите еще неделю	Подождите еще неделю	Вывести пациента

Таблица 2. Стоматит			
Неделя после предыдущей дозы пегилированного липосомального препарата Caelyx			
Степень токсичности при текущая оценка	Неделя 4	Неделя 5	6 неделя
1-й класс (безболезненные язвы, эритема или легкая болезненность)	Повторить, если пациент испытал предыдущий стоматит 3 или 4 степени, в этом случае подождите	Повторить, если пациент испытал предыдущий стоматит 3 или 4 степени, в этом случае подождите	Уменьшить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу или отозвать пациент по показаниям врача оценка

	дополнительная неделя	дополнительная неделя	
2 класс (болезненная эритема, ОТЕК ИЛИ ЯЗВЫ, НО может есть)	Подождите еще неделю	Подождите еще неделю	Уменьшить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу или отозвать пациент по показаниям врача оценка
3-й степени (болезненная эритема, ОТЕК ИЛИ ЯЗВЫ, НО не могу есть)	Подождите еще неделю	Подождите еще неделю	Вывести пациента
4 класс (требуется парентеральное или энтеральная поддержка)	Подождите еще неделю	Подождите еще неделю	Вывести пациента

Таблица 3. Гематологическая токсичность (АНК или тромбоциты) – ведение пациентов с раком молочной железы или яичников

ОЦЕНКА	АНК	ТРОМБОЦИТЫ	МОДИФИКАЦИЯ
1-й класс	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Возобновить лечение без снижения дозы.
2 класс	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Подождите, пока АНК ≥ 1500 и тромбоциты ≥ 75000; повторная доза без снижения дозы.
3-й степени	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Подождите, пока АНК ≥ 1500 и тромбоциты ≥ 75000; повторная доза без снижения дозы.
4 класс	< 500	< 25 000	Подождите, пока АНК ≥ 1500 и тромбоциты ≥ 75000; уменьшите дозу на 25% или продолжайте принимать полную дозу с поддержкой фактора роста.

Для пациентов с множественной миеломой, получающих лечение пегилированными липосомами Caelyx в комбинации с бортезомибом, у которых имеется ППЭ или стоматит, дозу пегилированных липосомальных препаратов Caelyx следует изменить, как описано в таблицах 1 и 2 выше соответственно. В Таблице 4 ниже представлен график других модификаций доз в клинических испытаниях при лечении пациентов с множественной миеломой, получающих комбинированную терапию Caelyx с пегилированными липосомами и бортезомибом. Для получения более подробной информации о дозировке бортезомиба и корректировке дозы см. SPC для бортезомиба.

Таблица 4. Коррекция доз для комбинированной терапии пегилированными липосомами Caelyx + бортезомиб у пациентов с множественной миеломой

Статус пациента	Caelyx пегилированный липосомальный	бортезомиб
Лихорадка ≥ 38°C и АЧН < 1000/ммз	Не дозируйте этот цикл, если до 4-го дня; если после 4-го дня, уменьшите следующую дозу на 25%.	Уменьшите следующую дозу на 25%.
В любой день приема препарата после 1-го дня каждого цикла: Количество тромбоцитов < 25 000/ммз Гемоглобин < 8 г/дл АНК < 500/ммз	Не дозируйте этот цикл, если до 4-го дня; если после 4-го дня уменьшите следующую дозу на 25% в следующих циклах, если бортезомиб уменьшен из-за гематологической токсичности.*	Не дозировать; если 2 или более доз не даются в цикле, уменьшите дозу на 25% в следующих циклах.
Негематологическая лекарственная токсичность 3 или 4 степени	Не вводите дозу до тех пор, пока не восстановится до степени < 2, и уменьшайте дозу на 25% для всех последующих доз.	Не вводите дозу до тех пор, пока не восстановится до степени < 2, и уменьшите дозу на 25% для всех последующие дозы.

Нейропатическая боль или периферическая
невропатия

Корректировки дозировки нет.

См. SPC для бортезомиба.

* Для получения дополнительной информации о дозировании бортезомиба и корректировке дозы см. SPC для бортезомиба

У пациентов со СПИДом и саркомой, получающих пегилированные липосомальные препараты Caelyx, гематологическая токсичность может потребовать снижения дозы, приостановки или отсрочки терапии. Временно приостановить лечение пегилированными липосомами Caelyx у пациентов, когда число АНК < 1000/мкл.зи/или количество тромбоцитов < 50 000/мм³. Г-КСФ (или ГМ-КСФ) можно назначать в качестве сопутствующей терапии для поддержки анализа крови, когда количество АНК < 1000/мкл.зв последующих циклах.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика пегилированного липосомального препарата Caelyx, определенная у небольшого числа пациентов с повышенным уровнем общего билирубина, не отличается от таковой у пациентов с нормальным общим билирубином; однако до тех пор, пока не будет получен дополнительный опыт, дозу пегилированного липосомального препарата Caelyx у пациентов с нарушением функции печени следует уменьшить на основании опыта программ клинических исследований груди и яичников следующим образом: в начале терапии, если билирубин находится в пределах 1,2-3,0 мг/дл, первая доза снижается на 25%. Если билирубин > 3,0 мг/дл, первую дозу уменьшают на 50%. Если пациент переносит первую дозу без увеличения сывороточного билирубина или ферментов печени, дозу для цикла 2 можно увеличить до следующего уровня дозы, т. е. если первую дозу уменьшить на 25%, увеличить до полной дозы для цикла 2.; при уменьшении на 50% для первой дозы, увеличить до 75% полной дозы для цикла 2. Доза может быть увеличена до полной дозы для последующих циклов, если терпимо. Пегилированный липосомальный препарат Caelyx можно назначать пациентам с метастазами в печень с одновременным повышением уровня билирубина и печеночных ферментов до 4-кратного верхнего предела нормы. Перед введением пегилированного липосомального препарата Caelyx оцените функцию печени с помощью стандартных клинических лабораторных тестов, таких как АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза и билирубин.

Почечная недостаточность

Поскольку доксорубин метаболизируется в печени и выводится с желчью, изменения дозы не требуется. Популяционные фармакокинетические данные (в диапазоне испытанного клиренса креатинина 30–156 мл/мин) демонстрируют, что почечная функция пегилированного липосомального клиренса не влияет на клиренс. Нет фармакокинетических данных у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Пациенты с саркомой, связанной со СПИДом, со спленэктомией

Поскольку нет опыта применения пегилированного липосомального препарата Caelyx у пациентов, перенесших спленэктомию, лечение пегилированным липосомальным препаратом Caelyx не рекомендуется.

Детская популяция

Опыт у детей ограничен. Пегилированный липосомальный препарат Caelyx не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет.

Пожилые

Популяционный анализ показывает, что возраст в тестируемом диапазоне (21–75 лет) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику пегилированного липосомального препарата Caelyx.

Способ введения

Пегилированный липосомаль Caelyx вводят в виде внутривенной инфузии. Дополнительные инструкции по приготовлению и особые меры предосторожности при обращении (см. раздел 6.6).

Не вводите пегилированные липосомы Caelyx в виде болюсной инъекции или неразбавленной дисперсии. Рекомендуется, чтобы инфузионная линия Caelyx с пегилированными липосомами была подключена через боковой порт внутривенной инфузии 5% (50 мг/мл) глюкозы для достижения дальнейшего разведения и минимизации риска тромбоза и экстравазации. Инфузию можно вводить через периферическую вену. Не используйте с встроенными фильтрами. Caelyx пегилированный липосомальный препарат нельзя вводить внутримышечно или подкожно (см. раздел 6.6).

Для доз < 90 мг: развести пегилированный липосомаль Caelyx в 250 мл 5% (50 мг/мл) раствора глюкозы для инфузий.

Для доз ≥ 90 мг: развести пегилированный липосомаль Caelyx в 500 мл 5% (50 мг/мл) раствора глюкозы для инфузий.

Рак молочной железы/Рак яичников/Множественная миелома

Для минимизации риска инфузионных реакций начальную дозу вводят со скоростью не более 1 мг/мин. Если инфузионная реакция не наблюдается, последующие инфузии Caelyx пегилированных липосом можно вводить в течение 60-минутного периода.

У тех пациентов, у которых возникают инфузионные реакции, метод инфузии следует изменить следующим образом:

5% от общей дозы следует вводить медленно в течение первых 15 минут. Если переносятся без реакции, скорость инфузии может быть удвоена в течение следующих 15 минут. Если переносятся, инфузия может быть завершена в течение следующего часа, общая продолжительность инфузии составляет 90 минут.

СК, связанный со СПИДом

Дозу пегилированного липосомала Caelyx разводят в 250 мл 5% (50 мг/мл) раствора глюкозы для инфузий и вводят путем внутривенной инфузии в течение 30 минут.

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу, арахису или сое, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Caelyx пегилированный липосомальный препарат нельзя использовать для лечения СПИД-СК, который эффективно лечится местной терапией или системным альфа-интерфероном.

4.4 Специальные предупреждения и меры предосторожности при использовании

Учитывая разницу в фармакокинетических профилях и режимах дозирования, пегилированный липосомальный препарат Caelyx не следует использовать взаимозаменяемо с другими формами доксорубина гидрохлорида.

Сердечная токсичность

Всем пациентам, получающим пегилированный липосомальный препарат Caelyx, рекомендуется регулярно проводить частый мониторинг ЭКГ. Транзиторные изменения ЭКГ, такие как уплощение зубца Т, депрессия сегмента ST и доброкачественные аритмии, не считаются обязательными показаниями для приостановки терапии пегилированными липосомами Caelyx. Однако уменьшение комплекса QRS считается более показательным для сердечной токсичности. Если это изменение происходит, необходимо рассмотреть наиболее точный тест на антрациклиновое повреждение миокарда, т. е. эндомиокардиальную биопсию.

Более специфическими методами оценки и мониторинга сердечных функций по сравнению с ЭКГ являются измерение фракции выброса левого желудочка с помощью эхокардиографии или, предпочтительно, с помощью многоканальной ангиографии (MUGA). Эти методы следует применять рутинно перед началом пегилированной липосомальной терапии Caelyx и периодически повторять во время лечения. Оценка функции левого желудочка считается обязательной перед каждым дополнительным введением пегилированного липосомального препарата Caelyx, превышающим пожизненную кумулятивную дозу антрациклина 450 мг/м².

Упомянутые выше оценочные тесты и методы, касающиеся мониторинга работы сердца во время терапии антрациклинами, следует применять в следующем порядке: мониторинг ЭКГ, измерение фракции выброса левого желудочка, эндомиокардиальная биопсия. Если результат теста указывает на возможное повреждение сердца, связанное с терапией Caelyx пегилированными липосомами, необходимо тщательно взвесить пользу от продолжения терапии и риск повреждения миокарда.

Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими лечения, следует вводить пегилированные липосомальные препараты Caelyx только тогда, когда польза превышает риск для пациента.

Соблюдайте осторожность у пациентов с нарушениями сердечной функции, получающих пегилированные липосомальные препараты Caelyx.

Всякий раз, когда есть подозрение на кардиомиопатию, т. е. фракция выброса левого желудочка значительно снизилась по сравнению с показателями до лечения и/или фракция выброса левого желудочка ниже прогностически значимого значения (например, < 45%), можно рассмотреть возможность эндомиокардиальной биопсии и Польза от продолжения терапии должна быть тщательно оценена по сравнению с риском развития необратимого повреждения сердца.

Застойная сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии может возникнуть внезапно, без предшествующих изменений ЭКГ, а также через несколько недель после прекращения терапии.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, получавших другие антрациклины. Общая доза доксорубина гидрохлорида также должна учитывать любую предыдущую (или сопутствующую) терапию кардиотоксическими соединениями, такими как другие антрациклины/антрахиноны или, например, 5-фторурацил. Сердечная токсичность также может возникать при кумулятивных дозах антрациклина ниже 450 мг/м² у пациентов с предшествующим облучением средостения или у пациентов, получающих одновременную терапию циклофосфамидом.

Кардиологический профиль безопасности для схемы дозирования, рекомендованной как для рака молочной железы, так и для рака яичников (50 мг/м²) аналогичен 20 мг/м² профиль у больных СПИД-СК (см. раздел 4.8).

Миелосупрессия

Многие пациенты, получавшие пегилированный липосомальный препарат Caelyx, имеют исходную миелосупрессию из-за таких факторов, как ранее существовавшая ВИЧ-инфекция или многочисленные сопутствующие или предшествующие лекарства, или опухоли, поражающие костный мозг. В опорном исследовании у пациенток с раком яичников, получавших лечение в дозе 50 мг/м² миелосупрессия обычно была легкой или умеренной, обратимой и не была связана с эпизодами нейтропенической инфекции или сепсиса. Более того, в контролируемом клиническом исследовании пегилированного липосомального препарата Caelyx по сравнению с топотеканом частота сепсиса, связанного с лечением, была значительно ниже у пациентов с раком яичников, получавших пегилированный липосомальный препарат Caelyx, по сравнению с группой, получавшей лечение топотеканом. Аналогичная низкая частота миелосупрессии наблюдалась у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших пегилированные липосомальные препараты Caelyx в ходе клинического исследования первой линии. В отличие от опыта лечения пациентов с раком молочной железы или раком яичников, миелосупрессия, по-видимому, является ограничивающим дозу нежелательным явлением у пациентов со СПИД-СК (см. раздел «Побочное действие»). Из-за возможности угнетения костного мозга,

Стойкая тяжелая миелосупрессия может привести к суперинфекции или кровотечению.

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов со СПИДом-саркомой на фоне лечения блеомицином/винкристином оппортунистические инфекции, по-видимому, чаще возникали при лечении пегилированным липосомальным препаратом Caelyx. Пациенты и врачи должны знать об этом более высоком уровне заболеваемости и принимать соответствующие меры.

Вторичные гематологические злокачественные новообразования

Как и в случае с другими противоопухолевыми средствами, повреждающими ДНК, у пациентов, получавших комбинированное лечение доксорубицином, были зарегистрированы вторичные острые миелоидные лейкозы и миелодисплазии. Таким образом, любой пациент, получающий доксорубицин, должен находиться под наблюдением гематолога.

Вторичные новообразования полости рта

Сообщалось об очень редких случаях вторичного рака ротовой полости у пациентов с длительным (более одного года) воздействием пегилированного липосомального препарата Caelyx или у пациентов, получавших кумулятивную дозу пегилированного липосомального препарата Caelyx более 720 мг/м². Случаи вторичного рака ротовой полости были диагностированы как во время лечения пегилированным липосомальным препаратом Caelyx, так и в течение 6 лет после приема последней дозы. Пациентов следует регулярно обследовать на предмет наличия изъязвлений в полости рта или любого дискомфорта в полости рта, который может свидетельствовать о вторичном раке полости рта.

Инфузионные реакции

Серьезные и иногда опасные для жизни инфузионные реакции, которые характеризуются аллергическими или анафилактическими реакциями, с симптомами, включая астму, гиперемию, крапивницу, боль в груди, лихорадку, гипертонию, тахикардию, зуд, потливость, одышку, лицевые отек, озноб, боль в спине, чувство стеснения в груди и горле и/или гипотензия могут возникнуть в течение нескольких минут после начала инфузии пегилированного липосомального препарата Caelyx. Очень редко судороги также наблюдались в связи с инфузионными реакциями. Временное прекращение инфузии обычно устраняет эти симптомы без дальнейшей терапии. Тем не менее, лекарства для лечения этих симптомов (например, антигистаминные препараты, кортикостероиды, адреналин и противосудорожные препараты), а также оборудование для неотложной помощи должны быть доступны для немедленного использования. У большинства пациентов лечение можно возобновить после исчезновения всех симптомов без рецидива. Инфузионные реакции редко рецидивируют после первого цикла лечения. Чтобы свести к минимуму риск инфузионных реакций, начальную дозу следует вводить со скоростью не более 1 мг/мин (см. раздел 4.2).

Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ППЭ)

РРЕ характеризуется болезненными пятнисто-красными высыпаниями на коже. У пациентов, испытывающих это явление, оно обычно наблюдается после двух или трех циклов лечения. Улучшение обычно наступает через 1-2 недели, а в некоторых случаях для полного разрешения может потребоваться до 4 недель или дольше. Пиридоксин в дозе 50-150 мг в день и кортикостероиды использовались для профилактики и лечения СИЗ, однако эти методы лечения не оценивались в исследованиях III фазы. Другие стратегии профилактики и лечения СИЗ включают поддержание прохлады рук и ног, подвергая их воздействию прохладной воды (замачивание, ванны или плавание), избегание чрезмерного нагревания/горячей воды и неограниченный доступ к ним (никаких носков, перчаток или тесной обуви). примерка). СИЗ, по-видимому, в первую очередь связаны с режимом дозирования и могут быть уменьшены за счет увеличения интервала между дозами на 1-2 недели (см. раздел 4.2). Однако эта реакция может быть тяжелой и изнурительной у некоторых пациентов и может потребовать прекращения лечения (см. раздел 4.8).

экстравазация

Хотя о локальном некрозе после экстравазации сообщалось очень редко, пегилированный липосомальный препарат Caelyx считается раздражителем. Исследования на животных показывают, что введение доксорубицина гидрохлорида в виде липосомальной формы снижает вероятность экстравазационного повреждения. Если появляются какие-либо признаки или симптомы экстравазации (например, покалывание, эритема), прекратите

вливание немедленно и перезапустить в другую вену. Прикладывание льда к месту экстравазации примерно на 30 минут может облегчить местную реакцию. Caelyx пегилированный липосомальный препарат нельзя вводить внутримышечно или подкожно.

Больные сахарным диабетом

Обратите внимание, что каждый флакон пегилированного липосомального препарата Caelyx содержит сахарозу, и доза вводится в виде 5% (50 мг/мл) раствора глюкозы для инфузий.

Вспомогательные вещества

Это лекарство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу и практически не содержит натрия.

Информацию о частых нежелательных явлениях, требующих изменения дозы или отмены, см. в разделе 4.8.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Официальных исследований взаимодействия лекарственных средств с пегилированным липосомальным препаратом Caelyx не проводилось, хотя были проведены испытания II фазы комбинированных препаратов с обычными химиотерапевтическими агентами у пациентов с гинекологическими злокачественными новообразованиями. Соблюдайте осторожность при одновременном применении лекарственных средств, о которых известно, что они взаимодействуют со стандартным гидрохлоридом доксорубина. Пегилированный липосомальный препарат Caelyx, как и другие препараты гидрохлорида доксорубина, может усиливать токсичность других противоопухолевых препаратов. Во время клинических исследований у пациентов с солидными опухолями (включая рак молочной железы и яичников), которые одновременно получали циклофосфамид или таксаны, не было отмечено новых побочных явлений токсичности. У больных СПИДом, Сообщалось об обострении вызванного циклофосфамидом геморрагического цистита и усилении гепатотоксичности 6-меркаптопурина при применении стандартного доксорубина гидрохлорида. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении любых других цитотоксических средств, особенно миелотоксических средств.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Предполагается, что гидрохлорид доксорубина вызывает серьезные врожденные дефекты при введении во время беременности. Таким образом, пегилированные липосомальные препараты Caelyx не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать избегать беременности, пока они или их партнер-мужчина получают пегилированный липосомальный препарат Кэликс, а также в течение шести месяцев после прекращения терапии пегилированным липосомальным препаратом Кэликс (см. раздел 5.3).

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли пегилированный липосомаль Caelyx с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты, включая антрациклины, выделяются с грудным молоком, а также из-за возможности серьезных побочных реакций у грудных детей, матери должны прекратить кормление грудью до начала лечения пегилированными липосомами Caelyx. Эксперты в области здравоохранения рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не кормить грудью своих детей, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Плодородие

Влияние доксорубина гидрохлорида на фертильность человека не оценивалось (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Пегилированный липосомаль Caelyx не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, в клинических исследованиях до настоящего времени головокружение и сонливость редко (< 5%) были связаны с введением пегилированного липосомального препарата Caelyx. Пациенты, которые страдают от этих эффектов, должны избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные эффекты

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 20\%$) были нейтропения, тошнота, лейкопения, анемия и утомляемость.

Серьезными побочными реакциями (побочные реакции степени 3/4, возникающие у $\geq 2\%$ пациентов) были нейтропения, ППЭ, лейкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, стоматит, утомляемость, диарея, рвота, тошнота, лихорадка, одышка и пневмония. Менее частые тяжелые побочные реакции включали пневмоцистную пневмонию, боль в животе, цитомегаловирусную инфекцию, включая цитомегаловирусный хориоретинит, астению, остановку сердца, сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, легочную эмболию, тромбоз, венозный тромбоз, анафилактическую реакцию, анафилактоидную реакцию, токсический эпидермальный некролиз, и синдром Стивенса-Джонсона.

Табличный список побочных реакций

В таблице 5 обобщены побочные реакции на лекарственные средства, которые произошли у пациентов, получавших пегилированные липосомы Caelyx у 4231 пациента для лечения рака молочной железы, рака яичников, множественной миеломы и СК, связанной со СПИДом. Постмаркетинговые побочные реакции также включены, как указано «б». Частота определяется как очень частая ($\geq 1/10$), частая (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастая (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкая (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным). В каждой частотной группе, где это уместно, побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 5: Побочные реакции у пациентов, получавших пегилированный липосомальный препарат Caelyx		
Системно-органный класс	Частота Все классы	Побочная реакция на лекарство
Инфекции и инвазии	Общий	Сепсис
		Пневмония
		Пневмоцистная пневмония <i>jirovecii</i>
		Цитомегаловирусная инфекция, включая цитомегаловирусный хориоретинит
		Инфекция комплекса <i>Mycobacterium avium</i>
		Кандидоз
		Опоясывающий герпес
		Инфекция мочевыводящих путей
		Инфекционное заболевание
		Инфекция верхних дыхательных путей
		Кандидоз полости рта
		фолликулит
		Фарингит
Назофарингит		
	Необычный	Простой герпес
		Грибковая инфекция
	Редкий	Оппортунистическая инфекция (в том числе <i>Аспергиллы</i> , <i>гистоплазмы</i> , <i>Изоспора</i> , <i>Легионелла</i> , <i>микроспоридий</i> , <i>сальмонелла</i> , <i>стафилококк</i> , <i>токсоплазма</i> , <i>Туберкулез</i>) ^а
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)	Неизвестный	Острый миелоидный лейкоз
		Миелодиспластический синдром

		Новообразование полости рта
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень распространенный	лейкопения
		нейтропения
		лимфопения
		Анемия (в том числе гипохромная)
	Общий	Тромбоцитопения
		Фебрильная нейтропения
	Необычный	Панцитопения
Тромбоцитоз		
Редкий	Отказ костного мозга	
Нарушения иммунной системы	Необычный	Гиперчувствительность
		Анафилактическая реакция
	Редкий	Анафилактоидная реакция
Нарушения обмена веществ и питания	Очень распространенный	Снижение аппетита
		Общий
	Общий	кахексия
		обезвоживание
		Гипокалиемия
		Гипонатриемия
		Гипокальциемия
		Необычный
Необычный	Гиперкалиемия	
	гипомагниемия	
Психические расстройства	Общий	Спутанность сознания
		Беспокойство
		Депрессия
		Бессонница
Нарушения нервной системы	Общий	периферическая невропатия
		Периферическая сенсорная невропатия
		невралгия
		парестезия
		гипоэстезия
		дисгевзия
		Головная боль
		Летаргия
		Головокружение

	Необычный	Полинейропатия
		Судороги
		обморок
		Дизестезия
		Сонливость
Заболевания глаз	Общий	Конъюнктивит
	Необычный	Размытое зрение
		Слезотечение усилилось
	Редкий	Ретинит
Сердечные расстройства	Общий	Тахикардия
	Необычный	Сердцебиение
		Остановка сердца
		Сердечная недостаточность
		Сердечная недостаточность застойная
		кардиомиопатия
		Кардиотоксичность
	Редкий	Желудочковая аритмия
		Блокада ножки пучка Гиса правая
		Нарушение проводимости
Атриовентрикулярная блокада		
		Цианоз
Сосудистые расстройства	Общий	Гипертония
		Гипотония
		Промывка
	Необычный	Легочная эмболия
		Некроз в месте инфузии (включая некроз мягких тканей и некроз кожи)
		Флебит
		Ортостатическая гипотензия
	Редкий	Тромбофлебит
		Венозный тромбоз
		расширение сосудов
дыхательных, грудных и	Общий	Одышка

расстройства средостения		Одышка при физической нагрузке
		носовое кровотечение
		Кашель
	Необычный	астма Дискомфорт в груди
	Редкий	Стеснение в горле
Желудочно-кишечные расстройства	Очень распространенный	Стоматит
		Тошнота
		Рвота
		Диарея
		Запор
	Общий	Гастрит
		Афтозный стоматит
		язвы во рту
		Диспепсия
		Дисфагия
		эзофагит
		Боль в животе
		Боль в животе вверху
		Оральная боль
	Сухость во рту	
	Необычный	Метеоризм
		Гингивит
Редкий	Глоссит	
	изъязвление губы	
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	Очень распространенный	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезииа
		Сыпь (включая эритематозную, макуло-папулезную и папулезную)
		Алопеция
	Общий	Отшелушивание кожи
		Волдырь
		Сухая кожа
		Эритема

		Зуд
		Гипергидроз
		Гиперпигментация кожи
	Необычный	Дерматит
		Эксфолиативный дерматит
		Прыщи
		Язва кожи
		Дерматит аллергический
		Крапивница
		Изменение цвета кожи
		петехии
		нарушение пигментации
		расстройство ногтей
	Редкий	Токсический эпидермальный некролиз
		Многоформная эритема
		Буллезный дерматит
		Лихеноидный кератоз
	Неизвестный	Синдром Стивенса-Джонсона
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Очень распространенный	Скелетно-мышечная боль (в том числе скелетно-мышечная боль в груди, боль в спине, боль в конечностях)
	Общий	Мышечные спазмы
		Миалгия
		Артралгия
	Боль в костях	
Необычный	Мышечная слабость	
Почечные и мочевые расстройства	Общий	Дизурия
Репродуктивные расстройства	Необычный	Боль в груди
	Редкий	Вагинальная инфекция
		Эритема мошонки
Общие расстройства и условия сайта администрации	Очень распространенный	лихорадка
		Усталость
	Общий	Инфузионная реакция
	Боль	
	Боль в груди	

		Гриппоподобное заболевание
		Озноб
		Воспаление слизистой оболочки
		Астения
		Недомогание
		Отек
	Необычный	Экстравазация сайта администрации
		Реакция в месте инъекции
		Отек лица
	Редкий	Гипертермия
Расследования	Общий	Нарушение слизистой оболочки
	Общий	Вес уменьшился
	Необычный	Фракция выброса уменьшилась
	Редкий	Отклонения от нормы в функциональных пробах печени (включая повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы).
		вырос)
	Редкий	Креатинин крови повышен
		Явление отрыва излучения ^a
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Необычный	

^aВидеть Описание отдельных побочных реакций

^bПостмаркетинговая побочная реакция

Описание отдельных побочных реакций

Ладонно-подошвенная эритродизестезия

Наиболее частым нежелательным эффектом, о котором сообщалось в клинических исследованиях груди/яичников, была ладонно-подошвенная эритродизестезия (ППЭ). Общая зарегистрированная частота СИЗ составила 41,3% и 51,1% в клинических исследованиях яичников и груди соответственно. Эти эффекты были в основном легкими, с тяжелыми (степень 3) случаями, зарегистрированными у 16,3% и 19,6% пациентов. Зарегистрированная частота угрожающих жизни (4 степени) случаев была < 1%. СИЗ редко приводили к постоянному прекращению лечения (1,9% и 10,8%). Сообщалось о ППЭ у 16% пациентов с множественной миеломой, получавших комбинированную терапию пегилированными липосомами Caelyx и бортезомибом. СИЗ 3 степени были зарегистрированы у 5% пациентов. О СИЗ 4 класса не сообщалось. Уровень PPE был значительно ниже в популяции AIDS-KS (1,3% всех степеней, 0,4% 3 степени PPE, отсутствие 4 степени PPE). См. раздел 4.4.

Опportunистические инфекции

Респираторные нежелательные эффекты часто наблюдались в клинических исследованиях пегилированного липосомального препарата Caelyx и могут быть связаны с опportunистическими инфекциями (ОИ) у больных СПИДом. Опportunистические инфекции наблюдаются у пациентов с СК после введения пегилированного липосомального препарата Caelyx и часто наблюдаются у пациентов с ВИЧ-индуцированной инфекцией.

иммунодефицит. Наиболее частыми НО в клинических исследованиях были кандидоз, цитомегаловирус, простой герпес, пневмоцистная пневмония *Pneumocystis jirovecii* и комплекс *Mycobacterium avium*.

Сердечная токсичность

Увеличение частоты застойной сердечной недостаточности связано с терапией доксорубицином при кумулятивных дозах в течение жизни > 450 мг/м². или в более низких дозах для пациентов с сердечными факторами риска. Эндомиокардиальные биопсии у девяти из десяти пациентов со СПИД-СК, получавших кумулятивные дозы пегилированного липосомального препарата Caelyx более 460 мг/м² указывают на отсутствие признаков антрациклин-индуцированной кардиомиопатии. Рекомендуемая доза пегилированного липосомального препарата Caelyx для пациентов со СПИД-СК составляет 20 мг/м². каждые две три недели. Кумулятивная доза, при которой кардиотоксичность станет проблемой для этих пациентов со СПИД-СК (> 400 мг/м²) потребуются более 20 курсов пегилированной липосомальной терапии Caelyx продолжительностью от 40 до 60 недель.

Кроме того, эндомиокардиальные биопсии были выполнены у 8 пациентов с солидными опухолями с кумулятивными дозами антрациклина 509 мг/м²–1680 мг/м². Диапазон баллов кардиотоксичности по Billingham составил 0–1,5 балла. Эти оценки соответствуют отсутствию или легкой сердечной токсичности.

В базовом исследовании III фазы по сравнению с доксорубицином 58/509 (11,4%) рандомизированных субъектов (10 получавших пегилированный липосомальный препарат Caelyx в дозе 50 мг/м²) /каждые 4 недели по сравнению с 48, получавшими доксорубицин в дозе 60 мг/м²/каждые 3 недели) соответствовали определенным в протоколе критериям сердечной токсичности во время лечения и/или последующего наблюдения. Сердечная токсичность определялась как снижение на 20 баллов или более по сравнению с исходным уровнем, если ФВ ЛЖ оставалась в пределах нормы, или снижение на 10 баллов или более, если ФВ ЛЖ стала ненормальной (нижний предел нормы). Ни у одного из 10 пациентов, получавших пегилированные липосомы Caelyx, у которых была сердечная токсичность по критериям ФВ ЛЖ, не развились признаки и симптомы ЗСН. Напротив, у 10 из 48 пациентов, получавших доксорубицин, у которых была сердечная токсичность по критериям ФВ ЛЖ, также развились признаки и симптомы ЗСН.

У пациентов с солидными опухолями, включая подгруппу пациентов с раком молочной железы и яичников, получавших лечение в дозе 50 мг/м²/цикл с пожизненной кумулятивной дозой антрациклина до 1532 мг/м² частота клинически значимой сердечной дисфункции была низкой. Из 418 пациентов, получавших пегилированный липосомальный препарат Caelyx в дозе 50 мг/м²/цикл, а также исходное измерение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и по крайней мере одно последующее измерение, оцененное с помощью сканирования MUGA, у 88 пациентов кумулятивная доза антрациклина > 400 мг/м², уровень воздействия, связанный с повышенным риском сердечно-сосудистой токсичности при использовании обычного доксорубицина. Только у 13 из этих 88 пациентов (15%) было по крайней мере одно клинически значимое изменение ФВЛЖ, определяемое как значение ФВ ЛЖ менее 45% или снижение не менее чем на 20 баллов по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, только 1 пациент (кумулятивная доза антрациклина 944 мг/м²), прекратили прием исследуемого препарата из-за клинических симптомов застойной сердечной недостаточности.

Явление отзыва излучения

Кожные реакции, связанные с предшествующей лучевой терапией, редко возникали при применении пегилированных липосомальных препаратов Caelyx.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях через веб-сайт схемы желтой карты: www.mhra.gov.uk/yellowcard или выполнять поиск по запросу MHRA Yellow Card в Google Play или Apple App Store.

4.9 Передозировка

Острая передозировка доксорубицина гидрохлорида усугубляет токсические эффекты мукозита, лейкопении и тромбоцитопении. Лечение острой передозировки у пациентов с тяжелой миелосупрессией состоит из госпитализации, назначения антибиотиков, переливания тромбоцитов и гранулоцитов и симптоматического лечения мукозита.

5. Фармакологические свойства

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Цитотоксические агенты (антрациклины и родственные вещества), код АТХ: L01DB01.

Механизм действия

Активным ингредиентом пегилированного липосомального препарата Caelyx является гидрохлорид доксорубицина, цитотоксический антрациклиновый антибиотик, полученный из *Стрептомицеты пеуцетиусвар.Цезий*. Точный механизм противоопухолевого действия доксорубицина неизвестен. Обычно считается, что ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка ответственно за большинство цитотоксических эффектов. Вероятно, это результат интеркаляции антрациклина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что предотвращает их раскручивание для репликации.

Клиническая эффективность и безопасность

Рандомизированное исследование фазы III пегилированного липосомального препарата Caelyx в сравнении с доксорубицином у пациентов с метастатическим раком молочной железы было завершено у 509 пациентов. Указанная в протоколе цель демонстрации не меньшей эффективности между пегилированным липосомальным препаратом Caelyx и доксорубицином была достигнута, отношение рисков (ОР) для выживаемости без прогрессирования (ВБП) составило 1,00 (95% ДИ для ОР = 0,82–1,22). HR лечения для PFS с поправкой на прогностические переменные соответствовал PFS для популяции ИТТ.

Первичный анализ сердечной токсичности показал, что риск развития сердечного приступа в зависимости от кумулятивной дозы антрациклина был значительно ниже при применении пегилированного липосомального препарата Caelyx, чем при применении доксорубицина (HR=3,16, $p < 0,001$). При кумулятивных дозах более 450 мг/м²не было сердечных событий с пегилированным липосомальным Caelyx.

Сравнительное исследование фазы III пегилированного липосомального препарата Caelyx по сравнению с топотеканом у пациентов с эпителиальным раком яичников после неэффективности химиотерапии первой линии на основе препаратов платины было завершено у 474 пациентов. Было отмечено преимущество в общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших пегилированные липосомы Caelyx, по сравнению с пациентами, получавшими топотекан, о чем свидетельствует отношение рисков (HR) 1,216 (95% ДИ: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Показатели выживаемости через 1, 2 и 3 года составили 56,3%, 34,7% и 20,2% соответственно при применении пегилированных липосомальных препаратов Caelyx по сравнению с 54,0%, 23,6% и 13,2% при применении топотекана.

Для подгруппы пациентов с чувствительным к платине заболеванием разница была больше: ОР 1,432 (95% ДИ: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Показатели выживаемости через 1, 2 и 3 года составили 74,1%, 51,2% и 28,4% соответственно при применении пегилированных липосомальных препаратов Caelyx по сравнению с 66,2%, 31,0% и 17,5% при применении топотекана.

Лечение было аналогичным в подгруппе пациентов с платинорезистентным заболеванием: ОР 1,069 (95% ДИ: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Показатели выживаемости через 1, 2 и 3 года составили 41,5%, 21,1% и 13,8% соответственно при применении пегилированных липосомальных препаратов Caelyx по сравнению с 43,2%, 17,2% и 9,5% при применении топотекана.

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование фазы III с параллельными группами, сравнивающее безопасность и эффективность комбинированной терапии пегилированными липосомами Caelyx и бортезомибом с монотерапией бортезомибом у пациентов с множественной миеломой, которые получали по крайней мере 1 предшествующую терапию и у которых не было прогресса во время лечения. получающих антрациклиновую терапию, было проведено у 646 больных. Было отмечено значительное улучшение первичной конечной точки времени до прогрессирования (ВТР) у пациентов, получавших комбинированную терапию пегилированным липосомальным препаратом Caelyx плюс бортезомиб, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию бортезомибом, о чем свидетельствует снижение риска (ОР) на 35% (95%), ДИ: 21–47%), $p < 0,0001$, на основе 407 событий ТТР. Медиана ТТР составила 6,9 месяцев для пациентов, получавших монотерапию бортезомибом, по сравнению с 8 месяцами. 9 месяцев для пациентов, получавших комбинированную терапию Caelyx с пегилированными липосомами и бортезомибом. Определенный протоколом промежуточный анализ (на основе 249 событий ТТР) инициировал досрочное прекращение исследования из-за эффективности. Этот промежуточный анализ показал снижение риска ТТР на 45% (95% ДИ: 29–57%), $p < 0,0001$. Медиана ТТР составила 6,5 месяцев для пациентов, получавших монотерапию бортезомибом, по сравнению с 9,3 месяца для пациентов, получавших пегилированные липосомальные препараты Caelyx и комбинированную терапию бортезомибом. Эти результаты, хотя и незрелые, представляли собой окончательный анализ, определенный протоколом. Окончательный анализ общей выживаемости (ОВ), проведенный после медианы наблюдения 8,6 лет, не показал существенных различий в ОВ между двумя группами лечения. Медиана ОВ составила 30,8 мес (95% ДИ, 25,2–36,5 мес) для пациентов, получавших монотерапию бортезомибом, и 33,0 мес (95% ДИ, 28,9–37,5 мес).

5.2 Фармакокинетические свойства

Пегилированный липосомальный препарат Caelyx представляет собой длительно циркулирующий пегилированный липосомальный препарат доксорубицина гидрохлорида. Пегилированные липосомы содержат привитые к поверхности сегменты гидрофильного полимера метоксиполиэтиленгликоля (МПЭГ). Эти линейные группы MPEG простираются от поверхности липосомы, создавая защитное покрытие, которое уменьшает взаимодействие между липидной двухслойной мембраной и компонентами плазмы. Это позволяет пегилированным липосомам Caelyx длительное время циркулировать в кровотоке. Пегилированные липосомы достаточно малы (средний диаметр около 100 нм), чтобы пройти неповрежденными (экстравазат) через дефектные кровеносные сосуды, снабжающие опухоль. Доказательства проникновения пегилированных липосом из кровеносных сосудов и их поступления и накопления в опухолях наблюдались у мышей с опухолями карциномы толстой кишки C-26 и у трансгенных мышей с СК-подобными поражениями. Пегилированные липосомы также имеют липидный матрикс с низкой проницаемостью и внутреннюю водную буферную систему, которые в совокупности сохраняют инкапсулированный гидрохлорид доксорубицина в течение времени пребывания липосомы в кровотоке.

Фармакокинетика пегилированного липосомального препарата Caelyx в плазме у человека значительно отличается от таковой, описанной в литературе для стандартных препаратов гидрохлорида доксорубицина. В более низких дозах (10 мг/м²–20 мг/м²) Пегилированные липосомы Caelyx демонстрируют линейную фармакокинетику. В диапазоне доз 10 мг/м²–60 мг/м²Caelyx пегилированный липосомальный препарат показал нелинейную фармакокинетику. Стандартный гидрохлорид доксорубицина демонстрирует обширное распределение в тканях (объем распределения: от 700 до 1100 л/м²) и быстрый клиренс элиминации (от 24 до 73 л/ч/мин).² Напротив, фармакокинетика

Профиль пегилированного липосомального препарата Caelyx указывает на то, что пегилированный липосомальный препарат Caelyx ограничивается в основном объемом сосудистой жидкости и что клиренс доксорубицина из крови зависит от липосомального носителя. Доксорубицин становится доступным после экстравазации липосом и попадания в тканевой компартмент.

При эквивалентных дозах концентрация в плазме и значения AUC пегилированного липосомала Caelyx, которые в основном представляют собой пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина (содержащий от 90 до 95% измеряемого доксорубицина), значительно выше, чем у стандартных препаратов гидрохлорида доксорубицина.

Пегилированный липосомальный препарат Caelyx не следует использовать взаимозаменяемо с другими формами доксорубицина гидрохлорида.

Популяционная фармакокинетика

Фармакокинетика пегилированного липосомального препарата Caelyx оценивалась у 120 пациентов в ходе 10 различных клинических исследований с использованием популяционного фармакокинетического подхода. Фармакокинетика пегилированного липосомального препарата Caelyx в диапазоне доз 10 мг/м² до 60 мг/м² лучше всего описывается двухкомпонентной нелинейной моделью с вводом данных нулевого порядка и исключением Михаэлиса-Ментен. Средний внутренний клиренс пегилированного липосомального препарата Caelyx составлял 0,030 л/ч/м² (диапазон от 0,008 до 0,152 л/ч/мин²), а средний центральный объем распределения составил 1,93 л/м² (диапазон 0,96-3,85 л/мин²), аппроксимирующий объем плазмы. Кажущийся период полувыведения колебался от 24 до 231 часов, в среднем 73,9 часа.

Больные раком молочной железы

Фармакокинетика пегилированного липосомального препарата Caelyx, определенная у 18 пациентов с карциномой молочной железы, была аналогична фармакокинетике, определенной у более крупной популяции из 120 пациентов с различными видами рака. Средний внутренний клиренс составил 0,016 л/ч/мин² (диапазон 0,008-0,027 л/ч/м²), средний центральный объем распределения составил 1,46 л/м² (диапазон 1,10-1,64 л/мин²). Средний кажущийся период полувыведения составил 71,5 часа (диапазон 45,2-98,5 часов).

Пациенты с раком яичников

Фармакокинетика пегилированного липосомального препарата Caelyx, определенная у 11 пациентов с карциномой яичника, была аналогична фармакокинетике, определенной в большей популяции из 120 пациентов с различными видами рака. Средний внутренний клиренс составил 0,021 л/ч/м² (диапазон 0,009-0,041 л/ч/м²), средний центральный объем распределения составил 1,95 л/м² (диапазон 1,67-2,40 л/мин²). Средний кажущийся период полувыведения составил 75,0 часов (диапазон 36,1-125 часов).

Пациенты с СК, связанные со СПИДом

Фармакокинетика пегилированного липосомального препарата Caelyx в плазме оценивали у 23 пациентов с саркомой, получавших разовые дозы 20 мг/м².² вводят путем 30-минутной инфузии. Фармакокинетические параметры пегилированного липосомального препарата Caelyx (преимущественно представляющие собой пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина и низкие уровни неинкапсулированного гидрохлорида доксорубицина), наблюдаемые после введения 20 мг/м² дозы представлены в таблице 6.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры у пациентов с СПИД-СК, получавших пегилированные липосомы Caelyx	
	Иметь в виду ± стандартная ошибка
Параметр	20 мг/м² (n=23)
Максимальная концентрация в плазме* (мкг/мл)	8,34 ± 0,49
Плазменный клиренс (л/ч/м ²)	0,041 ± 0,004
Объем распределения (л/м ²)	2,72 ± 0,120
AUC (мкг/мл·ч)	590,00 ± 58,7
λ ₁ период полувыведения (часы)	5,2 ± 1,4
λ ₂ период полувыведения (часы)	55,0 ± 4,8
* Измерено в конце 30-минутной инфузии	

5.3 Доклинические данные по безопасности

В исследованиях повторных доз, проведенных на животных, профиль токсичности пегилированного липосомального препарата Caelyx очень похож на профиль токсичности у людей, получающих длительные инфузии стандартного гидрохлорида доксорубицина. Инкапсуляция гидрохлорида доксорубицина в пегилированные липосомы с пегилированными липосомами Caelyx приводит к тому, что эти эффекты имеют различную силу, как указано ниже.

Кардиотоксичность

Исследования на кроликах показали, что кардиотоксичность пегелированного липосомального препарата Caelyx снижается по сравнению с обычными препаратами гидрохлорида доксорубина.

Кожная токсичность

В исследованиях, проведенных после многократного введения пегелированного липосомального препарата Caelyx крысам и собакам, при клинически значимых дозах наблюдались серьезные кожные воспаления и образование язв. В исследовании на собаках частота и тяжесть этих поражений уменьшались за счет снижения дозы или увеличения интервалов между дозами. Подобные кожные поражения, которые описываются как ладонно-подошвенная эритродизестезия, также наблюдались у пациентов после длительной внутривенной инфузии (см. раздел «Побочное действие»).

Анафилактический ответ

Во время токсикологических исследований повторных доз у собак после введения пегелированных липосом (плацебо) наблюдалась острая реакция, характеризующаяся гипотензией, бледностью слизистых оболочек, слюноотделением, рвотой и периодами гиперактивности, за которыми следовали гипоактивность и вялость. Аналогичный, но менее выраженный ответ был также отмечен у собак, получавших пегелированный липосомальный препарат Caelyx и стандартный доксорубин.

Гипотензивный ответ уменьшался по величине за счет предварительного лечения антигистаминными препаратами. Однако реакция не была опасной для жизни, и собаки быстро выздоравливали после прекращения лечения.

Местная токсичность

Исследования подкожной переносимости показали, что пегелированный липосомальный препарат Caelyx, в отличие от стандартного гидрохлорида доксорубина, вызывает меньшее местное раздражение или повреждение тканей после возможной экстравазации.

Мутагенность и канцерогенность

Хотя исследований пегелированного липосомального препарата Caelyx не проводилось, гидрохлорид доксорубина, фармакологически активный ингредиент пегелированного липосомального препарата Caelyx, обладает мутагенными и канцерогенными свойствами. Пегелированные липосомы плацебо не являются ни мутагенными, ни генотоксичными.

Репродуктивная токсичность

Пегелированный липосомаль Caelyx вызывал атрофию яичников и яичек легкой и средней степени тяжести у мышей после однократного приема 36 мг/кг. Снижение веса яичек и гипоспермия наблюдались у крыс после повторных доз $\geq 0,25$ мг/кг/день, а диффузная дегенерация семенных канальцев и заметное снижение сперматогенеза наблюдались у собак после повторных доз 1 мг/кг/день (см. раздел 4.6).).

Нефротоксичность

Исследование показало, что пегелированный липосомальный препарат Caelyx при однократном внутривенном введении в дозе, более чем в два раза превышающей клиническую дозу, вызывает почечную токсичность у обезьян. Почечная токсичность наблюдалась при еще более низких однократных дозах доксорубина гидрохлорида у крыс и кроликов. Поскольку оценка постмаркетинговой базы данных по безопасности пегелированного липосомального препарата Caelyx у пациентов не выявила существенной нефротоксичности пегелированного липосомального препарата Caelyx, эти результаты у обезьян могут не иметь отношения к оценке риска для пациента.

6. Фармацевтические сведения

6.1 Список вспомогательных веществ

α -(2-[1,2-дистеароил-*sn*-глицеро(3)фосфоокси]этилкарбамоил)- ω -метоксиполи(оксиэтилен)-40 натриевая соль (MPEG-DSPE)

полностью гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (HSPC)

холестерин

сульфат аммония

сахароза

гистидин

вода для инъекций

соляная кислота (для регулировки pH)

гидроксид натрия (для регулировки pH)

6.2 Несовместимости

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

20 месяцев.

После разбавления:

- Химическая и физическая стабильность при использовании продемонстрирована в течение 24 часов при температуре от 2°C до 8°C.

- С микробиологической точки зрения продукт следует использовать немедленно. Если продукт не используется немедленно, ответственность за время хранения и условия перед использованием лежит на пользователе, и они не должны превышать 24 часов при температуре от 2°C до 8°C.

- Частично использованные флаконы необходимо утилизировать.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2°C - 8°C).

Не замораживать.

Условия хранения разведенного лекарственного средства см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержимое контейнера

Стекланные флаконы типа I, каждый с силиконизированной серой бромбутиловой пробкой и алюминиевой крышкой, доставляемый объем 10 мл (20 мг) или 25 мл (50 мг).

Пегилированные липосомы Caelyx поставляются в виде одной упаковки или в упаковках по десять флаконов.

Не все размеры упаковки могут продаваться.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации и другом обращении

Не используйте материал, на котором видны следы осадков или любых других твердых частиц.

Следует соблюдать осторожность при обращении с пегилированной липосомальной дисперсией Caelyx. Необходимо использование перчаток. При попадании пегилированного липосомала Caelyx на кожу или слизистые оболочки немедленно и тщательно промойте их водой с мылом. Caelyx пегилированный липосомальный препарат следует утилизировать так же, как и другие противораковые лекарственные средства в соответствии с местными требованиями.

Определите дозу пегилированного липосомального препарата Caelyx для введения (исходя из рекомендуемой дозы и площади поверхности тела пациента). Возьмите соответствующий объем пегилированного липосомального препарата Caelyx в стерильный шприц. Необходимо строго соблюдать асептику, так как пегилированные липосомы Caelyx не содержат консервантов или бактериостатических агентов. Соответствующую дозу пегилированного липосомального препарата Caelyx перед введением необходимо развести в 5% (50 мг/мл) растворе глюкозы для инфузии. Для доз < 90 мг разведите пегилированный липосомаль Caelyx в 250 мл, а для доз ≥ 90 мг разведите пегилированный липосомаль Caelyx в 500 мл. Его можно вводить в течение 60 или 90 минут, как указано в 4.2.

Использование любого разбавителя, отличного от 5% (50 мг/мл) раствора глюкозы для инфузий, или присутствие любого бактериостатического агента, такого как бензиловый спирт, может вызвать преципитацию пегилированного липосомального препарата Caelyx.

Рекомендуется, чтобы инфузионная линия Caelyx с пегилированными липосомами была подсоединена к боковому порту внутривенного вливания 5% (50 мг/мл) глюкозы. Инфузию можно проводить через периферическую вену. Не используйте с встроенными фильтрами.

7. Владелец регистрационного удостоверения

Бакстер Хелскеа Лимитед

Кэкстон Уэй

Тетфорд

Норфолк

IP24 3SE

Соединенное Королевство

8. Номер(а) регистрационного удостоверения

ПЛГБ 00116/0255

9. Дата первой авторизации/продления авторизации


Дата первого разрешения: 21 июня 1996 г.

Дата последнего обновления: 19 мая 2006 г.

10. Дата редакции текста

09 августа 2021 г.

- [Сообщить о побочных эффектах \(/emc/report-an-adverse-event\)](/emc/report-an-adverse-event)
- [Связанные лекарства](#)
[Те же активные ингредиенты \(/emc/search?q=%22доксорубин%20гидрохлорид%22\)](/emc/search?q=%22доксорубин%20гидрохлорид%22)
[Та же компания \(/emc/company/65\)](/emc/company/65)
- [Закладка](#)

 [Эл. адрес](#)

Последнее обновление на emc: 27 сентября 2021 г.

- [Посмотреть изменения](#)
- [Печать \(/emc/product/12931/smcp/print\)](/emc/product/12931/smcp/print)

Контактные данные компании

Бакстер Хелскеа Лтд.

**Адрес**

Сахтон Уэй, Тетфорд, Норфолк, IP24 3SE, Великобритания

Факс

+ 44 (0)1635 206071

Электронная почта медицинской информации

medinfo_uki@baxter.com (адрес электронной почты: medinfo_uki@baxter.com)**WWW**<http://www.baxterhealthcare.co.uk> (<http://www.baxterhealthcare.co.uk>)

Прямая линия медицинской информации

+ 44 (0)1635 206345

Факс медицинской информации

+ 44 (0)1635 206071

[Свяжитесь с нами \(/emc/contact-us\)](#)

[Ссылки \(/emc/links\)](#)

[Доступность \(/emc/accessibility\)](#)

[Правовая политика и политика конфиденциальности \(/emc/privacy-policy-and-legal\)](#)

[Настройки файлов cookie](#)

[Глоссарий \(/emc/glossary\)](#)

[Карта сайта \(/emc/site-map\)](#)



[Datapharm \(http://www.datapharm.com\)](http://www.datapharm.com)