Source : Medicines Org UK

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

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 pegylerat liposomalt 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Baxter Healthcare Ltd
kontaktuppgifter

Aktiv beståndsdel
doxorubicinhydroklorid

Juridisk kategori
POM: Receptbelagt läkemedel

ATC-kod-
L01DB01
Hitta liknande produkter -

SmPC (/emc/product/12931/smpc)

Visa innehållsförteckning

Denna information är avsedd att användas av hälso- och sjukvårdspersonal

1. Läkemedlets namn

Caelyx pegylerat liposomalt 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Caelyx pegylated liposomal innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal formulering.

Caelyx pegylated liposomal är doxorubicinhydroklorid inkapslad i liposomer med ytbunden metoxipolyetylenglykol (MPEG). Denna process är känd som pegylering och skyddar liposomer från detektion av det mononukleära fagocytsystemet (MPS), vilket ökar blodcirkulationstiden.

Hjälpämnen med känd effekt

Innehåller helt hydrerad sojafosfatidylkolin (från sojaböna) – se avsnitt 4.3.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. Läkemedelsform

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Dispersionen är steril, genomskinlig och röd.

4. Kliniska uppgifter

4.1 Terapeutiska indikationer

Caelyx pegylated liposomal är indicerat:

- Som monoterapi för patienter med metastaserad bröstcancer, där det finns en ökad hjärtrisk.

- För behandling av avancerad äggstockscancer hos kvinnor som har misslyckats med en första linjens platinabaserad kemoterapiregim.

- I kombination med bortezomib för behandling av progressivt multipelt myelom hos patienter som har fått minst en tidigare behandling och som redan har genomgått eller är olämpliga för benmärgstransplantation.

- För behandling av AIDS-relaterat Kaposis sarkom (KS) hos patienter med låga CD4-tal (< 200 CD4-lymfocyter/mm^3) och omfattande mukokutan eller visceral sjukdom.

Caelyx pegylated liposomal kan användas som första linjens systemisk kemoterapi, eller som andra linjens kemoterapi hos AIDS-KS-patienter med sjukdom som har fortskridit med, eller hos patienter som inte tål tidigare systemisk kemoterapi i kombination med minst två av följande medel: a vinca alkaloid, bleomycin och standard doxorubicin (eller annan antracyklin).

4.2 Dosering och administreringssätt

Caelyx pegylated liposomal ska endast administreras under överinseende av en kvalificerad onkolog specialiserad på administrering av cytotoxiska medel.

Caelyx pegylated liposomal uppvisar unika farmakokinetiska egenskaper och får inte användas omväxlande med andra formuleringar av doxorubicinhydroklorid.

Dosering

Bröstcancer/äggstockscancer

Caelyx pegylated liposomal administreras intravenöst i en dos av 50 mg/m^2en gång var 4:e vecka så länge som sjukdomen inte fortskrider och patienten fortsätter att tolerera behandling.

Multipelt myelom

Caelyx pegylated liposomal administreras med 30 mg/m^2 på dag 4 av bortezomib 3 veckors regim som en 1 timmes infusion administrerad omedelbart efter bortezomib-infusionen. Bortezomib-kuren består av 1,3 mg/m^2 dag 1, 4, 8 och 11 var tredje vecka. Dosen ska upprepas så länge som patienterna svarar tillfredsställande och tål behandling. Dag 4-dosering av båda läkemedlen kan skjutas upp upp till 48 timmar om det är medicinskt nödvändigt. Doser av bortezomib bör vara minst 72 timmars mellanrum.

AIDS-relaterat KS

Caelyx pegylated liposomal administreras intravenöst med 20 mg/m^2varannan till var tredje vecka. Undvik kortare intervall än 10 dagar eftersom ackumulering av läkemedel och ökad toxicitet inte kan uteslutas. Behandling av patienter i två till tre månader rekommenderas för att uppnå ett terapeutiskt svar. Fortsätt behandlingen efter behov för att upprätthålla ett terapeutiskt svar.

För alla patienter

Om patienten upplever tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktion (se avsnitt 4.4 och 4.8), avbryt infusionen omedelbart, ge lämpliga premedicineringar (antihistamin och/eller kortverkande kortikosteroid) och starta om i en långsammare takt.

Riktlinjer för Caelyx pegylerad liposomal dosändring

För att hantera biverkningar såsom palmar-plantar erytrodysestesi (PPE), stomatit eller hematologisk toxicitet, kan dosen minskas eller skjutas upp. Riktlinjer för Caelyx pegylated liposomal dosändring sekundärt till dessa biverkningar finns i tabellerna nedan. Toxicitetsgraderingen i dessa tabeller är baserad på National Cancer Institute

Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabellerna för PPE (tabell 1) och stomatit (tabell 2) ger det schema som följs för dosändring i kliniska prövningar vid behandling av bröst- eller äggstockscancer (ändring av den rekommenderade 4 veckors behandlingscykeln): om dessa toxiciteter uppträder hos patienter med AIDS-relaterad KS, den rekommenderade behandlingscykeln på 2 till 3 veckor kan modifieras på liknande sätt.

Tabellen för hematologisk toxicitet (tabell 3) visar det schema som följs för dosändring i kliniska prövningar endast för behandling av patienter med bröst- eller äggstockscancer. Dosändring hos patienter med AIDS-KS ges enligt tabell 4.

Tabell 1. Palmar–Plantar erytrodysestesi

	Vecka efter föregående Caelyx pegylerad liposomal dos		
Toxicitetsgrad vid ström bedömning	**Vecka 4**	**Vecka 5**	**Vecka 6**
Årskurs 1 (milt erytem, svullnad eller avskalning som inte stör med dagliga aktiviteter)	**Gör om såvida inte** patienten har upplevt en tidigare grad 3 eller 4 hudtoxicitet, i vilket fall vänta en ytterligare vecka	**Gör om såvida inte** patienten har upplevt en tidigare grad 3 eller 4 hudtoxicitet, i vilket fall vänta en ytterligare vecka	**Minska dosen med 25 %; återgå till 4 veckor intervall**
Årskurs 2 (erytem, avskalning eller svullnad som stör, men utesluter inte det normala fysiska aktiviteter; mindre blåsor eller sårbildning än 2 cm i diameter)	**Vänta ytterligare en vecka**	**Vänta ytterligare en vecka**	**Minska dosen med 25 %; återgå till 4 veckor intervall**
Klass 3 (blåsor, sår eller svullnad som stör promenader eller normala dagliga aktiviteter; kan inte bära regelbundet Kläder)	**Vänta ytterligare en vecka**	**Vänta ytterligare en vecka**	**Dra ut patienten**
Årskurs 4 (diffus eller lokal process orsakar smittsamma komplikationer eller en sängliggande tillstånd eller sjukhusvistelse)	**Vänta ytterligare en vecka**	**Vänta ytterligare en vecka**	**Dra ut patienten**

Tabell 2. Stomatit

	Vecka efter föregående Caelyx pegylerad liposomal dos		
Toxicitetsgrad vid nuvarande bedömning	**Vecka 4**	**Vecka 5**	**Vecka 6**
Årskurs 1 (smärtfria sår, erytem eller mild ömhet)	**Gör om såvida inte** patienten har upplevt en tidigare grad 3 eller 4 stomatit i vilket fall vänta	**Gör om såvida inte** patienten har upplevt en tidigare grad 3 eller 4 stomatit i vilket fall vänta	**Minska dosen med 25 %; återgå till 4 veckors intervall**eller dra sig ur patient per läkares bedömning

	ytterligare en vecka	ytterligare en vecka	
Årskurs 2 (smärtsamt erytem, ödem, eller sår, men kan äta)	**Vänta ytterligare en vecka**	**Vänta ytterligare en vecka**	**Minska dosen med 25 %; återgå till 4 veckors intervall**eller dra sig ur patient per läkares bedömning
Klass 3 (smärtsamt erytem, ödem, eller sår, men kan inte äta)	**Vänta ytterligare en vecka**	**Vänta ytterligare en vecka**	**Dra ut patienten**
Årskurs 4 (kräver parenteral eller enteralt stöd)	**Vänta ytterligare en vecka**	**Vänta ytterligare en vecka**	**Dra ut patienten**

Tabell 3. Hematologisk toxicitet (ANC eller blodplättar) – Behandling av patienter med bröst- eller äggstockscancer

KVALITET	ANC	PLATHETER	MODIFIERING
Årskurs 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Återuppta behandlingen utan dosreduktion.
Årskurs 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Vänta tills ANC ≥ 1 500 och blodplättar ≥ 75 000; gör om utan dosreduktion.
Klass 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Vänta tills ANC ≥ 1 500 och blodplättar ≥ 75 000; gör om utan dosreduktion.
Årskurs 4	< 500	< 25 000	Vänta tills ANC ≥ 1 500 och blodplättar ≥ 75 000; minska dosen med 25 % eller fortsätta med full dos med stöd för tillväxtfaktorer.

För patienter med multipelt myelom som behandlas med Caelyx pegylated liposomal i kombination med bortezomib som upplever PPE eller stomatit, bör Caelyx pegylated liposomal dos modifieras enligt beskrivningen i Tabell 1 respektive 2 ovan. Tabell 4 nedan visar det schema som följts för andra dosändringar i den kliniska prövningen vid behandling av patienter med multipelt myelom som får Caelyx pegylated liposomal och bortezomib kombinationsbehandling. För mer detaljerad information om bortezomib-dosering och dosjusteringar, se produktresumén för bortezomib.

Tabell 4. Dosjusteringar för Caelyx pegylated liposomal + bortezomib kombinationsbehandling - patienter med multipelt myelom

Patientstatus	Caelyx pegylerad liposom	Bortezomib
Feber ≥ 38°C och ANC < 1 000/mm3	Dosera inte denna cykel om före dag 4; om efter dag 4, minska nästa dos med 25 %.	Minska nästa dos med 25 %.
Varje dag av medicinadministrering efter dag 1 i varje cykel: Trombocytantal < 25 000/mm3 Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm3	Dosera inte denna cykel om före dag 4; om efter dag 4 minska nästa dos med 25 % i följande cykler om bortezomib reduceras på grund av hematologisk toxicitet.*	Dosera inte; om 2 eller fler doser inte ges i en cykel, minska dosen med 25 % i följande cykler.
Grad 3 eller 4 icke-hematologisk medicinrelaterad toxicitet	Dosera inte förrän du återhämtat dig till grad < 2 och minska dosen med 25 % för alla efterföljande doser.	Dosera inte förrän du återhämtat dig till grad < 2 och minska dosen med 25 % för alla efterföljande doser.

Neuropatisk smärta eller perifer neuropati	Inga dosjusteringar.	Se produktresumén för bortezomib.

* för mer information om bortezomibdosering och dosjustering, se produktresumén för bortezomib

För AIDS-KS-patienter som behandlas med Caelyx pegylated liposomal, kan hematologisk toxicitet kräva dosreduktion eller avbrytande eller fördröjning av behandlingen. Avbryt tillfälligt Caelyx pegylerad liposombehandling hos patienter när ANC-talet är < 1 000/mm3och/eller trombocytantalet är < 50 000/mm3. G-CSF (eller GM-CSF) kan ges som samtidig behandling för att stödja blodvärdet när ANC-talet är < 1 000/mm3i efterföljande cykler.

Nedsatt leverfunktion

Caelyx pegylerade liposomala farmakokinetik bestämd hos ett litet antal patienter med förhöjda totala bilirubinnivåer skiljer sig inte från patienter med normalt totalbilirubin; tills ytterligare erfarenhet erhålls bör dock den Caelyx pegylerade liposomala dosen hos patienter med nedsatt leverfunktion reduceras baserat på erfarenheten från de kliniska prövningarna för bröst och äggstockar enligt följande: vid behandlingsstart, om bilirubinet är mellan 1,2-3,0 mg/dl reduceras den första dosen med 25 %. Om bilirubinet är > 3,0 mg/dl reduceras den första dosen med 50 %. Om patienten tolererar den första dosen utan en ökning av serumbilirubin eller leverenzymer kan dosen för cykel 2 ökas till nästa dosnivå, dvs. om den minskas med 25 % för den första dosen, öka till full dos för cykel 2 ; om den minskas med 50 % för den första dosen, öka till 75 % av full dos för cykel 2. Dosen kan ökas till full dos för efterföljande cykler om den tolereras. Caelyx pegylated liposomal kan administreras till patienter med levermetastaser med samtidig förhöjning av bilirubin och leverenzymer upp till 4 gånger den övre gränsen för normalområdet. Innan Caelyx pegylerad liposomal administrering, utvärdera leverfunktionen med hjälp av konventionella kliniska laboratorietester såsom ALAT/ASAT, alkaliskt fosfatas och bilirubin.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom doxorubicin metaboliseras av levern och utsöndras i gallan, bör dosjustering inte behövas. Populationsfarmakokinetiska data (inom intervallet för testat kreatininclearance på 30-156 ml/min) visar att Caelyx pegylerat liposomalt clearance inte påverkas av njurfunktionen. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga från patienter med kreatininclearance på mindre än 30 ml/min.

AIDS-relaterade KS-patienter med splenektomi

Eftersom det inte finns någon erfarenhet av Caelyx pegylated liposomal hos patienter som har genomgått splenektomi, rekommenderas inte behandling med Caelyx pegylated liposomal.

Pediatrisk population

Erfarenheten hos barn är begränsad. Caelyx pegylated liposomal rekommenderas inte till patienter under 18 år.

Äldre

Populationsbaserad analys visar att ålder inom det testade området (21–75 år) inte signifikant förändrar farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal.

Administreringssätt

Caelyx pegylated liposomal administreras som en intravenös infusion. För ytterligare instruktioner om beredning och särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering (se avsnitt 6.6).

Administrera inte Caelyx pegylated liposomal som en bolusinjektion eller outspädd dispersion. Det rekommenderas att Caelyx pegylerade liposomala infusionsslang ansluts genom sidoporten på en intravenös infusion av 5 % (50 mg/ml) glukos för att uppnå ytterligare utspädning och minimera risken för trombos och extravasation. Infusionen kan ges genom en perifer ven. Använd inte med in-line filter. Caelyx pegylated liposomal får inte ges intramuskulärt eller subkutant (se avsnitt 6.6).

För doser < 90 mg: späd Caelyx pegylated liposomal i 250 ml 5 % (50 mg/ml) glukoslösning för infusion.

För doser ≥ 90 mg: späd Caelyx pegylated liposomal i 500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoslösning för infusion.

Bröstcancer/äggstockscancer/Multipelt myelom

För att minimera risken för infusionsreaktioner administreras initialdosen med en hastighet som inte överstiger 1 mg/minut. Om ingen infusionsreaktion observeras, kan efterföljande Caelyx pegylerade liposomala infusioner administreras under en 60-minutersperiod.

Hos de patienter som upplever en infusionsreaktion bör infusionsmetoden modifieras enligt följande:

5 % av den totala dosen ska infunderas långsamt under de första 15 minuterna. Om det tolereras utan reaktion kan infusionshastigheten fördubblas under de kommande 15 minuterna. Om det tolereras kan infusionen avslutas under nästa timme med en total infusionstid på 90 minuter.

AIDS-relaterat KS

Dosen av Caelyx pegylated liposomal späds i 250 ml 5% (50 mg/ml) glukoslösning för infusion och administreras som intravenös infusion under 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt eller soja, eller mot något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1.

Caelyx pegylated liposomal får inte användas för att behandla AIDS-KS som kan behandlas effektivt med lokal terapi eller systemiskt alfa-interferon.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsmått vid användning

Med tanke på skillnaden i farmakokinetiska profiler och doseringsscheman bör Caelyx pegylated liposomal inte användas omväxlande med andra formuleringar av doxorubicinhydroklorid.

Hjärttoxicitet

Det rekommenderas att alla patienter som får Caelyx pegylated liposomal rutinmässigt genomgår frekvent EKG-övervakning. Övergående EKG-förändringar såsom T-vågsplattning, ST-segmentdepression och benigna arytmier anses inte vara obligatoriska indikationer för att avbryta behandlingen med Caelyx pegylerad liposom. Reduktion av QRS-komplexet anses dock vara mer indikativt på hjärttoxicitet. Om denna förändring inträffar måste det mest definitiva testet för antracyklinskada i hjärtmuskeln, dvs. endomyokardiell biopsi, övervägas.

Mer specifika metoder för utvärdering och övervakning av hjärtfunktioner jämfört med EKG är en mätning av vänsterkammars ejektionsfraktion med ekokardiografi eller helst med Multigated Angiography (MUGA). Dessa metoder måste tillämpas rutinmässigt innan behandlingen med Caelyx pegylerad liposom påbörjas och upprepas regelbundet under behandlingen. Utvärderingen av vänsterkammarfunktionen anses vara obligatorisk före varje ytterligare administrering av Caelyx pegylated liposomal som överstiger en livstids kumulativ antracyklindos på 450 mg/m2.

Ovannämnda utvärderingstester och metoder för övervakning av hjärtprestanda under antracyklinterapi ska användas i följande ordning: EKG-övervakning, mätning av vänsterkammars ejektionsfraktion, endomyokardiell biopsi. Om ett testresultat indikerar möjlig hjärtskada i samband med Caelyx pegylerad liposomal terapi, måste nyttan av fortsatt behandling noga vägas mot risken för myokardskada.

Till patienter med hjärtsjukdom som kräver behandling, administrera Caelyx pegylated liposomal endast när nyttan överväger risken för patienten.

Iaktta försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion som får Caelyx pegylated liposomal.

Närhelst man misstänker kardiomyopati, dvs. den vänstra kammarens ejektionsfraktion har minskat avsevärt i förhållande till värdena före behandling och/eller vänsterkammarnas ejektionsfraktion är lägre än ett prognostiskt relevant värde (t.ex. < 45 %), kan endomyokardiell biopsi övervägas och nyttan av fortsatt behandling måste noggrant utvärderas mot risken att utveckla irreversibla hjärtskador.

Kongestiv hjärtsvikt på grund av kardiomyopati kan uppstå plötsligt, utan föregående EKG-förändringar och kan även uppstå flera veckor efter avslutad behandling.

Försiktighet måste iakttas hos patienter som har fått andra antracykliner. Den totala dosen av doxorubicinhydroklorid måste också ta hänsyn till eventuell tidigare (eller samtidig) behandling med kardiotoxiska föreningar såsom andra antracykliner/ antrakinoner eller t.ex. 5-fluorouracil. Hjärttoxicitet kan också förekomma vid kumulativa antracyklindoser lägre än 450 mg/m2 hos patienter med tidigare mediastinal bestrålning eller hos de som samtidigt får cyklofosfamidbehandling.

Hjärtsäkerhetsprofilen för doseringsschemat som rekommenderas för både bröst- och äggstockscancer (50 mg/m)2) liknar 20 mg/m2profil hos patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8).

Myelosuppression

Många patienter som behandlas med Caelyx pegylated liposomal har baseline myelosuppression på grund av sådana faktorer som deras redan existerande HIV-sjukdom eller många samtidiga eller tidigare mediciner, eller tumörer som involverar benmärg. I den pivotala studien på patienter med äggstockscancer behandlade med en dos på 50 mg/m2, myelosuppression var i allmänhet mild till måttlig, reversibel och var inte associerad med episoder av neutropenisk infektion eller sepsis. Dessutom, i en kontrollerad klinisk prövning av Caelyx pegylated liposomal vs. topotecan, var förekomsten av behandlingsrelaterad sepsis avsevärt lägre hos Caelyx pegylated liposomal-behandlade äggstockscancerpatienter jämfört med topotecan-behandlingsgruppen. En liknande låg incidens av myelosuppression sågs hos patienter med metastaserad bröstcancer som fick Caelyx pegylated liposomal i en första linjens klinisk studie. Till skillnad från erfarenheten hos patienter med bröstcancer eller äggstockscancer, verkar myelosuppression vara den dosbegränsande biverkningen hos patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8). På grund av risken för benmärgsdämpning,

Ihållande svår myelosuppression, kan resultera i superinfektion eller blödning.

I kontrollerade kliniska studier på patienter med AIDS-KS mot en bleomycin/vinkristin-regim var opportunistiska infektioner tydligen vanligare under behandling med Caelyx pegylated liposomal. Patienter och läkare måste vara medvetna om denna högre förekomst och vidta lämpliga åtgärder.

Sekundära hematologiska maligniteter

Liksom med andra DNA-skadande antineoplastiska medel har sekundära akuta myeloida leukemier och myelodysplasier rapporterats hos patienter som fått kombinerad behandling med doxorubicin. Därför bör alla patienter som behandlas med doxorubicin hållas under hematologisk övervakning.

Sekundära orala neoplasmer

Mycket sällsynta fall av sekundär oral cancer har rapporterats hos patienter med långvarig (mer än ett år) exponering för Caelyx pegylated liposomal eller de som fått en kumulativ Caelyx pegylated liposomal dos över 720 mg/m2. Fall av sekundär oral cancer diagnostiserades både under behandling med Caelyx pegylated liposomal och upp till 6 år efter den sista dosen. Patienter bör undersökas med jämna mellanrum för förekomst av orala sår eller eventuella orala obehag som kan tyda på sekundär oral cancer.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga och ibland livshotande infusionsreaktioner, som kännetecknas av allergiliknande eller anafylaktoidliknande reaktioner, med symtom som astma, rodnad, urtikariellt utslag, bröstsmärtor, feber, högt blodtryck, takykardi, klåda, svettning, andnöd, ansiktsbehandling ödem, frossa, ryggsmärta, tryck över bröstet och svalget och/eller hypotoni kan uppstå inom några minuter efter att infusionen av Caelyx pegylated liposomal påbörjats. I mycket sällsynta fall har kramper också observerats i samband med infusionsreaktioner. Att tillfälligt avbryta infusionen löser vanligtvis dessa symtom utan ytterligare behandling. Läkemedel för att behandla dessa symtom (t.ex. antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin och antikonvulsiva medel), samt akututrustning bör dock finnas tillgängliga för omedelbar användning. Hos de flesta patienter kan behandlingen återupptas efter att alla symtom har försvunnit, utan att återkomma. Infusionsreaktioner återkommer sällan efter den första behandlingscykeln. För att minimera risken för infusionsreaktioner bör initialdosen administreras med en hastighet som inte överstiger 1 mg/minut (se avsnitt 4.2).

Palmar plantar erytrodysestesisyndrom (PPE)

PPE kännetecknas av smärtsamma, makulära rodnad hudutslag. Hos patienter som upplever denna händelse ses det vanligtvis efter två eller tre behandlingscykler. Förbättring sker vanligtvis inom 1-2 veckor, och i vissa fall kan det ta upp till 4 veckor eller längre för fullständig upplösning. Pyridoxin i en dos av 50-150 mg per dag och kortikosteroider har använts för profylax och behandling av PPE, men dessa terapier har inte utvärderats i fas III-studier. Andra strategier för att förebygga och behandla personlig skyddsutrustning inkluderar att hålla händer och fötter svala, genom att utsätta dem för kallt vatten (blötläggning, bad eller simning), undvika överdriven värme/varmt vatten och hålla dem obegränsade (inga strumpor, handskar eller skor som är åtsittande passande). PPE verkar primärt vara relaterat till dosschemat och kan reduceras genom att förlänga dosintervallet med 1-2 veckor (se avsnitt 4.2). Denna reaktion kan dock vara allvarlig och försvagande hos vissa patienter och kan kräva att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.8).

Extravasation

Även om lokal nekros efter extravasation har rapporterats mycket sällan, anses Caelyx pegylated liposomal vara irriterande. Djurstudier indikerar att administrering av doxorubicinhydroklorid som en liposomal formulering minskar risken för extravasationsskada. Om några tecken eller symtom på extravasation uppstår (t.ex. sveda, erytem) avslutas

infusionen omedelbart och starta om i en annan ven. Applicering av is över platsen för extravasation i cirka 30 minuter kan vara till hjälp för att lindra den lokala reaktionen. Caelyx pegylated liposomal får inte ges intramuskulärt eller subkutant.

Diabetespatienter

Observera att varje injektionsflaska med Caelyx pegylated liposomal innehåller sackaros och dosen administreras i 5 % (50 mg/ml) glukoslösning för infusion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och är i princip "natriumfritt".

För vanliga biverkningar som krävde dosjustering eller avbrytande av behandlingen, se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och andra former av interaktioner

Inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med Caelyx pegylated liposomal, även om fas II-kombinationsstudier med konventionella kemoterapimedel har utförts på patienter med gynekologiska maligniteter. Iaktta försiktighet vid samtidig användning av läkemedel som är kända för att interagera med standard doxorubicinhydroklorid. Caelyx pegylated liposomal kan, liksom andra doxorubicinhydrokloridpreparat, förstärka toxiciteten hos andra anticancerterapier. Under kliniska prövningar på patienter med solida tumörer (inklusive bröst- och äggstockscancer) som samtidigt har fått cyklofosfamid eller taxaner, noterades inga nya additiva toxiciteter. Hos patienter med AIDS, Exacerbation av cyklofosfamidinducerad hemorragisk cystit och förstärkning av levertoxiciteten för 6-merkaptopurin har rapporterats med standard doxorubicinhydroklorid. Försiktighet måste iakttas när andra cytotoxiska medel, särskilt myelotoxiska medel, ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Doxorubicinhydroklorid misstänks orsaka allvarliga fosterskador när det administreras under graviditet. Därför ska Caelyx pegylated liposomal inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste rådas att undvika graviditet medan de eller deras manliga partner får Caelyx pegylated liposomal och under sex månader efter avslutad Caelyx pegylated liposomal behandling (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om Caelyx pegylated liposomal utsöndras i modersmjölk. Eftersom många läkemedel, inklusive antracykliner, utsöndras i bröstmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammande spädbarn, måste mödrar därför avbryta amningen innan de påbörjar behandling med Caelyx pegylerad liposom. Hälsoexperter rekommenderar att HIV-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av HIV.

Fertilitet

Effekten av doxorubicinhydroklorid på mänsklig fertilitet har inte utvärderats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Caelyx pegylated liposomal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I hittills kliniska studier har dock yrsel och somnolens i sällsynta fall (< 5%) associerats med administrering av Caelyx pegylated liposomal. Patienter som lider av dessa effekter måste undvika att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (≥ 20%) var neutropeni, illamående, leukopeni, anemi och trötthet.

Allvarliga biverkningar (biverkningar av grad 3/4 som inträffade hos ≥ 2 % av patienterna) var neutropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni, stomatit, trötthet, diarré, kräkningar, illamående, pyrexi, och dyspneumoni. Mindre frekvent rapporterade allvarliga biverkningar inkluderade Pneumocystis jirovecii lunginflammation, buksmärtor, cytomegalovirusinfektion inklusive cytomegalovirus chorioretinit, asteni, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, hjärtsvikt kongestiv, lungemboli, tromboflebit, anafyllamboidreaktion, anafylamboidreaktion, anafylamboidreaktion, venös trombosreaktion. och Stevens-Johnsons syndrom.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 5 sammanfattar de biverkningar som inträffade hos patienter som fick Caelyx pegylated liposomal hos 4 231 patienter för behandling av bröstcancer, äggstockscancer, multipelt myelom och AIDS-relaterat KS. Biverkningar efter marknadsföringen ingår också, vilket indikeras av "b". Frekvenser definieras som mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)), mycket sällsynt (< 1/10 000) och okänd (frekvens kan inte uppskattas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp, där det är relevant, presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsordning.

Tabell 5: Biverkningar hos patienter som behandlats med Caelyx pegylated liposomal

Systemorganklass	**Frekvens Alla betyg**	**Biverkningar**
Infektioner och angrepp	Allmänning	Sepsis
		Lunginflammation
		Pneumocystis jirovecii lunginflammation
		Cytomegalovirusinfektion inklusive cytomegalovirus chorioretinit
		Mycobacterium avium-komplexinfektion
		Candidiasis
		Bältros
		Urinvägsinfektion
		Infektion
		Övre luftvägsinfektion
		Oral candidiasis
		Follikulit
		Faryngit
		Nasofaryngit
	Ovanlig	Herpes simplex
		Svampinfektion
	Sällsynt	Opportunistisk infektion (inklusive *Aspergillus, Histoplasma*,*Isospora*, *Legionella*,*Microsporidium*, *Salmonella*,*Stafylokock*, *Toxoplasma* ,*Tuberkulos*)a
Neoplasmer benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Okänt	Akut myeloid leukemib
		Myelodysplastiskt syndromb

		Oral neoplasm[b]
Störningar i blodet och lymfsystemet	Väldigt vanligt	Leukopeni
		Neutropeni
		Lymfopeni
		Anemi (inklusive hypokromisk)
	Allmänning	Trombocytopeni
		Febril neutropeni
	Ovanlig	Pancytopeni
		Trombocytos
	Sällsynt	Benmärgssvikt
Immunsystemets störningar	Ovanlig	Överkänslighet
		Anafylaktisk reaktion
	Sällsynt	Anafylaktoid reaktion
Metabolism och näringsstörningar	Väldigt vanligt	Minskad aptit
	Allmänning	Kakexi
		Uttorkning
		Hypokalemi
		Hyponatremi
		Hypokalcemi
	Ovanlig	Hyperkalemi
		Hypomagnesemi
Psykiatriska störningar	Allmänning	Förvirrat tillstånd
		Ångest
		Depression
		Sömnlöshet
Störningar i nervsystemet	Allmänning	Neuropati perifer
		Perifer sensorisk neuropati
		Neuralgi
		Parestesi
		Hypoestesi
		Dysgeusi
		Huvudvärk
		Letargi
		Yrsel

	Ovanlig	Polyneuropati
		Konvulsion
		Synkope
		Dysestesi
		Sömnighet
Ögonbesvär	Allmänning	Konjunktivit
	Ovanlig	Syn suddig
		Lakrimation ökade
	Sällsynt	Retinit
Hjärtbesvär[a]	Allmänning	Takykardi
	Ovanlig	Hjärtklappning
		Hjärtstopp
		Hjärtfel
		Hjärtsvikt kongestiv
		Kardiomyopati
		Kardiotoxicitet
	Sällsynt	Ventrikulär arytmi
		Bunt grenblock höger
		Överledningsstörning
		Atrioventrikulärt block
		Cyanos

Vaskulära störningar	Allmänning	Hypertoni
		Hypotoni
		Spolning
	Ovanlig	Lungemboli
		Nekros på infusionsstället (inklusive mjukvävnadsnekros och hudnekros)
		Flebit
		Ortostatisk hypotension
	Sällsynt	Tromboflebit
		Venös trombos
		Vasodilatation
Andningsvägar, bröstkorg och	Allmänning	Dyspné

mediastinala störningar		Dyspné ansträngande
		Epistaxis
		Hosta
	Ovanlig	Astma
		Obehag i bröstet
	Sällsynt	Täthet i halsen
Gastrointestinala störningar	Väldigt vanligt	Stomatit
		Illamående
		Kräkningar
		Diarre
		Förstoppning
	Allmänning	Gastrit
		Aftös stomatit
		Munsår
		Dyspepsi
		Dysfagi
		Esofagit
		Buksmärtor
		Magsmärta övre
		Oral smärta
		Torr mun
	Ovanlig	Flatulens
		Gingivit
	Sällsynt	Glossit
		Läppsår
Hud och subkutan vävnad	Väldigt vanligt	Palmar plantar erytrodysestesisyndroma
		Utslag (inklusive erytematösa, makulopapulära och papulära)
		Alopeci
	Allmänning	Hudexfoliering
		Blåsa
		Torr hud
		Erytem

		Klåda
		Hyperhidros
		Hyperpigmentering av huden
	Ovanlig	Dermatit
		Exfoliativ dermatit
		Acne
		Hudsår
		Dermatit allergisk
		Urtikaria
		Hudens missfärgning
		Petekier
		Pigmentationsstörning
		Nagelstörning
	Sällsynt	Toxisk epidermal nekrolys
		Erythema multiforme
		Dermatit bullös
		Lichenoid keratos
	Okänt	Stevens-Johnsons syndrom[b]
Muskuloskeletala och bindvävssjukdomar	Väldigt vanligt	Muskuloskeletal smärta (inklusive muskuloskeletal bröstsmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteter)
	Allmänning	Muskelryckningar
		Muskelvärk
		Artralgi
		Bensmärta
	Ovanlig	Muskelsvaghet
Njur- och urinvägsstörningar	Allmänning	Dysuri
Reproduktionsstörningar	Ovanlig	Bröstsmärtor
	Sällsynt	Vaginal infektion
		Scrotal erytem
Allmänna störningar och administrationsställets förhållanden	Väldigt vanligt	Pyrexi
		Trötthet
	Allmänning	Infusionsrelaterad reaktion
		Smärta
		Bröstsmärta

		Influensaliknande sjukdom
		Frossa
		Slemhinneinflammation
		Asteni
		Obehag
		Ödem
		Ödem perifert
	Ovanlig	Administrationsplats extravasation
		Reaktion på injektionsstället
		Ansiktsödem
		Hypertermi
	Sällsynt	Slemhinnorrubbning
Utredningar	Allmänning	Vikten minskade
	Ovanlig	Utstötningsfraktionen minskade
	Sällsynt	Onormala leverfunktionstest (inklusive ökat bilirubin i blodet, ökat alaninaminotransferas och aspartataminotransferas ökat)
		Kreatinin i blodet ökade
Skada, förgiftning och procedurkomplikationer	Ovanlig	Strålningsåterkallelsefenomen[a]

[a]Se Beskrivning av utvalda biverkningar

[b]Biverkning efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Palmar plantar erytrodysestesi

Den vanligaste biverkningen som rapporterats i kliniska prövningar på bröst/äggstockar var palmar-plantar erytrodysestesi (PPE). Den totala incidensen av PPE som rapporterades var 41,3 % och 51,1 % i de kliniska prövningarna på äggstockar respektive bröst. Dessa effekter var oftast milda, med allvarliga (grad 3) fall rapporterade hos 16,3 % och 19,6 % av patienterna. Den rapporterade incidensen av livshotande (grad 4) fall var < 1 %. PPE resulterade sällan i permanent behandlingsavbrott (1,9 % och 10,8 %). PPE rapporterades hos 16 % av patienterna med multipelt myelom som behandlades med kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. PPE av grad 3 rapporterades hos 5 % av patienterna. Ingen PPE av klass 4 rapporterades. Andelen personlig skyddsutrustning var avsevärt lägre i AIDS-KS-populationen (1,3 % av alla klasser, 0,4 % av personlig skyddsutrustning av klass 3, ingen personlig skyddsutrustning av klass 4). Se avsnitt 4.4.

Opportunistiska infektioner

Respiratoriska biverkningar förekom vanligen i kliniska studier av Caelyx pegylated liposomal och kan vara relaterade till opportunistiska infektioner (OI) i AIDS-populationen. Opportunistiska infektioner observeras hos KS-patienter efter administrering med Caelyx pegylated liposomal, och observeras ofta hos patienter med HIV-inducerad

immunbrist. De vanligast observerade OI:erna i kliniska studier var candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, Pneumocystis jirovecii pneumoni och mycobacterium avium-komplex.

Hjärttoxicitet

En ökad incidens av kongestiv hjärtsvikt är associerad med doxorubicinbehandling vid kumulativa livstidsdoser > 450 mg/m2 eller vid lägre doser för patienter med hjärtriskfaktorer. Endomyokardiella biopsier på nio av tio AIDS-KS-patienter som får kumulativa doser av Caelyx pegylerad liposom över 460 mg/m2indikerar inga tecken på antracyklin-inducerad kardiomyopati. Den rekommenderade dosen av Caelyx pegylated liposomal för AIDS-KS-patienter är 20 mg/m2varannan till var tredje vecka. Den kumulativa dos vid vilken kardiotoxicitet skulle bli ett problem för dessa AIDS-KS-patienter (> 400 mg/m2)2) skulle kräva mer än 20 kurer av Caelyx pegylerad liposombehandling under 40 till 60 veckor.

Dessutom utfördes endomyokardbiopsier på 8 solida tumörpatienter med kumulativa antracyklindoser på 509 mg/m2–1 680 mg/m2. Utbudet av Billinghams kardiotoxicitetspoäng var graderna 0-1,5. Dessa graderingspoäng överensstämmer med ingen eller mild hjärttoxicitet.

I den pivotala fas III-studien mot doxorubicin randomiserade 58/509 (11,4 %) försökspersoner (10 behandlade med Caelyx pegylated liposomal i en dos av 50 mg/m32/var fjärde vecka jämfört med 48 behandlad med doxorubicin i en dos av 60 mg/m2/var tredje vecka) uppfyllde de protokolldefinierade kriterierna för hjärttoxicitet under behandling och/eller uppföljning. Hjärttoxicitet definierades som en minskning med 20 poäng eller mer från baslinjen om vilande LVEF förblev inom normalområdet eller en minskning med 10 poäng eller mer om LVEF blev onormalt (mindre än den nedre gränsen för normal). Ingen av de 10 Caelyx-pegylerade liposomala försökspersonerna som hade hjärttoxicitet enligt LVEF-kriterier utvecklade tecken och symtom på CHF. Däremot utvecklade 10 av 48 doxorubicin-personer som hade hjärttoxicitet enligt LVEF-kriterier också tecken och symtom på CHF.

Hos patienter med solida tumörer, inklusive en undergrupp av patienter med bröst- och äggstockscancer, som behandlas med en dos på 50 mg/m2/cykel med livstids kumulativa antracyklindoser upp till 1 532 mg/m2, var förekomsten av kliniskt signifikant hjärtdysfunktion låg. Av de 418 patienter som behandlades med Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m2/cykel, och med en baslinjemätning av vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) och minst en uppföljningsmätning utvärderad med MUGA-skanning, hade 88 patienter en kumulativ antracyklindos på > 400 mg/m2, en exponeringsnivå associerad med en ökad risk för kardiovaskulär toxicitet med konventionellt doxorubicin. Endast 13 av dessa 88 patienter (15 %) hade minst en kliniskt signifikant förändring i sin LVEF, definierad som ett LVEF-värde mindre än 45 % eller en minskning med minst 20 poäng från baslinjen. Dessutom endast 1 patient (kumulativ antracyklindos på 944 mg/m2), avbröt studiebehandlingen på grund av kliniska symtom på kronisk hjärtsvikt.

Strålningsåterkallelsefenomen

Återkallande av hudreaktioner på grund av tidigare strålbehandling har förekommit i mindre vanliga fall med Caelyx pegylerad liposomal administrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det möjliggör fortsatt övervakning av nytta/risk-balansen för läkemedlet. Sjukvårdspersonal ombeds att rapportera alla misstänkta biverkningar via Yellow Card Scheme-webbplatsen: www.mhra.gov.uk/yellowcard eller sök efter MHRA Yellow Card i Google Play eller Apple App Store.

4.9 Överdosering

Akut överdosering med doxorubicinhydroklorid förvärrar de toxiska effekterna av mukosit, leukopeni och trombocytopeni. Behandling av akut överdos av den svårt myelosupprimerade patienten består av sjukhusvistelse, antibiotika, blodplätts- och granulocyttransfusioner och symtomatisk behandling av mukosit.

---

5. Farmakologiska egenskaper

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel (antracykliner och relaterade substanser), ATC-kod: L01DB01.

Handlingsmekanism

Den aktiva ingrediensen i Caelyx pegylated liposomal är doxorubicinhydroklorid, ett cytotoxiskt antracyklinantibiotikum som erhålls från*Streptomyces peucetius*var.*caesius*. Den exakta mekanismen för doxorubicins antitumöraktivitet är inte känd. Det anses allmänt att hämning av DNA, RNA och proteinsyntes är ansvarig för majoriteten av de cytotoxiska effekterna. Detta är förmodligen resultatet av interkalering av antracyklinet mellan intilliggande baspar av DNA-dubbelhelixen och förhindrar sålunda deras avveckling för replikering.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad fas III-studie av Caelyx pegylated liposomal kontra doxorubicin hos patienter med metastaserad bröstcancer slutfördes hos 509 patienter. Det protokollspecificerade målet att påvisa non-inferioritet mellan Caelyx pegylated liposomal och doxorubicin uppfylldes, hazard ratio (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) var 1,00 (95 % CI för HR=0,82-1,22). Behandlings-HR för PFS när den justerades för prognostiska variabler överensstämde med PFS för ITT-populationen.

Den primära analysen av hjärttoxicitet visade att risken för att utveckla en hjärthändelse som en funktion av kumulativ antracyklindos var signifikant lägre med Caelyx pegylated liposomal än med doxorubicin (HR=3,16, p < 0,001). Vid kumulativa doser över 450 mg/m2det förekom inga hjärthändelser med Caelyx pegylated liposomal.

En jämförande fas III-studie av Caelyx pegylated liposomal versus topotecan hos patienter med epitelial äggstockscancer efter misslyckande i första linjens platinabaserad kemoterapi fullbordades hos 474 patienter. Det fanns en fördel i total överlevnad (OS) för Caelyx-pegylerade liposombehandlade patienter jämfört med topotekanbehandlade patienter, vilket indikeras av en hazard ratio (HR) på 1,216 (95 % KI: 1,000; 1,478), p=0,050. Överlevnadsgraden efter 1, 2 och 3 år var 56,3 %, 34,7 % respektive 20,2 % för Caelyx pegylated liposomal, jämfört med 54,0 %, 23,6 % och 13,2 % för topotekan.

För subgruppen av patienter med platinakänslig sjukdom var skillnaden större: HR på 1,432 (95 % KI: 1,066; 1,923), p=0,017. Överlevnadsgraden efter 1, 2 och 3 år var 74,1 %, 51,2 % respektive 28,4 % för Caelyx pegylated liposomal, jämfört med 66,2 %, 31,0 % och 17,5 % för topotekan.

Behandlingarna var likartade i undergruppen av patienter med platina-refraktär sjukdom: HR på 1,069 (95 % KI: 0,823; 1,387), p=0,618. Överlevnaden efter 1, 2 och 3 år var 41,5 %, 21,1 % respektive 13,8 % för Caelyx pegylated liposomal, jämfört med 43,2 %, 17,2 % och 9,5 % för topotekan.

En fas III randomiserad, öppen, multicenterstudie i parallellgrupp, som jämför säkerheten och effekten av kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib med bortezomib monoterapi hos patienter med multipelt myelom som har fått minst 1 tidigare behandling och som inte utvecklats under tiden som fick antracyklinbaserad behandling, utfördes på 646 patienter. Det fanns en signifikant förbättring av den primära slutpunkten för tid till progression (TTP) för patienter som behandlades med kombinationsbehandling av Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib jämfört med patienter som behandlades med bortezomib monoterapi, vilket indikeras av en riskreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47%), p < 0,0001, baserat på 407 TTP-händelser. Median-TTP var 6,9 månader för bortezomib-monoterapipatienterna jämfört med 8. 9 månader för patienter med kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. En protokolldefinierad interimsanalys (baserad på 249 TTP-händelser) utlöste tidig studieavslutning för effektivitet. Denna interimsanalys visade en TTP-riskminskning på 45 % (95 % KI: 29-57 %), p < 0,0001. Medianvärdet för TTP var 6,5 månader för bortezomib monoterapipatienter jämfört med 9,3 månader för Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib kombinationsterapipatienter. Dessa resultat, även om de inte var mogna, utgjorde den protokolldefinierade slutliga analysen. Den slutliga analysen för total överlevnad (OS) utförd efter en medianuppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsarmarna. Median OS var 30,8 månader (95 % KI; 25,2–36,5 månader) för bortezomib-monoterapipatienterna och 33,0 månader (95 % KI; 28,9–37).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Caelyx pegylated liposomal är en långcirkulerande pegylerad liposomal formulering av doxorubicinhydroklorid. Pegylerade liposomer innehåller ytympade segment av den hydrofila polymeren metoxipolyetylenglykol (MPEG). Dessa linjära MPEG-grupper sträcker sig från liposomytan och skapar en skyddande beläggning som minskar interaktioner mellan lipiddubbelskiktsmembranet och plasmakomponenterna. Detta gör att de Caelyx pegylerade liposomala liposomerna kan cirkulera under långa perioder i blodomloppet. Pegylerade liposomer är tillräckligt små (genomsnittlig diameter på cirka 100 nm) för att passera intakta (extravasat) genom defekta blodkärl som försörjer tumörer. Bevis på penetrering av pegylerade liposomer från blodkärl och deras inträde och ackumulering i tumörer har setts hos möss med C-26 kolonkarcinomtumörer och hos transgena möss med KS-liknande lesioner. De pegylerade liposomerna har också en lipidmatris med låg permeabilitet och ett internt vattenbaserat buffertsystem som kombineras för att hålla doxorubicinhydroklorid inkapslad under liposomuppehållstid i cirkulation.

Plasmafarmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal hos människor skiljer sig signifikant från den som rapporterats i litteraturen för standardberedningar av doxorubicinhydroklorid. Vid lägre doser (10 mg/m2–20 mg/m2) Caelyx pegylated liposomal visade linjär farmakokinetik. Över dosintervallet 10 mg/m2–60 mg/m2Caelyx pegylated liposomal visade icke-linjär farmakokinetik. Standard doxorubicinhydroklorid uppvisar omfattande vävnadsfördelning (distributionsvolym: 700 till 1 100 l/m2) och en snabb elimineringsclearance (24 till 73 l/h/m2). Däremot farmakokinetiken

profilen för Caelyx pegylated liposomal indikerar att Caelyx pegylated liposomal huvudsakligen är begränsad till den vaskulära vätskevolymen och att clearance av doxorubicin från blodet är beroende av den liposomala bäraren. Doxorubicin blir tillgängligt efter att liposomerna extravaserats och kommer in i vävnadsfacket.

Vid ekvivalenta doser är plasmakoncentrationen och AUC-värdena för Caelyx pegylated liposomal som mest representerar pegylerad liposomal doxorubicinhydroklorid (innehållande 90 % till 95 % av det uppmätta doxorubicinet) signifikant högre än de som uppnås med standardpreparat för doxorubicinhydroklorid.

Caelyx pegylated liposomal ska inte användas omväxlande med andra formuleringar av doxorubicinhydroklorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal utvärderades hos 120 patienter från 10 olika kliniska prövningar med användning av den populationsfarmakokinetiska metoden. Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal över dosintervallet 10 mg/m^2till 60 mg/m^2 beskrevs bäst av en tvåkammars icke-linjär modell med nollordningsinmatning och Michaelis-Menten-eliminering. Den genomsnittliga inre clearance av Caelyx pegylated liposomal var 0,030 l/h/m^2(intervall 0,008 till 0,152 l/h/m^2) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,93 l/m^2(intervall 0,96-3,85 l/m^2) approximerar plasmavolymen. Den skenbara halveringstiden varierade från 24-231 timmar, med ett genomsnitt på 73,9 timmar.

Bröstcancerpatienter

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal bestämd hos 18 patienter med bröstkarcinom liknade farmakokinetiken hos den större populationen av 120 patienter med olika cancerformer. Medelvärdet för inre clearance var 0,016 l/h/m^2(intervall 0,008-0,027 l/h/m^2) var den genomsnittliga centrala distributionsvolymen 1,46 l/m^2(intervall 1,10-1,64 l/m^2). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 71,5 timmar (intervall 45,2-98,5 timmar).

Äggstockscancerpatienter

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal bestämd hos 11 patienter med ovariekarcinom liknade farmakokinetiken som bestämdes i den större populationen av 120 patienter med olika cancerformer. Medelvärdet för inre clearance var 0,021 l/h/m^2(intervall 0,009–0,041 l/h/m^2) var den genomsnittliga centrala distributionsvolymen 1,95 l/m^2(intervall 1,67–2,40 l/m^2). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 75,0 timmar (intervall 36,1–125 timmar).

AIDS-relaterade KS-patienter

Plasmafarmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal utvärderades hos 23 patienter med KS som fick engångsdoser på 20 mg/m^2administreras genom en 30-minuters infusion. De farmakokinetiska parametrarna för Caelyx pegylated liposomal (representerar främst pegylerad liposomal doxorubicinhydroklorid och låga nivåer av oinkapslad doxorubicinhydroklorid) observerade efter 20 mg/m^2doserna presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Farmakokinetiska parametrar hos Caelyx-pegylerade liposomalbehandlade AIDS-KS-patienter

	Betyda± standard fel
Parameter	20 mg/m^2(n=23)
Maximal plasmakoncentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (l/h/m^2)	0,041 ± 0,004
Distributionsvolym (l/m^2)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml h)	590,00 ± 58,7
$\lambda_1$halveringstid (timmar)	5,2 ± 1,4
$\lambda_2$halveringstid (timmar)	55,0 ± 4,8

* Uppmätt i slutet av en 30-minuters infusion

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier med upprepade doser på djur verkar toxicitetsprofilen för Caelyx pegylated liposomal mycket lik den som rapporterats hos människor som får långtidsinfusioner av standard doxorubicinhydroklorid. Med Caelyx pegylated liposomal resulterar inkapslingen av doxorubicinhydroklorid i pegylerade liposomer i att dessa effekter har olika styrka, enligt följande.

Kardiotoxicitet

Studier på kaniner har visat att kardiotoxiciteten hos Caelyx pegylated liposomal är reducerad jämfört med konventionella doxorubicinhydrokloridpreparat.

Hudtoxicitet

I studier utförda efter upprepad administrering av Caelyx pegylated liposomal till råttor och hundar, observerades allvarliga dermala inflammationer och sårbildningar vid kliniskt relevanta doser. I studien på hundar reducerades förekomsten och svårighetsgraden av dessa lesioner genom att sänka dosen eller förlänga intervallen mellan doserna. Liknande dermala lesioner, som beskrivs som palmar-plantar erytrodysestesi, observerades också hos patienter efter långvarig intravenös infusion (se avsnitt 4.8).

Anafylaktoid respons

Under toxikologiska studier med upprepade doser på hundar observerades ett akut svar karakteriserat av hypotoni, bleka slemhinnor, salivutsöndring, kräkningar och perioder av hyperaktivitet följt av hypoaktivitet och letargi efter administrering av pegylerade liposomer (placebo). Ett liknande men mindre allvarligt svar noterades också hos hundar som behandlats med Caelyx pegylerat liposomalt och standarddoxorubicin.

Det hypotensiva svaret reducerades i omfattning genom förbehandling med antihistaminer. Svaret var dock inte livshotande och hundarna återhämtade sig snabbt efter att behandlingen avbröts.

Lokal toxicitet

Subkutan toleransstudier indikerar att Caelyx pegylated liposomal, i motsats till standard doxorubicinhydroklorid, orsakar mindre lokal irritation eller skada på vävnaden efter en eventuell extravasation.

Mutagenicitet och cancerogenicitet

Även om inga studier har utförts med Caelyx pegylated liposomal, är doxorubicinhydroklorid, den farmakologiskt aktiva ingrediensen i Caelyx pegylated liposomal, mutagen och cancerframkallande. Pegylerade placeboliposomer är varken mutagena eller genotoxiska.

Reproduktionstoxicitet

Caelyx pegylated liposomal resulterade i mild till måttlig ovarie- och testikelatrofi hos möss efter en singeldos på 36 mg/kg. Minskad testikelvikt och hypospermi förekom hos råttor efter upprepade doser ≥ 0,25 mg/kg/dag och diffus degeneration av sädesrören och en markant minskning av spermatogenes observerades hos hundar efter upprepade doser på 1 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6)).

Nefrotoxicitet

En studie har visat att Caelyx pegylerat liposomal vid en intravenös engångsdos på över två gånger den kliniska dosen ger njurtoxicitet hos apor. Njurtoxicitet har observerats med ännu lägre enkeldoser av doxorubicin HCl hos råttor och kaniner. Eftersom en utvärdering av säkerhetsdatabasen efter marknadsföring av Caelyx pegylated liposomal hos patienter inte har antytt någon signifikant risk för nefrotoxicitet hos Caelyx pegylated liposomal, kan dessa fynd hos apor inte ha relevans för patientriskbedömning.

---

6. Farmaceutiska uppgifter

6.1 Förteckning över hjälpämnen

a-(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)-ω-metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE)

helt hydrerad sojafosfatidylkolin (HSPC)

kolesterol

ammoniumsulfat

sackaros

histidin

vatten för injektioner

saltsyra (för pH-justering)

natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

20 månader.

Efter utspädning:

- Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 2°C till 8°C.

- Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och bör inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C.

- Delvis använda injektionsflaskor måste kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Frys inte.

För förvaringsvillkor för det utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glasflaskor, var och en med en silikoniserad grå bromobutylpropp och en aluminiumförsegling, med en leveransvolym på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal levereras som en enkel förpackning eller förpackningar med tio injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Använd inte material som visar tecken på nederbörd eller andra partiklar.

Försiktighet måste iakttas vid hantering av Caelyx pegylerad liposomal dispersion. Användning av handskar krävs. Om Caelyx pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slemhinna, tvätta omedelbart och noggrant med tvål och vatten. Caelyx pegylated liposomal måste hanteras och kasseras på ett sätt som överensstämmer med andra läkemedel mot cancer i enlighet med lokala krav.

Bestäm den dos av Caelyx pegylated liposomal som ska administreras (baserat på den rekommenderade dosen och patientens kroppsyta). Ta upp lämplig volym Caelyx pegylated liposomal i en steril spruta. Aseptisk teknik måste följas strikt eftersom inget konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel finns i Caelyx pegylated liposomal. Lämplig dos av Caelyx pegylated liposomal måste spädas i 5 % (50 mg/ml) glukoslösning för infusion före administrering. För doser < 90 mg, späd Caelyx pegylated liposomal i 250 ml, och för doser ≥ 90 mg, späd Caelyx pegylated liposomal i 500 ml. Detta kan infunderas under 60 eller 90 minuter enligt beskrivning i 4.2.

Användning av något annat spädningsmedel än 5% (50 mg/ml) glukoslösning för infusion, eller närvaron av något bakteriostatiskt medel såsom bensylalkohol kan orsaka utfällning av Caelyx pegylated liposomal.

Det rekommenderas att Caelyx pegylerade liposomala infusionsslang ansluts genom sidoporten på en intravenös infusion av 5 % (50 mg/ml) glukos. Infusion kan ges genom en perifer ven. Använd inte med in-line filter.

---

7. Innehavare av godkännande för försäljning

Baxter Healthcare Limited

Caxton Way

Thetford

Norfolk

IP24 3SE

Storbritannien

8. Nummer för försäljningstillstånd

PLGB 00116/0255

9. Datum för första godkännande/förnyelse av godkännandet

Datum för första godkännande: 21 juni 1996

Datum för senaste förnyelse: 19 maj 2006

10. Datum för revidering av texten

9 augusti 2021

- Rapportera Side Eect (/emc/report-an-adverse-event)
- Relaterade läkemedel
  - Samma aktiva ingredienser (/emc/search?q=%22doxorubicin%20hydrochloride%22)
  - Samma företag (/emc/company/65)
- Bokmärke
- ✉ E-post

Senast uppdaterad på emc: 27 september 2021

- Visa ändringar
- Skriv ut (/emc/product/12931/smpc/print)

Företagets kontaktuppgifter

Baxter Healthcare Ltd

Adress

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

Fax

+ 44 (0)1635 206071

Medicinsk information e-post

medinfo_uki@baxter.com (mailto: medinfo_uki@baxter.com)

WWW

http://www.baxterhealthcare.co.uk (http://www.baxterhealthcare.co.uk)

Medicinsk information direktlinje

+ 44 (0)1635 206345

Medicinsk information fax

+ 44 (0)1635 206071