

Source : Medicines Org UK

# Caelyx pegile lipozomal 2 mg/ml infüzyonluk çözelti için konsantre

Baxter Sağlık Ltd.

[iletişim detayları](#)

**Aktif madde**

doksorubisin hidroklorür

**Hukuk Kategorisi**

POM: Sadece reçeteli ilaç

**ATC kodu-**

L01DB01

**[Benzer ürünler bulun -](#)**

**KÜB (/emc/ürün/12931/smpc)**

İçindekileri göster

Bu bilgiler sağlık profesyonelleri tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

## 1. Tıbbi ürünün adı

Caelyx pegile lipozomal 2 mg/ml infüzyonluk çözelti için konsantre

## 2. Niteliksel ve niceliksel bileşim

Bir ml Caelyx pegile lipozomal, pegile lipozomal formülasyonda 2 mg doksorubisin hidroklorür içerir.

Caelyx pegile lipozomal, yüzeye bağlı metokspolietilen glikol (MPEG) ile lipozomlarda kapsüllenmiş doksorubisin hidroklorürdür. Bu süreç, pegilasyon olarak bilinir ve lipozomları, kan dolaşım süresini artıran mononükleer fagosit sistemi (MPS) tarafından tespit edilmekten korur.

**[Bilinen etkiye sahip yardımcı maddeler](#)**

Tamamen hidrojene soya fosfatidilkolini (soya fasulyesinden) içerir – bkz. bölüm 4.3.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. Farmasötik form

İnfüzyonluk çözelti için konsantr (steril konsantr)

Dispersiyon steril, yarı saydam ve kırmızıdır.

### 4. Klinik ayrıntılar

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Caelyx pegile lipozomal endikedir:

- Kardiyak riskin arttığı metastatik meme kanserli hastalarda monoterapi olarak.
- Birinci basamak platin bazlı kemoterapi rejiminde başarısız olan kadınlarda ileri yumurtalık kanseri tedavisi için.
- Daha önce en az bir tedavi görmüş ve halihazırda kemik iliği nakli geçirmiş veya uygun olmayan hastalarda progresif multipl miyelom tedavisi için bortezomib ile kombinasyon halinde.
- CD4 sayısı düşük olan hastalarda (< 200 CD4 lenfosit/mm<sup>2</sup>) AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun (KS) tedavisi için<sup>3</sup>) ve yaygın mukokutanöz veya viseral hastalık.

Caelyx pegile lipozomal, aşağıdaki ajanlardan en az ikisini içeren önceki kombinasyon sistemik kemoterapisi ile ilerleyen veya bunlara tolerans göstermeyen AIDS-KS hastalarında birinci basamak sistemik kemoterapi veya ikinci sıra kemoterapi olarak kullanılabilir: a vinka alkaloid, bleomisin ve standart doksorubisin (veya diğer antrasiklin).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi

Caelyx pegile lipozomal, yalnızca sitotoksik ajanların uygulanmasında uzmanlaşmış kalifiye bir onkolog gözetiminde uygulanmalıdır.

Caelyx pegile lipozomal benzersiz farmakokinetik özellikler sergiler ve diğer doksorubisin hidroklorür formülasyonları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

##### pozoloji

##### Meme kanseri/Yumurtalık kanseri

Caelyx pegile lipozomal, 50 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozda intravenöz olarak uygulanır. Hastalık ilerlemediği ve hasta tedaviyi tolere etmeye devam ettiği sürece 4 haftada bir.

##### Multipl myeloma

Caelyx pegile lipozomal, bortezomib infüzyonundan hemen sonra 1 saatlik infüzyon şeklinde bortezomib 3 haftalık rejimin 4. gününde 30 mg/m<sup>2</sup>'de uygulanır. Bortezomib rejimi, 3 haftada bir 1, 4, 8 ve 11. günlerde 1.3 mg/m<sup>2</sup>'den oluşur. Hastalar tatmin edici yanıt verdiği ve tedaviyi tolere ettiği sürece doz tekrarlanmalıdır. Her iki tıbbi ürünün 4. gün dozlaması, tıbbi olarak gerekli olduğu takdirde 48 saate kadar ertelenebilir. Bortezomib dozları en az 72 saat arayla olmalıdır.

##### AIDS ile ilgili KS

Caelyx pegile lipozomal 20 mg/m<sup>2</sup>'de intravenöz olarak uygulanır. Her iki ila üç haftada bir. Tıbbi ürün birikimi ve artan toksisite göz ardı edilemediği için 10 günden daha kısa aralıklarla kaçının. Terapötik bir yanıt elde etmek için hastaların iki ila üç ay tedavisi önerilir. Terapötik yanıtı sürdürmek için gerektiği gibi tedaviye devam edin.

##### Tüm hastalar için

Hasta infüzyon reaksiyonunun erken semptomlarını veya belirtilerini yaşarsa (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8), infüzyonu derhal durdurun, uygun premedikasyonları (antihistamin ve/veya kısa etkili kortikosteroid) verin ve daha yavaş bir hızda yeniden başlayın.

##### Caelyx pegile lipozomal doz modifikasyonu için kılavuzlar

Palmar-plantar eritrodisestezi (PPE), stomatit veya hematolojik toksisite gibi advers olayları yönetmek için doz azaltılabilir veya ertelenebilir. Bu yan etkilere ikincil olarak Caelyx pegile lipozomal doz modifikasyonu için kılavuzlar aşağıdaki tablolarda verilmektedir. Bu tablolardaki toksisite derecelendirmesi, Ulusal Kanser Enstitüsüne dayanmaktadır.

## Ortak Toksikite Kriterleri (NCI-CTC).

KKD (Tablo 1) ve stomatit (Tablo 2) tabloları, meme veya yumurtalık kanseri tedavisinde (önerilen 4 haftalık tedavi döngüsünün değiştirilmesi) klinik çalışmalarda doz modifikasyonu için izlenen programı sağlar: AIDS ile ilgili KS, önerilen 2 ila 3 haftalık tedavi döngüsü benzer şekilde değiştirilebilir.

Hematolojik toksisite tablosu (Tablo 3), yalnızca meme veya yumurtalık kanseri olan hastaların tedavisinde klinik çalışmalarda doz modifikasyonu için izlenen programı sağlar. AIDS-KS'li hastalarda doz modifikasyonu Tablo 4'te verilmektedir.

<b>Tablo 1. Palmar-Plantar eritrodisestezi</b>			
	<b>Önceki Caelyx pegile lipozomal dozundan sonraki hafta</b>		
<b>Mevcut durumda toksisite derecesi değerlendirme</b>	<b>4. Hafta</b>	<b>5. Hafta</b>	<b>6. Hafta</b>

<b>1. derece</b> (hafif eritem, şişme veya günlük aktivitelerle)	<b>olmadıkça yeniden</b> hasta daha önce derece 3 veya 4 cilt toksisitesi yaşadı, bu durumda biraz bekleyin ek hafta	<b>olmadıkça yeniden</b> hasta daha önce derece 3 veya 4 cilt toksisitesi yaşadı, bu durumda biraz bekleyin ek hafta	<b>Dozu %25 oranında azaltın; 4 haftaya dön Aralık</b>
<b>2. sınıf</b> (eritem, deskuamasyon ya da şişlik ile karışan, ancak normale engel değil fiziksel aktiviteler; küçük kabarcıklar veya ülserasyonlar daha az çapı 2 cm'den fazla)	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Dozu %25 oranında azaltın; 4 haftaya dön Aralık</b>
<b>3. sınıf</b> (yürümeye veya normal günlük aktivitelere engel olan kabarma, ülserasyon veya şişme; düzenli olarak giyilemez Giyim)	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>hastayı geri çek</b>
<b>4. sınıf</b> (yaygın veya yerel süreç enfeksiyona neden olan komplikasyonlar veya yatalak devlet veya hastaneye yatış)	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>hastayı geri çek</b>

<b>Tablo 2. Stomatit</b>			
	<b>Önceki Caelyx pegile lipozomal dozundan sonraki hafta</b>		
<b>Toksosite derecesi mevcut değerlendirme</b>	<b>4. Hafta</b>	<b>5. Hafta</b>	<b>6. Hafta</b>
<b>1. derece</b> (ağrısız ülserler, eritem veya hafif ağrı)	<b>olmadıkça yeniden</b> hasta bir deneyim yaşadı önceki derece 3 veya 4 stomatit bu durumda bekleyin	<b>olmadıkça yeniden</b> hasta bir deneyim yaşadı önceki derece 3 veya 4 stomatit bu durumda bekleyin	<b>Dozu %25 azaltın; 4 haftalık aralığa dön veya geri çekil hekim başına hasta değerlendirme</b>

	ek bir hafta	ek bir hafta	
<b>2. sınıf</b> (ağrılı kızarıklık, ödem veya ülserler, ancak yiyebilir)	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Dozu %25 azaltın; 4 haftalık aralığa dönveya geri çekil hekim başına hasta değerlendirme</b>
<b>3. sınıf</b> (ağrılı kızarıklık, ödem veya ülserler, ancak Yemek yiyemiyor)	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>hastayı geri çek</b>
<b>4. sınıf</b> (parenteral veya enteral destek)	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>Bir hafta daha bekleyin</b>	<b>hastayı geri çek</b>

**Tablo 3. Hematolojik toksisite (ANC veya trombositler) - Meme veya yumurtalık kanseri olan hastaların yönetimi**

SEVİYE	ANC	PLATELETLER	DEĞİŞİKLİK
<b>1. derece</b>	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Doz azaltmadan tedaviye devam edin.
<b>2. sınıf</b>	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	ANC $\geq$ 1.500 ve trombositler $\geq$ 75.000 olana kadar bekleyin; doz azaltımı olmadan yeniden dozlayın.
<b>3. sınıf</b>	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	ANC $\geq$ 1.500 ve trombositler $\geq$ 75.000 olana kadar bekleyin; doz azaltımı olmadan yeniden dozlayın.
<b>4. sınıf</b>	< 500	< 25.000	ANC $\geq$ 1.500 ve trombositler $\geq$ 75.000 olana kadar bekleyin; dozu %25 azaltın veya büyüme faktörü desteği ile tam doza devam edin.

Bortezomib ile kombinasyon halinde Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen ve PPE veya stomatit yaşayan multipl miyelom hastaları için, Caelyx pegile lipozomal dozu, sırasıyla yukarıda Tablo 1 ve 2'de açıklandığı gibi değiştirilmelidir. Aşağıdaki Tablo 4, CAelyx pegile lipozomal ve bortezomib kombinasyon tedavisi alan multipl miyelomlu hastaların tedavisinde klinik deneydeki diğer doz değişiklikleri için takip edilen programı sunmaktadır. Bortezomib dozajı ve dozaj ayarlamaları hakkında daha ayrıntılı bilgi için bortezomib için SPC'ye bakın.

**Tablo 4. Caelyx pegile lipozomal + bortezomib kombinasyon tedavisi için doz ayarlamaları - multipl miyelomlu hastalar**

hasta durumu	Caelyx pegile lipozomal	Bortezomib
Ateş $\geq$ 38°C ve MNS < 1.000/mm <sup>3</sup>	4. günden önce ise bu döngüyü dozlamayın; 4. günden sonra ise sonraki dozu %25 azaltın.	Sonraki dozu %25 azaltın.
Her döngünün 1. gününden sonra ilaç uygulamasının herhangi bir gününde: Trombosit sayısı < 25.000/mm <sup>3</sup> Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm <sup>3</sup>	4. günden önce ise bu döngüyü dozlamayın; 4. günden sonra eğer bortezomib hematolojik toksisite için azaltılmışsa, sonraki sikluslarda sonraki dozu %25 azaltın.*	Doz vermeyin; Bir kürde 2 veya daha fazla doz verilmezse, sonraki sikluslarda dozu %25 azaltın.
Derece 3 veya 4 hematolojik olmayan ilaçlarla ilgili toksisite	Derece <2 olana kadar doz vermeyin ve sonraki tüm dozlar için dozu %25 azaltın.	Derece <2 olana kadar doz vermeyin ve herkes için dozu %25 azaltın sonraki dozlar.

Nöropatik ağrı veya periferik nöropati

Doz ayarlaması yok.

Bortezomib için SPC'ye bakın.

\* bortezomib dozajı ve dozaj ayarlaması hakkında daha fazla bilgi için bortezomib için KÜB'ye bakın

Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen AIDS-KS hastaları için hematolojik toksisite, dozun azaltılmasını veya tedavinin askıya alınmasını veya ertelenmesini gerektirebilir. ANC sayısı < 1.000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda Caelyx pegile lipozomal tedaviyi geçici olarak askıya alınması ve/veya trombosit sayısı < 50.000/mm<sup>3</sup>. G-CSF (veya GM-CSF), ANC sayısı < 1.000/mm<sup>3</sup> olduğunda kan sayımını desteklemek için eşzamanlı tedavi olarak verilebilir. Sonraki döngülerde.

#### Karaciğer yetmezliği

Yüksek total bilirubin düzeyleri olan az sayıda hastada belirlenen Caelyx pegile lipozomal farmakokinetiği, normal total bilirubini olan hastalardan farklı değildir; bununla birlikte, daha fazla deneyim kazanılana kadar, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Caelyx pegile lipozomal dozajı, meme ve yumurtalık klinik çalışma programlarından edinilen deneyime dayalı olarak aşağıdaki şekilde azaltılmalıdır: Tedavinin başlangıcında, bilirubin 1.2-3.0 arasındaysa, mg/dl, ilk doz %25 azaltılır. Bilirubin > 3.0 mg/dl ise ilk doz %50 azaltılır. Hasta serum bilirubin veya karaciğer enzimlerinde bir artış olmadan ilk dozu tolere ederse, 2. döngü dozu bir sonraki doz seviyesine yükseltilebilir, yani ilk doz için %25 oranında azaltılırsa 2. döngü için tam doza artırılabilir. ; ilk doz için %50 oranında azaltılmışsa, 2. döngü için tam dozun %75'ine yükseltin. Doz, tolere edilirse sonraki döngüler için tam doza yükseltilebilir. Caelyx pegile lipozomal, eş zamanlı olarak bilirubin ve karaciğer enzimlerinin normal aralığın üst sınırının 4 katına kadar yükseldiği karaciğer metastazları olan hastalara uygulanabilir. Caelyx pegile lipozomal uygulamasından önce, ALT/AST, alkalın fosfataz ve bilirubin gibi geleneksel klinik laboratuvar testlerini kullanarak karaciğer fonksiyonunu değerlendirin.

#### Böbrek yetmezliği

Doksorubisin karaciğer tarafından metabolize edildiğinden ve safrayla atıldığından, doz modifikasyonu gerekli olmamalıdır. Popülasyon farmakokinetik verileri (test edilen 30-156 ml/dakikalık kreatinin klerensi aralığında), Caelyx pegile lipozomal klerensinin böbrek fonksiyonundan etkilenmediğini göstermektedir. Kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan az olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

#### Splenektomili AIDS ile ilişkili KS hastaları

Splenektomi geçirmiş hastalarda Caelyx pegile lipozomal ile deneyim bulunmadığından, Caelyx pegile lipozomal ile tedavi önerilmez.

#### Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda deneyim sınırlıdır. Caelyx pegile lipozomal, 18 yaşın altındaki hastalarda önerilmez.

#### Yaşlı

Popülasyona dayalı analiz, test edilen aralıktaki (21-75 yaş) yaşın, Caelyx pegile lipozomalın farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştirmedini göstermektedir.

#### Uygulama yöntemi

Caelyx pegile lipozomal intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Hazırlık ve özel kullanım önlemleri hakkında daha fazla talimat için (bkz. bölüm 6.6).

Caelyx pegile lipozomal'i bolus enjeksiyon veya seyreltilmemiş dispersiyon olarak uygulamayın. Caelyx pegile lipozomal infüzyon hattının, daha fazla seyreltme elde etmek ve tromboz ve ekstremitasyon riskini en aza indirmek için %5 (50 mg/ml) glukoz intravenöz infüzyonunun yan portundan bağlanması önerilir. İnfüzyon periferik bir damar yoluyla verilebilir. Hat içi filtrelerle kullanmayın. Caelyx pegile lipozomal intramüsküler veya subkutan yolla verilmemelidir (bkz. bölüm 6.6).

< 90 mg dozlar için: Caelyx pegile lipozomal infüzyon için 250 ml %5 (50 mg/ml) glukoz solüsyonunda seyreltilir.

≥ 90 mg dozlar için: Caelyx pegile lipozomal infüzyon için 500 ml %5 (50 mg/ml) glukoz solüsyonunda seyreltilir.

#### Meme kanseri/Yumurtalık kanseri/Multipl miyelom

İnfüzyon reaksiyonları riskini en aza indirmek için, başlangıç dozu 1 mg/dakika'dan fazla olmayan bir hızda uygulanır. Herhangi bir infüzyon reaksiyonu gözlenmezse, sonraki Caelyx pegile lipozomal infüzyonları 60 dakikalık bir süre boyunca uygulanabilir.

İnfüzyon reaksiyonu yaşayan hastalarda infüzyon yöntemi aşağıdaki gibi değiştirilmelidir:

Toplam dozun %5'i ilk 15 dakika içinde yavaşça infüze edilmelidir. Reaksiyon olmadan tolere edilirse, infüzyon hızı sonraki 15 dakika boyunca iki katına çıkarılabilir. Tolere edilirse, infüzyon toplam 90 dakikalık bir infüzyon süresi için bir sonraki saat içinde tamamlanabilir.

#### AIDS ile ilgili KS

Caelyx pegile lipozomal dozu 250 ml %5 (50 mg/ml) infüzyonluk glukoz solüsyonunda seyreltilir ve 30 dakika boyunca intravenöz infüzyonla uygulanır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye, yer fıstığına veya soyaya veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Caelyx pegile lipozomal, lokal tedavi veya sistemik alfa-interferon ile etkili bir şekilde tedavi edilebilen AIDS-KS'yi tedavi etmek için kullanılmamalıdır.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Farmakokinetik profiller ve dozlama çizelgeleri arasındaki fark göz önüne alındığında, Caelyx pegile lipozomal, diğer doksorubisin hidroklorür formülasyonları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

#### Kardiyak toksisite

Caelyx pegile lipozomal alan tüm hastaların rutin olarak sık EKG izlemesinden geçmesi önerilir. T dalgası düzleşmesi, ST segment çökmesi ve iyi huylu aritmiler gibi geçici EKG değişiklikleri, Caelyx pegile lipozomal tedavinin askıya alınması için zorunlu endikasyonlar olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, QRS kompleksinin azalması, kardiyak toksisitenin daha göstergesi olarak kabul edilir. Bu değişiklik meydana gelirse, antrasiklin miyokard hasarı için en kesin test, yani endomiyokardiyal biyopsi düşünülmelidir.

EKG'ye kıyasla kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi ve izlenmesi için daha spesifik yöntemler, ekokardiyografi veya tercihen Çok Kapılı Anjiyografi (MUGA) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun bir ölçümüdür. Bu yöntemler, Caelyx pegile lipozomal tedavisine başlamadan önce rutin olarak uygulanmalı ve tedavi sırasında periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Yaşam boyu kümülatif antrasiklin dozu olan 450 mg/m<sup>2</sup>'yi aşan her ilave Caelyx pegile lipozomal uygulamasından önce sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinin zorunlu olduğu kabul edilir.<sup>2</sup>

Antrasiklin tedavisi sırasında kardiyak performansın izlenmesi ile ilgili olarak yukarıda bahsedilen değerlendirme testleri ve yöntemleri aşağıdaki sırayla kullanılmalıdır: EKG izleme, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümü, endomiyokardiyal biyopsi. Bir test sonucu, Caelyx pegile lipozomal tedavisi ile ilişkili olası kardiyak yaralanmayı gösteriyorsa, devam eden tedavinin yararı miyokardiyal yaralanma riskine karşı dikkatli bir şekilde tartılmalıdır.

Tedavi gerektiren kalp hastalığı olan hastalarda, Caelyx pegile lipozomal, yalnızca yarar hasta için riske ağır bastığında uygulanır.

Caelyx pegile lipozomal alan kalp fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli olun.

Kardiyomiyopatiden şüphelenildiğinde, yani sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu tedavi öncesi değerlere göre önemli ölçüde azalmışsa ve/veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu prognostik olarak ilgili bir değerden düşükse (örn. < %45), endomiyokardiyal biyopsi düşünülebilir ve Devam eden tedavinin yararı, geri dönüşü olmayan kardiyak hasar geliştirme riskine karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Kardiyomiyopatiye bağlı konjestif kalp yetmezliği, önceden EKG değişikliği olmaksızın aniden ortaya çıkabilir ve tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonra da karşılaşılabılır.

Başka antrasiklinler almış hastalarda dikkatli olunmalıdır. Doksorubisin hidroklorürün toplam dozu, diğer antrasiklinler/ antraklinonlar veya örneğin 5-florourasil gibi kardiyotoksik bileşiklerle önceki (veya eşzamanlı) tedavileri de hesaba katmalıdır. 450 mg/m<sup>2</sup>'den daha düşük kümülatif antrasiklin dozlarında da kardiyak toksisite meydana gelebilir.<sup>2</sup>Daha önce mediastinal radyasyon almış veya eşzamanlı siklofosamid tedavisi alan hastalarda.

Hem meme hem de yumurtalık kanseri için önerilen doz programı için kardiyak güvenlik profili (50 mg/m<sup>2</sup>) 20 mg/m<sup>2</sup>'ye benzer<sup>2</sup>AIDS-KS'li hastalarda profil (bkz. bölüm 4.8).

#### miyelosupresyon

Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen birçok hasta, önceden var olan HIV hastalıkları veya çok sayıda eşzamanlı veya önceki ilaçlar veya kemik iliğini içeren tümörler gibi faktörler nedeniyle başlangıçta miyelosupresyona sahiptir. 50 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozda tedavi edilen yumurtalık kanserli hastalarda yapılan önemli çalışmada<sup>2</sup>, miyelosupresyon genellikle hafif ila orta derecedeydi, geri dönüşümlüydü ve nötroopenik enfeksiyon veya sepsis atakları ile ilişkili değildi. Ayrıca, kontrollü bir Caelyx pegile lipozomal ve topotekan klinik denemesinde, tedaviye bağlı sepsis insidansı, topotekan tedavi grubuna kıyasla Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen yumurtalık kanseri hastalarında önemli ölçüde daha azdı. Benzer bir düşük miyelosupresyon insidansı, birinci basamak bir klinik çalışmada Caelyx pegile lipozomal alan metastatik meme kanserli hastalarda görülmüştür. Meme kanseri veya yumurtalık kanseri olan hastalardaki deneyimin aksine, miyelosupresyon AIDS-KS hastalarında doz sınırlayıcı advers olay gibi görünmektedir (bkz. bölüm 4.8). Kemik iliği baskılanması potansiyeli nedeniyle,

Kalıcı şiddetli miyelosupresyon, süperenfeksiyon veya kanama ile sonuçlanabilir.

Bir bleomisin/vinkristin rejimine karşı AIDS-KS'li hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, Caelyx pegile lipozomal ile tedavi sırasında fırsatçı enfeksiyonlar görünüşte daha sıkı. Hastalar ve doktorlar bu yüksek insidansın farkında olmalı ve uygun şekilde harekete geçmelidir.

#### İkincil hematolojik maliqniteler

Diğer DNA'ya zarar veren antineoplastik ajanlarda olduğu gibi, doksorubisin ile kombine tedavi alan hastalarda ikincil akut miyeloid lösemiler ve miyelodisplaziler bildirilmiştir. Bu nedenle doksorubisin ile tedavi edilen herhangi bir hasta hematolojik gözetim altında tutulmalıdır.

#### İkincil oral neoplazmalar

Caelyx pegile lipozoma uzun süreli (bir yıldan fazla) maruz kalan hastalarda veya kümülatif Caelyx pegile lipozomal dozu 720 mg/m<sup>2</sup>'den yüksek olan hastalarda çok seyrek olarak ikincil ağız kanseri vakaları bildirilmiştir.<sup>2</sup> Sekonder ağız kanseri vakaları, hem Caelyx pegile lipozomal ile tedavi sırasında hem de son dozdan 6 yıl sonrasına kadar teşhis edildi. Hastalar, oral ülserasyon veya ikincil ağız kanserinin göstergesi olabilecek herhangi bir ağız rahatsızlığı olup olmadığı açısından düzenli aralıklarla muayene edilmelidir.

#### İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Astım, yüz kızarması, ürtiker döküntüsü, göğüs ağrısı, ateş, hipertansiyon, taşikardi, kaşıntı, terleme, nefes darlığı, yüz Caelyx pegile lipozomal infüzyonunun başlamasından sonraki dakikalar içinde ödem, titreme, sırt ağrısı, göğüste ve boğazda sıkışma ve/veya hipotansiyon meydana gelebilir. Çok nadiren, infüzyon reaksiyonlarına bağlı olarak konvülsiyonlar da gözlenmiştir. İnfüzyonun geçici olarak durdurulması genellikle bu semptomları daha fazla tedaviye gerek kalmadan çözer. Bununla birlikte, bu semptomları tedavi edecek ilaçlar (örneğin, antihistaminikler, kortikosteroidler, adrenalin ve antikonvülzanlar) ve ayrıca acil kullanım için acil durum ekipmanı hazır bulundurulmalıdır. Çoğu hastada, tüm semptomlar düzeldikten sonra, nüks olmaksızın tedaviye devam edilebilir. İnfüzyon reaksiyonları, ilk tedavi döngüsünden sonra nadiren tekrarlar. İnfüzyon reaksiyonu riskini en aza indirmek için, başlangıç dozu 1 mg/dakika'dan fazla olmayan bir hızda uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

#### Palmar plantar eritrodisestezi sendromu (PPE)

KKD, ağrılı, maküler kızamık cilt döküntüleri ile karakterizedir. Bu olayı yaşayan hastalarda genellikle iki veya üç kür tedaviden sonra görülür. İyileştirme genellikle 1-2 hafta içinde gerçekleşir ve bazı durumlarda tam çözüm için 4 hafta veya daha uzun sürebilir. KKD'nin profilaksisi ve tedavisi için günde 50-150 mg dozda piridoksin ve kortikosteroidler kullanılmış, ancak bu tedaviler faz III çalışmalarda değerlendirilmemiştir. KKD'yi önlemeye ve tedavi etmeye yönelik diğer stratejiler arasında, elleri ve ayakları soğuk suya maruz bırakarak (ıslatma, banyo veya yüzme), aşırı sıcaktan/sıcak sudan kaçınarak ve onları kısıtlamadan (çorap, eldiven veya dar ayakkabılarla) serin tutmak yer alır. uyurma). KKD'nin esas olarak doz programıyla ilişkili olduğu görülmektedir ve doz aralığı 1-2 hafta uzatılarak azaltılabilir (bkz. bölüm 4.2). Ancak bu reaksiyon bazı hastalarda şiddetli ve güçten düşürücü olabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz. bölüm 4.8).

#### ekstravazasyon

Ekstravazasyonu takiben lokal nekroz çok nadiren bildirilmiş olsa da, Caelyx pegile lipozomal iritan olarak kabul edilir. Hayvan çalışmaları, doksorubisin hidroklorürün lipozomal formülasyonu olarak uygulanmasının ekstravazasyon hasarı potansiyelini azalttığını göstermektedir. Herhangi bir ekstravazasyon belirti veya semptomu ortaya çıkarsa (örneğin, batma, eritem) sonlandırın.

infüzyonu hemen ve başka bir damarda yeniden başlatın. Yaklaşık 30 dakika boyunca ekstrasvazyon bölgesi üzerine buz uygulanması, lokal reaksiyonun hafifletilmesinde yardımcı olabilir. Caelyx pegile lipozomal intramüsküler veya subkutan yolla verilmemelidir.

#### şeker hastaları

Lütfen her bir Caelyx pegile lipozomal şişesinin sakaroz içerdiğini ve dozun infüzyon için %5 (50 mg/ml) glukoz çözeltisi içinde uygulandığını unutmayın.

#### yardımcı maddeler

Bu ilaç, doz başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir ve esasen "sodyum içermez".

Doz değişikliği veya tedavinin kesilmesini gerektiren yaygın advers olaylar için bölüm 4.8'e bakınız.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri**

Caelyx pegile lipozomal ile hiçbir resmi tıbbi ürün etkileşim çalışması yapılmamıştır, ancak jinekolojik malignitesi olan hastalarda geleneksel kemoterapi ajanlarıyla faz II kombinasyon denemeleri yürütülmüştür. Standart doksorubisin hidroklorür ile etkileşime girdiği bilinen tıbbi ürünlerin birlikte kullanımında dikkatli olun. Caelyx pegile lipozomal, diğer doksorubisin hidroklorür preparatları gibi, diğer kanser karşıtı tedavilerin toksisitesini artırabilir. Birlikte siklofosamid veya taksan alan katı tümörlü (meme ve yumurtalık kanseri dahil) hastalarda yapılan klinik deneyler sırasında, hiçbir yeni katkı maddesi toksisitesi kaydedilmemiştir. AIDS'li hastalarda, Standart doksorubisin hidroklorür ile siklofosamidin neden olduğu hemorajik sistitin alevlenmesi ve 6-merkaptopürinin hepatotoksitesinde artış bildirilmiştir. Diğer sitotoksik ajanlar, özellikle miyelotoksik ajanlar aynı anda verilirken dikkatli olunmalıdır.

### **4.6 Doğurganlık, hamilelik ve emzirme**

#### Gebelik

Doksorubisin hidroklorürün hamilelik sırasında uygulandığında ciddi doğum kusurlarına neden olduğundan şüphelenilmektedir. Bu nedenle, Caelyx pegile lipozomal, açıkça gerekli olmadıkça hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

#### Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, kendileri veya erkek partnerleri Caelyx pegile lipozomal alırken ve CAELYX pegile lipozomal tedavisinin kesilmesini takip eden altı ay içinde hamilelikten kaçınmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 5.3).

#### Emzirme

Caelyx pegile lipozomalın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antrasiklinler dahil birçok tıbbi ürün insan sütüne geçtiğinden ve emziren bebeklerde ciddi advers reaksiyon potansiyeli bulunduğundan, anneler CAELYX pegile lipozomal tedaviye başlamadan önce emzirmeyi bırakmalıdır. Sağlık uzmanları, HIV bulaşmasını önlemek için HIV bulaşmış kadınların bebeklerini hiçbir koşulda emzirmemelerini önermektedir.

#### Doğurganlık

Doksorubisin hidroklorürün insan doğurganlığı üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler**

Caelyx pegile lipozomalın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda, Caelyx pegile lipozomal uygulaması ile baş dönmesi ve uyuklama seyrek olarak (< %5) ilişkilendirilmiştir. Bu etkilerden muzdarip hastalar araç ve makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### Güvenlik profilinin özeti

En sık görülen advers reaksiyonlar ( $\geq$  %20) nötropeni, bulantı, lökopeni, anemi ve yorgunluktur.



Şiddetli advers reaksiyonlar (hastaların  $\geq$  %2'sinde meydana gelen Derece 3/4 advers reaksiyonlar) nötrojeni, KKD, lökopeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni, stomatit, yorgunluk, diyare, kusma, bulantı, ateş, dispne ve pnömonidir. Daha az sıklıkla bildirilen ciddi advers reaksiyonlar arasında Pneumocystis jirovecii pnömonisi, karın ağrısı, sitomegalovirüs korioretiniti dahil sitomegalovirüs enfeksiyonu, asteni, kalp durması, kalp yetmezliği, kalp yetmezliği, konjestif, pulmoner emboli, tromboflebit, venöz tromboz, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, toksik epidermal nekroliz, ve Stevens-Johnson sendromu.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 5, meme kanseri, yumurtalık kanseri, multipl miyelom ve AIDS ile ilişkili KS tedavisi için 4.231 hastada Caelyx pegile lipozomal alan hastalarda meydana gelen advers ilaç reaksiyonlarını özetlemektedir. Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar da " ile belirtildiği gibi dahildir.b". Sıklıklar çok yaygın ( $\geq$ 1/10), yaygın ( $\geq$ 1/100 ila  $<$ 1/10), yaygın olmayan ( $\geq$ 1/1.000 ila  $<$ 1/100), seyrek ( $\geq$ 1/10.000 ila  $<$ 1/1.000) olarak tanımlanmıştır. ), çok seyrek ( $<$  1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, ilgili olduğu durumlarda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

<b>Tablo 5: Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonlar</b>		
<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Frekans Tüm Sınıflar</b>	<b>Olumsuz İlaç Reaksiyonu</b>
Enfeksiyonlar ve istilalar	Yaygın	sepsis
		Zatürre
		Pneumocystis jirovecii pnömonisi
		Sitomegalovirüs korioretinit dahil sitomegalovirüs enfeksiyonu
		Mycobacterium avium kompleksi enfeksiyonu
		kandidiyaz
		Zona
		İdrar yolu enfeksiyonu
		enfeksiyon
		Üst solunum yolu enfeksiyonu
		Oral kandidiyaz
		folikülit
		Farenjit
nazofarenjit		
	yaygın olmayan	herpes simpleks
		Mantar enfeksiyonu
	Nadir	Fırsatçı enfeksiyon (dahil <i>Aspergillus, Histoplazma, izospora, lejyonella, mikrosporidyum, Salmonella, Stafilokok, toksoplazma, Tüberküloz</i> )a
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)	Bilinmeyen	Akut miyeloid lösemi <sup>b</sup>
		Miyelodisplastik sendrom <sup>b</sup>

		ağız neoplazmı
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Çok yaygın	lökopeni
		nötropeni
		lenfopeni
		Anemi (hipokromik dahil)
	Yaygın	trombositopeni
		ateşli nötropeni
yaygın olmayan	pansitopeni	
	trombositoz	
Nadir	Kemik iliği yetmezliği	
Bağışıklık sistemi bozuklukları	yaygın olmayan	aşırı duyarlılık
		Anafilaktik tepki
	Nadir	anafilaktoid reaksiyon
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Çok yaygın	İştah azalması
	Yaygın	Kaşeksi
		dehidrasyon
		hipokalemi
		hiponatremi
		hipokalsemi
	yaygın olmayan	hiperkalemi
hipomagnezemi		
Psikolojik bozukluklar	Yaygın	karışık durum
		Endişe
		Depresyon
		Uykusuzluk hastalığı
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	nöropati periferik
		Periferik duyuşal nöropati
		Nevralji
		parestezi
		hipoestezi
		disguzi
		Baş ağrısı
		Letarji
Baş dönmesi		

	yaygın olmayan	polinöropati
		konvülsiyon
		Senkop
		dizestezi
		somnolans
Göz bozuklukları	Yaygın	konjonktivit
	yaygın olmayan	Bulanık görüş
		Lakrimasyon arttı
	Nadir	retinit
Kardiyak bozukluklara	Yaygın	taşikardi
	yaygın olmayan	çarpıntı
		Kalp durması
		Kalp yetmezliği
		Kalp yetmezliği konjestif
		kardiyomiyopati
		kardiyotoksisite
	Nadir	Ventriküler aritmi
	Sağ dal bloğu demeti	
	İletim bozukluğu	
	atrioventriküler blok	
	siyanoz	
Vasküler bozukluklar	Yaygın	Hipertansiyon
		Hipotansiyon
		Kızarma
	yaygın olmayan	pulmoner emboli
		İnfüzyon bölgesi nekrozu (yumuşak doku nekrozu ve cilt nekrozu dahil)
		Flebit
		Ortostatik hipotansiyon
Nadir	tromboflebit	
	venöz tromboz	
	vazodilatasyon	
Solunum, göğüs ve	Yaygın	dispne

mediastinal bozukluklar		eforla dispne	
		epistaksis	
		Öksürük	
	yaygın olmayan	Astım	
		Göğüs rahatsızlığı	
	Nadir	boğaz sıkılığı	
Gastrointestinal bozukluklar	Çok yaygın	stomatit	
		Mide bulantısı	
		Kusma	
		İshal	
			Kabızlık
	Yaygın	Gastrit	
		aftöz stomatit	
		ağız ülseri	
		dispepsi	
		disfaji	
		özofajit	
		Karın ağrısı	
		Karın ağrısı üst	
		ağız ağrısı	
		Kuru ağız	
	yaygın olmayan	şişkinlik	
		diş eti iltihabı	
	Nadir	Glossit	
		dudak ülserasyonu	
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Çok yaygın	Palmar plantar eritrodisestezi sendromu	
		Döküntü (eritemli, makulo-papüler ve papüler dahil)	
		alopesi	
	Yaygın	cilt soyma	
Kabarcık			
Kuru cilt			
eritem			

		kaşıntı
		hiperhidroz
		Cilt hiperpigmentasyonu
	yaygın olmayan	Dermatit
		Dermatit ekfoliyatif
		Akne
		cilt ülseri
		alerjik dermatit
		Ürtiker
		cilt renk değişikliği
		peteşi
		Pigmentasyon bozukluğu
		tırnak bozukluğu
	Nadir	Toksik epidermal nekroliz
		eritema multiforme
		Dermatit büllöz
		likenoid keratoz
	Bilinmeyen	Stevens-Johnson sendromu <sup>b</sup>
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları	Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı (kas-iskelet sistemi göğüs ağrısı, sırt ağrısı, ekstremitte ağrısı dahil)
	Yaygın	Kas spazmları
		miyalji
		artralji
		Kemik ağrısı
	yaygın olmayan	kas zayıflığı
Böbrek ve idrar bozuklukları	Yaygın	dizüri
üreme bozuklukları	yaygın olmayan	Meme ağrısı
	Nadir	Vajinal enfeksiyon
		skrotal eritem
Genel bozukluklar ve yönetim yeri koşulları	Çok yaygın	pireksi
		Tükenmişlik
	Yaygın	İnfüzyonla ilgili reaksiyon
		Ağrı
		Göğüs ağrısı

		Grip benzeri hastalık
		Titreme
		mukoza iltihabı
		asteni
		halsizlik
		Ödem
		ödem periferik
	yaygın olmayan	Yönetim sitesi ekstrasvazasyonu
		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
		Yüz ödemi
		Yüksek ateş
	Nadir	Mukoza zarı bozukluğu
soruşturmalar	Yaygın	Ağırlık azaldı
	yaygın olmayan	Ejeksiyon fraksiyonu azaldı
	Nadir	Karaciğer fonksiyon testi anormal (Kan bilirubin artışı, Alanin aminotransferaz artışı ve Aspartat aminotransferaz dahil) artırılmış)
		Kan kreatinin arttı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	yaygın olmayan	Radyasyon geri çağırma fenomenia

#### aGörmekSeçilmiş advers reaksiyonların tanımı

bPazarlama sonrası advers reaksiyon

#### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

##### Palmar plantar eritrodisestezi

Meme/yumurtalık klinik çalışmalarında bildirilen en yaygın istenmeyen etki palmar-plantar eritrodisestezidir (PPE). Bildirilen genel KKD insidansı, yumurtalık ve meme klinik çalışmalarında sırasıyla %41.3 ve %51.1 idi. Bu etkiler çoğunlukla hafif olmuştur ve hastaların %16.3'ünde ve %19.6'sında şiddetli (derece 3) vakalar bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden (derece 4) vakaların bildirilen insidansı < %1 idi. KKD nadiren tedavinin kalıcı olarak kesilmesine neden oldu (%1.9 ve %10.8). Caelyx pegile lipozomal artı bortezomib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarının %16'sında KKD bildirilmiştir. Hastaların %5'inde Derece 3 KKD bildirilmiştir. 4. derece KKD rapor edilmedi. AIDS-KS popülasyonunda KKD oranı önemli ölçüde daha düşüktü (tüm derecelerde %1.3, derece 3 KKD, derece 4 KKD yok). Bölüm 4.4'e bakın.

##### Fırsatçı enfeksiyonlar

Solunumla ilgili istenmeyen etkiler, Caelyx pegile lipozomalın klinik çalışmalarında yaygın olarak ortaya çıkmıştır ve AIDS popülasyonundaki fırsatçı enfeksiyonlarla (OI'ler) ilişkili olabilir. Caelyx pegile lipozomal ile uygulamadan sonra KS hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar gözlenir ve sıklıkla HIV ile indüklenen hastalarda gözlenir.

bağışıklık yetmezliği. Klinik çalışmalarda en sık gözlenen OI'ler kandidiyazis, sitomegalovirüs, herpes simpleks, Pneumocystis jirovecii pnömonisi ve mikobakteriyum avium kompleksidir.

#### Kardiyak toksisite

> 450 mg/m<sup>2</sup> kümülatif yaşam boyu dozlarda doksorubisin tedavisi ile artan bir konjestif kalp yetmezliği insidansı ilişkilidir.2veya kardiyak risk faktörleri olan hastalarda daha düşük dozlarda. 460 mg/m<sup>2</sup>'den yüksek kümülatif Caelyx pegile lipozomal dozları alan on AIDS-KS hastasının dokuzunda endomiyokardiyal biyopsiler2antrasiklin kaynaklı kardiyomiyopati kanıtı göstermez. AIDS-KS hastaları için önerilen Caelyx pegile lipozomal dozu 20 mg/m<sup>2</sup>'dir.2her iki ila üç haftada bir. Bu AIDS-KS hastaları için kardiyotoksitenin endişe kaynağı olacağı kümülatif doz (> 400 mg/m<sup>2</sup>) 40 ila 60 hafta boyunca 20 kürden fazla Caelyx pegile lipozomal tedavi gerektirecektir.

Ek olarak, kümülatif antrasiklin dozları 509 mg/m<sup>2</sup> olan 8 katı tümörlü hastada endomiyokardiyal biyopsiler yapıldı.2-1.680 mg/m<sup>2</sup>. Billingham kardiyotoksiste skorlarının aralığı 0-1.5 derecedeydi. Bu derecelendirme puanları, kardiyak toksitenin olmaması veya hafif olması ile tutarlıdır.

Doksorubisine karşı pivotal faz III çalışmasında, 58/509 (%11.4) randomize gönüllü (10'u 50 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozda CAelyx pegile lipozomal ile tedavi edilmiştir).2/ her 4 haftada bir 60 mg/m<sup>2</sup> doksorubisin ile tedavi edilen 48'e karşı2/her 3 haftada bir) tedavi ve/veya takip sırasında kardiyak toksisite için protokolde tanımlanan kriterleri karşıladı. Kardiyak toksisite, istirahat LVEF'si normal aralıkta kaldığında başlangıca göre 20 puan veya daha fazla azalma veya LVEF anormal hale gelirse (normal için alt sınırdan daha az) 10 puan veya daha fazla azalma olarak tanımlandı. LVEF kriterlerine göre kardiyak toksisitesi olan 10 Caelyx pegile lipozomal deneğin hiçbiri CHF belirti ve semptomları geliştirmede. Buna karşılık, LVEF kriterlerine göre kardiyak toksisitesi olan 48 doksorubisin denekten 10'unda da CHF belirti ve semptomları gelişti.

50 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozda tedavi edilen meme ve yumurtalık kanserli bir hasta alt grubu da dahil olmak üzere katı tümörlü hastalarda21.532 mg/m<sup>2</sup>'ye kadar ömür boyu kümülatif antrasiklin dozları ile /döngü, klinik olarak anlamlı kardiyak disfonksiyon insidansı düşüktü. Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen 418 hastadan 50 mg/m<sup>2</sup>2/döngü ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) başlangıç ölçümü ve MUGA taraması ile değerlendirilen en az bir takip ölçümü olan 88 hastanın kümülatif antrasiklin dozu > 400 mg/m<sup>2</sup> idi.2, geleneksel doksorubisin ile artan kardiyovasküler toksisite riski ile ilişkili bir maruziyet seviyesi. Bu 88 hastanın sadece 13'ünde (%15) LVEF'lerinde, %45'in altında bir LVEF değeri veya başlangıca göre en az 20 puanlık bir azalma olarak tanımlanan, klinik olarak anlamlı en az bir değişiklik vardı. Ayrıca, sadece 1 hasta (944 mg/m<sup>2</sup> kümülatif antrasiklin dozuz), konjestif kalp yetmezliğinin klinik semptomları nedeniyle çalışma tedavisini bırakmıştır.

#### Radyasyon geri çağırma fenomeni

Caelyx pegile lipozomal uygulaması ile nadiren önceki radyoterapiye bağlı cilt reaksiyonunun hatırlanması meydana geldi.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Tıbbi ürünün ruhsatlandırılmasından sonra şüpheli advers reaksiyonların rapor edilmesi önemlidir. Tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin sürekli izlenmesine olanak tanır. Sağlık uzmanlarından herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Sarı Kart Şeması Web Sitesi: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) aracılığıyla bildirmeleri veya Google Play veya Apple App Store'da MHRA Sarı Kart araması istenir.

### **4.9 Doz aşımı**

Doksorubisin hidroklorür ile akut doz aşımı, mukozit, lökopeni ve trombositopeninin toksik etkilerini kötüleştirir. Şiddetli miyelosuprese hastanın akut doz aşımı tedavisi hastaneye yatış, antibiyotikler, trombosit ve granülosit transfüzyonları ve mukozitin semptomatik tedavisinden oluşur.

## **5. Farmakolojik özellikler**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sitotoksik ajanlar (antrasiklinler ve ilgili maddeler), ATC kodu: L01DB01.

#### Hareket mekanizması

Caelyx pegile lipozomalın aktif bileşeni, sitotoksik bir antrasiklin antibiyotik olan doksorubisin hidroklorürdür. *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Doksorubisinin antitümör aktivitesinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Genel olarak, sitotoksik etkilerin çoğundan DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonunun sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu muhtemelen, DNA çift sarmalının bitişik baz çiftleri arasındaki antrasiklin interkalasyonunun bir sonucudur ve böylece replikasyon için gevşemelerini önler.

### Klinik etkinlik ve güvenlik

509 hastada metastatik meme kanserli hastalarda doksorubisine karşı Caelyx pegile lipozomal randomize bir faz III çalışması tamamlandı. Caelyx pegile lipozomal ve doksorubisin arasında aşağılık olmadığını göstermek için protokolde belirtilen hedef karşılandı, ilerlemesiz sağkalım (PFS) için tehlike oranı (HR) 1.00 idi (HR=0.82-1.22 için %95 GA). Prognostik değişkenler için ayarlandığında PFS için tedavi HR, ITT popülasyonu için PFS ile tutarlıydı.

Kardiyak toksisitenin birincil analizi, kümülatif antrasiklin dozunun bir fonksiyonu olarak bir kardiyak olay geliştirme riskinin, Caelyx pegile lipozomal ile doksorubisine kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (HR=3.16,  $p < 0.001$ ). 450 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki kümülatif dozlarda Caelyx pegile lipozomal ile kardiyak olay olmamıştır.

Birinci basamak, platin bazlı kemoterapinin başarısızlığını takiben epitelyal yumurtalık kanserli hastalarda Caelyx pegile lipozomal ile topotekan arasındaki bir faz III karşılaştırmalı çalışma 474 hastada tamamlandı. 1.216 (%95 GA: 1.000; 1.478),  $p=0.050$  tehlike oranı (HR) ile gösterildiği gibi, Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen hastalar için topotekan ile tedavi edilen hastalara göre genel sağkalımda (OS) bir fayda vardı. 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları Caelyx pegile lipozomalde sırasıyla %56.3, %34.7 ve %20.2 iken topotekanda %54.0, %23.6 ve %13.2 idi.

Platin duyarlı hastalığı olan hasta alt grubu için fark daha büyüktü: HR 1.432 (%95 GA: 1.066; 1.923),  $p=0.017$ . 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları Caelyx pegile lipozomalde sırasıyla %74.1, %51.2 ve %28.4 iken topotekanda %66.2, %31.0 ve %17.5 idi.

Tedaviler platine dirençli hastalığı olan hasta alt grubunda benzerdi: HR 1.069 (%95 GA: 0.823; 1.387),  $p=0.618$ . 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları Caelyx pegile lipozomalde sırasıyla %41.5, %21.1 ve %13.8 iken topotekanda %43.2, %17.2 ve %9.5 idi.

Caelyx pegile lipozomal artı bortezomib kombinasyon tedavisinin bortezomib monoterapisi ile güvenlilik ve etkililiğini karşılaştıran faz III randomize, paralel gruplu, açık etiketli, çok merkezli bir çalışma; 646 hastada antrasiklin bazlı tedavi uygulandı. %35 (%95) risk azalması (RR) ile gösterildiği gibi, bortezomib monoterapisi ile tedavi edilen hastalara kıyasla Caelyx pegile lipozomal artı bortezomib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalarda progresyona kadar olan birincil sonlanma noktasında (TTP) önemli bir iyileşme olmuştur. CI: %21-47),  $p < 0.0001$ , 407 TTP olayına göre. Medyan TTP, 8 ile karşılaştırıldığında bortezomib monoterapisi hastaları için 6.9 aydı. Caelyx pegile lipozomal artı bortezomib kombinasyon tedavisi hastaları için 9 ay. Protokol tanımlı bir ara analiz (249 TTP olayına dayalı olarak), etkinlik için çalışmanın erken sonlandırılmasını tetikledi. Bu ara analiz, %45'lik bir TTP risk azalması gösterdi (%95 GA: %29-57),  $p < 0.0001$ . Medyan TTP, bortezomib monoterapisi hastaları için 6,5 ay iken, Caelyx pegile lipozomal artı bortezomib kombinasyon tedavisi hastaları için 9,3 aydı. Bu sonuçlar, olgun olmasa da, protokol tanımlı son analizi oluşturdu. Ortalama 8,6 yıllık bir takipten sonra yapılan genel sağkalım (OS) için son analiz, iki tedavi kolu arasında OS'de anlamlı bir fark göstermedi. Bortezomib monoterapisi hastaları için medyan OS 30.8 ay (%95 GA; 25.2-36.5 ay) ve 33.0 aydı (%95 GA; 28.9-37).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

Caelyx pegile lipozomal, doksorubisin hidroklorürün uzun süre dolaşan pegile lipozomal formülasyonudur. Pegile lipozomlar, hidrofilik polimer metoksi polietilen glikolün (MPEG) yüzey aşılı bölümlerini içerir. Bu doğrusal MPEG grupları, lipid çift katmanlı membran ve plazma bileşenleri arasındaki etkileşimleri azaltan koruyucu bir kaplama oluşturarak lipozom yüzeyinden uzanır. Bu, Caelyx pegile lipozomal lipozomların kan akışında uzun süre dolaşmasına izin verir. Pegile lipozomlar, tümörleri besleyen kusurlu kan damarlarından sağlam (ekstravazat) geçecek kadar küçüktür (ortalama çap yaklaşık 100 nm). Pegile lipozomların kan damarlarından penetrasyonuna ve bunların tümörlere girip birikmesine dair kanıtlar, C-26 kolon karsinomu tümörlü farelerde ve KS benzeri lezyonlu transgenik farelerde görülmüştür. Pegile lipozomlar ayrıca düşük geçirgenliğe sahip bir lipid matrisine ve doksorubisin hidroklorürü dolaşımında lipozom kalış süresi boyunca kapsüllenmiş halde tutmak için bir araya gelen dahili sulu tampon sistemine sahiptir.

İnsanlarda Caelyx pegile lipozomalin plazma farmakokinetiği, standart doksorubisin hidroklorür preparatları için literatürde bildirilenlerden önemli ölçüde farklıdır. Daha düşük dozlarda (10 mg/m<sup>2</sup>-20 mg/m<sup>2</sup>) Caelyx pegile lipozomal sergilenen lineer farmakokinetik. 10 mg/m<sup>2</sup> doz aralığında-60 mg/m<sup>2</sup> Caelyx pegile lipozomal, doğrusal olmayan farmakokinetik sergilemiştir. Standart doksorubisin hidroklorür, geniş doku dağılımı gösterir (dağıtım hacmi: 700 ila 1.100 l/m<sup>2</sup>) ve hızlı bir eliminasyon boşluğu (24 ila 73 l/sa/m<sup>2</sup>). Buna karşılık, farmakokinetik



Caelyx pegile lipozomal profili, Caelyx pegile lipozomalın çoğunlukla vasküler sıvı hacmiyle sınırlı olduğunu ve doksorubisinin kandan temizlenmesinin lipozomal taşıyıcıya bağlı olduğunu gösterir. Doksorubisin, lipozomlar ekstravaze edildikten ve doku bölmesine girdikten sonra kullanılabilir hale gelir.

Eşdeğer dozlarda, çoğunlukla pegile lipozomal doksorubisin hidroklorürü (ölçülen doksorubisinin %90 ila %95'ini içerir) temsil eden Caelyx pegile lipozomalın plazma konsantrasyonu ve AUC değerleri, standart doksorubisin hidroklorür preparatlarıyla elde edilenlerden önemli ölçüde yüksektir.

Caelyx pegile lipozomal, diğer doksorubisin hidroklorür formülasyonları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

#### Popülasyon farmakokinetiği

Caelyx pegile lipozomalın farmakokinetiği, popülasyon farmakokinetiği yaklaşımı kullanılarak 10 farklı klinik çalışmadan 120 hastada değerlendirilmiştir. 10 mg/m<sup>2</sup> doz aralığında Caelyx pegile lipozomalın farmakokinetiği 60 mg/m<sup>2</sup>'ye kadar en iyi sıfır sipariş girdisi ve Michaelis-Menten eliminasyonu ile iki bölmeli doğrusal olmayan bir model tarafından tanımlanmıştır. Caelyx pegile lipozomalın ortalama intrinsik klirensi 0.030 l/sa/m idi. (aralık 0,008 ila 0,152 l/sa/m<sup>2</sup>) ve ortalama merkezi dağılım hacmi 1,93 l/m<sup>2</sup> idi. (0,96-3,85 l/m aralığı) plazma hacmine yaklaştı. Görünür yarı ömür 24-231 saat arasında değişmekte olup, ortalama 73.9 saattir.

#### meme kanseri hastaları

Göğüs karsinomalı 18 hastada belirlenen Caelyx pegile lipozomalın farmakokinetiği, çeşitli kanserlere sahip 120 hastadan oluşan daha geniş bir popülasyonda belirlenen farmakokinetiklere benzerdi. Ortalama iç boşluk 0.016 l/sa/m idi (aralık 0,008-0,027 l/sa/m<sup>2</sup>), ortalama merkezi dağılım hacmi 1,46 l/m<sup>2</sup> idi. (aralık 1,10-1,64 l/m<sup>2</sup>). Ortalama görünür yarı ömür 71.5 saattir (aralık 45.2-98,5 saat).

#### Yumurtalık kanseri hastaları

Yumurtalık karsinomu olan 11 hastada belirlenen Caelyx pegile lipozomalın farmakokinetiği, çeşitli kanserlere sahip 120 hastadan oluşan daha geniş bir popülasyonda belirlenen farmakokinetiklere benzerdi. Ortalama iç boşluk 0.021 l/sa/m idi (aralık 0,009-0,041 l/sa/m<sup>2</sup>), ortalama merkezi dağılım hacmi 1,95 l/m<sup>2</sup> idi. (1,67-2,40 l/m aralığında). Ortalama görünür yarı ömür 75.0 saattir (aralık 36.1-125 saat).

#### AIDS ile ilgili KS hastaları

Caelyx pegile lipozomalın plazma farmakokinetiği, tek doz 20 mg/m<sup>2</sup> alan KS'li 23 hastada değerlendirildi. 30 dakikalık infüzyonla uygulanır. Caelyx pegile lipozomalın farmakokinetik parametreleri (öncelikle pegile lipozomal doksorubisin hidroklorürü ve düşük kapsüllenmemiş doksorubisin hidroklorürü temsil eder) 20 mg/m<sup>2</sup>'den sonra gözlemlenmiştir. 2 dozlar Tablo 6'da sunulmuştur.

<b>Tablo 6. Caelyx pegile lipozomal ile tedavi edilen AIDS-KS hastalarında farmakokinetik parametreler</b>	
	Kastetmek± standart hata
Parametre	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23)
Maksimum plazma konsantrasyonu* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazma klirensi (l/h/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Dağılım hacmi (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
EAA (µg/ml sa)	590,00 ± 58,7
λ <sub>1</sub> yarı ömür (saat)	5,2 ± 1,4
λ <sub>2</sub> yarı ömür (saat)	55.0 ± 4.8

\* 30 dakikalık bir infüzyonun sonunda ölçülmüştür

#### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Hayvanlarda yürütülen tekrarlı doz çalışmalarında, Caelyx pegile lipozomalın toksisite profili, uzun süreli standart doksorubisin hidroklorür infüzyonları alan insanlarda bildirilene çok benzer görünmektedir. Caelyx pegile lipozomal ile, doksorubisin hidroklorürün pegile lipozomlarda kapsüllenmesi, bu etkilerin aşağıdaki gibi farklı bir kuvvete sahip olmasına neden olur.

### kardiyotoksosite

Tavşanlarda yapılan çalışmalar, Caelyx pegile lipozomalın kardiyotoksitesinin, geleneksel doksorubisin hidroklorür preparatlarına kıyasla azaldığını göstermiştir.

### dermal toksisite

Caelyx pegile lipozomalın sıçanlara ve köpeklere tekrar tekrar uygulanmasından sonra yapılan çalışmalarda, klinik olarak ilgili dozajlarda ciddi dermal inflamasyonlar ve ülser oluşumları gözlenmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmada, doz azaltılarak veya dozlar arasındaki aralıklar uzatılarak bu lezyonların oluşumu ve şiddeti azaltılmıştır. Palmar-plantar eritrosesestezi olarak tanımlanan benzer dermal lezyonlar, uzun süreli intravenöz infüzyondan sonra hastalarda da gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

### anafilaktoid yanıt

Köpeklerde tekrarlanan doz toksikoloji çalışmaları sırasında, pegile lipozomların (plasebo) uygulanmasının ardından hipotansiyon, soluk mukoz membranlar, tükürük salgısı, kusma ve hiperaktivite periyotları ve ardından hipoaktivite ve letarji ile karakterize akut bir yanıt gözlemlendi. Caelyx pegile lipozomal ve standart doksorubisin ile tedavi edilen köpeklerde de benzer fakat daha az şiddetli bir yanıt kaydedilmiştir.

Hipotansif yanıt, antihistaminiklerle ön tedavi ile büyüklükte azaldı. Bununla birlikte, yanıt yaşamı tehdit edici değildi ve köpekler, tedavinin kesilmesinin ardından hızla iyileşti.

### Lokal toksisite

Deri altı tolerans çalışmaları, standart doksorubisin hidroklorüre karşı Caelyx pegile lipozomalın olası bir ekstrasvazyondan sonra dokuda daha hafif lokal tahrişe veya hasara neden olduğunu göstermektedir.

### Mutajenite ve kanserojenlik

Caelyx pegile lipozomal ile herhangi bir çalışma yapılmamasına rağmen, Caelyx pegile lipozomalın farmakolojik olarak aktif bileşeni olan doksorubisin hidroklorür mutajenik ve kanserojendir. Pegile plasebo lipozomlar ne mutajenik ne de genotoksiktir.

### Üreme toksisitesi

Caelyx pegile lipozomal, 36 mg/kg'lık tek bir dozun ardından farelerde hafif ila orta derecede yumurtalık ve testis atrofisi ile sonuçlanmıştır. Sıçanlarda  $\geq 0.25$  mg/kg/gün tekrarlanan dozlardan sonra testis ağırlıklarında azalma ve hipospermi mevcuttu ve seminer tübüllerin yaygın dejenerasyonu ve 1 mg/kg/günlük tekrar dozlarından sonra köpeklerde spermatogenezde belirgin bir azalma gözlemlendi (bkz. bölüm 4.6).).

### nefrotoksosite

Bir çalışma, klinik dozun iki katından fazla tek bir intravenöz dozda Caelyx pegile lipozomalın maymunlarda renal toksisite ürettiğini göstermiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda daha düşük tek doz doksorubisin HCl ile böbrek toksisitesi gözlenmiştir. Hastalarda Caelyx pegile lipozomal için pazarlama sonrası güvenlik veri tabanının değerlendirilmesi, Caelyx pegile lipozomal için önemli bir nefrotoksosite yükümlülüğü önermediğinden, maymunlardaki bu bulguların hasta risk değerlendirmesiyle ilgisi olmayabilir.

---

## 6. Farmasötik özellikler

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

$\alpha$ -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glisero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- $\omega$ -metoksiipoli(oksietilen)-40 sodyum tuzu (MPEG-DSPE)

tamamen hidrojene soya fosfatidilkolin (HSPC)

kolesterol

amonyum sülfat

sakaroz

histidin

enjeksiyonluk su

hidroklorik asit (pH ayarı için)

sodyum hidroksit (pH ayarı için)

## 6.2 Uyumsuzluklar

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

## 6.3 Raf ömrü

20 ay.

Seyreltmeden sonra:

- 2°C ila 8°C'de 24 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi kanıtlanmıştır.

- Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C ila 8°C'de 24 saatten uzun olmamalıdır.

- Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

## 6.4 Depolama için özel önlemler

Buzdolabında (2°C - 8°C) saklayın.

Dondurmayın.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

## 6.5 Konteynerin doğası ve içeriği

Her biri silikonlu gri bromobütil tıpalı ve alüminyum contalı, 10 ml (20 mg) veya 25 ml (50 mg) dağıtılabılır hacme sahip Tip I cam şişeler.

Caelyx pegile lipozomal, tek bir paket veya on flakonluk paketler halinde sağlanır.

Tüm paket boyutları pazarlanmayabilir.

## 6.6 Bertaraf ve diğer işlemler için özel önlemler

Çökeltme veya başka partikül madde kanıtı gösteren materyal kullanmayın.

Caelyx pegile lipozomal dispersiyon ile çalışırken dikkatli olunmalıdır. Eldiven kullanımı zorunludur. Caelyx pegile lipozomal cilt veya mukoza ile temas ederse, derhal ve iyice sabun ve suyla yıkayın. Caelyx pegile lipozomal, yerel gerekliliklere uygun olarak diğer antikanser tıbbi ürünleriyle tutarlı bir şekilde kullanılmalı ve imha edilmelidir.

Uygulanacak Caelyx pegile lipozomal dozunu belirleyin (önerilen doza ve hastanın vücut yüzey alanına göre). Uygun hacimde Caelyx pegile lipozomal steril bir şırıngaya alın. Caelyx pegile lipozomal içinde hiçbir koruyucu veya bakteriyostatik madde bulunmadığından aseptik tekniğe kesinlikle uyulmalıdır. Uygun Caelyx pegile lipozomal dozu, uygulamadan önce infüzyon için %5 (50 mg/ml) glukoz solüsyonunda seyreltilmelidir. <90 mg dozlar için, Caelyx pegile lipozomal 250 ml'de ve  $\geq$  90 mg dozlar için Caelyx pegile lipozomal 500 ml'de seyreltilmelidir. Bu, 4.2'de detaylandırıldığı gibi 60 veya 90 dakika boyunca infüze edilebilir.

İnfüzyon için %5 (50 mg/ml) glukoz çözeltisi dışında herhangi bir seyreltici kullanımı veya benzil alkol gibi herhangi bir bakteriyostatik ajanın varlığı, Caelyx pegile lipozomalın çökeltmesine neden olabilir.

Caelyx pegile lipozomal infüzyon hattının %5 (50 mg/ml) glukoz intravenöz infüzyonunun yan portundan bağlanması önerilir. İnfüzyon periferik bir damar yoluyla verilebilir. Hat içi filtrelerle kullanmayın.

## 7. Ruhsat sahibi

Baxter Sağlık Limited Şirketi

Caxton Yolu

Thetford

Norfolk

IP24 3SE

Birleşik Krallık

## 8. Ruhsat numarası/numaraları

PLGB 00116/0255

## 9. Yetkinin ilk yetkilendirme/yenileme tarihi


İlk izin tarihi: 21 Haziran 1996

En son yenileme tarihi: 19 Mayıs 2006

## 10. Metnin revizyon tarihi

09 Ağustos 2021

- [Yan Etkiyi Bildir \(/emc/report-an-adverse-event\)](/emc/report-an-adverse-event)
- [İlgili İlaçlar](#)
  - [Aynı etken maddeler \(/emc/search?q=%22doksorubisin%20hidroklorür%22\)](/emc/search?q=%22doksorubisin%20hidroklorür%22)
  - [Aynı şirket \(/emc/company/65\)](/emc/company/65)
- [Yer imi](#)

 [E-posta](#)

## Emc'de son güncelleme: 27 Eyl 2021

- [Değişiklikleri görüntüle](#)
- [Yazdır \(/emc/product/12931/smpc/print\)](/emc/product/12931/smpc/print)

## Şirket iletişim bilgileri

Baxter Sağlık Ltd.



### Adres

Caxton Way, Thetford, Norfolk, IP24 3SE, Birleşik Krallık

### Faks

+ 44 (0)1635 206071

### Tıbbi Bilgi e-postası

[medinfo\\_uki@baxter.com \(mailto: medinfo\\_uki@baxter.com \)](mailto:medinfo_uki@baxter.com)

### WWW

[http://www.baxterhealthcare.co.uk \(http://www.baxterhealthcare.co.uk\)](http://www.baxterhealthcare.co.uk)

### Tıbbi Bilgiler Direkt Hat

+ 44 (0)1635 206345

## Tıbbi Bilgi Faks

+ 44 (0)1635 206071

Bize ulaşın (/emc/contact-us)

Bağlantılar (/emc/links)

Erişilebilirlik (/emc/erişilebilirlik)

Yasal ve gizlilik politikası (/emc/privacy-policy-and-legal)

Çerez Ayarları

Sözlük (/emc/sözlük) Site

Haritası (/emc/site-map)



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