Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

Express Medicine Shipments, Globally!

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

Source : Medicines Org UK

Caelyx pegyl hóa liposomal 2 mg / ml cô đặc cho dung dịch để tiêm truyền

Baxter Healthcare Ltd
chi tiết liên hệ

Thành phần hoạt chất
doxorubicin hydrochloride

Hạng mục pháp lý
POM: Thuốc chỉ kê đơn

Mã ATC-
L01DB01
Tìm sản phẩm tương tự -

SmPC (/ emc / product / 12931 / smpc)

Hiển thị mục lục

Thông tin này dành cho các chuyên gia y tế sử dụng

1. Tên sản phẩm thuốc

Caelyx pegyl hóa liposomal 2 mg / ml cô đặc cho dung dịch để tiêm truyền

2. Thành phần định tính và định lượng

Một ml Caelyx pegyl hóa liposom chứa 2 mg doxorubicin hydrochloride trong công thức liposom pegyl hóa.

Caelyx pegyl hóa liposomal là doxorubicin hydrochloride được bao bọc trong liposome với methoxypolyethylene glycol (MPEG) liên kết bề mặt. Quá trình này được gọi là pegylation và bảo vệ các liposome khỏi bị phát hiện bởi hệ thống thực bào đơn nhân (MPS), làm tăng thời gian lưu thông máu.

Tá dược có tác dụng đã biết

Chứa phosphatidylcholine đậu nành được hydro hóa hoàn toàn (từ đậu nành) - xem phần 4.3.

Để biết danh sách đầy đủ các tá dược, xem phần 6.1.

3. Dạng dược phẩm

Cô đặc cho dung dịch để tiêm truyền (cô đặc vô trùng)

Sự phân tán là vô trùng, trong mờ và có màu đỏ.

4. Đặc điểm lâm sàng

4.1 Chỉ định điều trị

Caelyx pegyl hóa liposomal được chỉ định:

- Là đơn trị liệu cho bệnh nhân ung thư vú di căn, nơi có nguy cơ tim tăng cao.

- Để điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn muộn ở những phụ nữ đã thất bại với phác đồ hóa trị liệu đầu tiên dựa trên bạch kim.

- Kết hợp với bortezomib để điều trị bệnh đa u tủy đang tiến triển ở những bệnh nhân đã được điều trị ít nhất một liệu pháp trước đó và những người đã trải qua hoặc không thích hợp để cấy ghép tủy xương.

- Điều trị sarcoma Kaposi (KS) liên quan đến AIDS ở bệnh nhân có số lượng CD4 thấp (<200 tế bào lympho CD4 / mm^3) và bệnh về da hoặc nội tạng.

Caelyx pegyl hóa liposomal có thể được sử dụng như hóa trị liệu toàn thân bậc một hoặc hóa trị liệu bậc hai ở bệnh nhân AIDS-KS có bệnh đã tiến triển hoặc ở những bệnh nhân không dung nạp với hóa trị liệu toàn thân kết hợp trước bao gồm ít nhất hai trong số các tác nhân sau: vinca alkaloid, bleomycin và doxorubicin chuẩn (hoặc anthracyclin khác).

4.2 Quan điểm và phương pháp quản trị

Caelyx pegylated liposomal chỉ nên được quản lý dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa ung thư có trình độ chuyên môn về việc sử dụng các tác nhân gây độc tế bào.

Caelyx pegyl hóa liposomal thể hiện các đặc tính dược động học độc nhất và không được sử dụng thay thế cho các công thức khác của doxorubicin hydrochloride.

Vị trí học

Ung thư vú / ung thư buồng trứng

Caelyx pegyl hóa liposomal được tiêm tĩnh mạch với liều 50 mg / $m^2$4 tuần 1 lần miễn là bệnh không tiến triển và bệnh nhân tiếp tục điều trị được.

Bệnh đa u tủy

Caelyx pegyl hóa liposomal được dùng ở mức 30 mg / m^2 vào ngày thứ 4 của phác đồ 3 tuần bortezomib dưới dạng truyền 1 giờ ngay sau khi truyền bortezomib. Chế độ bortezomib bao gồm 1,3 mg / m^2 vào các ngày 1, 4, 8 và 11 cứ 3 tuần một lần. Liều nên được lặp lại miễn là bệnh nhân đáp ứng tốt và dung nạp điều trị. Liều dùng trong ngày 4 của cả hai sản phẩm thuốc có thể bị trì hoãn đến 48 giờ nếu cần thiết về mặt y tế. Các liều bortezomib nên cách nhau ít nhất 72 giờ.

KS liên quan đến AIDS

Caelyx pegyl hóa liposomal được tiêm tĩnh mạch ở 20 mg / m^2hai đến ba tuần một lần. Tránh các khoảng thời gian ngắn hơn 10 ngày vì không thể loại trừ sự tích lũy sản phẩm thuốc và tăng độc tính. Nên điều trị bệnh nhân trong ba tháng để đạt được đáp ứng điều trị. Tiếp tục điều trị khi cần thiết để duy trì đáp ứng điều trị.

Đối với tất cả các bệnh nhân

Nếu bệnh nhân gặp các triệu chứng ban đầu hoặc các dấu hiệu của phản ứng truyền dịch (xem phần 4.4 và 4.8), ngay lập tức ngừng truyền dịch, đưa ra các biện pháp điều trị thích hợp (kháng histamine và / hoặc corticosteroid tác dụng ngắn) và bắt đầu lại với tốc độ chậm hơn.

Hướng dẫn điều chỉnh liều lượng liposomal pegyl hóa Caelyx

Để kiểm soát các tác dụng ngoại ý như gây mê mẩn đỏ lòng bàn tay (PPE), viêm miệng hoặc nhiễm độc huyết học, có thể giảm hoặc trì hoãn liều. Các hướng dẫn về việc điều chỉnh liều lượng liposomal pegyl hóa Caelyx phụ do các tác dụng ngoại ý này được cung cấp trong bảng dưới đây. Phân loại độc tính trong các bảng này dựa trên Viện Ung thư Quốc gia

Tiêu chí Độc tính Thông thường (NCI-CTC).

Các bảng cho PPE (Bảng 1) và viêm miệng (Bảng 2) cung cấp lịch trình sau đó để điều chỉnh liều lượng trong các thử nghiệm lâm sàng trong điều trị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng (sửa đổi chu kỳ điều trị 4 tuần được khuyến nghị): nếu những độc tính này xảy ra ở bệnh nhân KS liên quan đến AIDS, chu kỳ điều trị khuyến nghị từ 2 đến 3 tuần có thể được sửa đổi theo cách tương tự.

Bảng độc tính huyết học (Bảng 3) cung cấp lịch trình theo sau để thay đổi liều lượng trong các thử nghiệm lâm sàng chỉ điều trị bệnh nhân ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng. Thay đổi liều lượng ở bệnh nhân AIDS-KS được cung cấp sau Bảng 4.

Bảng 1. Gây mê hồng cầu Palmar – Plantar

	Tuần sau liều lượng liposomal pegyl hóa Caelyx trước đó		
Mức độ độc hại hiện tại thẩm định, lượng định, đánh giá	**Tuần 4**	**Tuần 5**	**Tuần 6**
Lớp 1 (ban đỏ nhẹ, sưng tấy hoặc bong vảy không ảnh hưởng đến với các hoạt động hàng ngày)	**Giảm trừ khi** bệnh nhân đã từng bị nhiễm độc da cấp độ 3 hoặc 4 trước đó, trong trường hợp đó, hãy chờ tuần bổ sung	**Giảm trừ khi** bệnh nhân đã từng bị nhiễm độc da cấp độ 3 hoặc 4 trước đó, trong trường hợp đó, hãy chờ tuần bổ sung	**Giảm liều 25%; trở lại 4 tuần** khoảng thời gian
Cấp 2 (ban đỏ, bong vảy hoặc sưng liên quan đến, nhưng không loại trừ bình thường các hoạt động thể chất; mụn nước nhỏ hoặc vết loét ít hơn đường kính hơn 2 cm)	**Chờ thêm một tuần**	**Chờ thêm một tuần**	**Giảm liều 25%; trở lại 4 tuần** khoảng thời gian
Lớp 3 (phồng rộp, loét hoặc sưng gây ảnh hưởng đến việc đi lại hoặc các hoạt động bình thường hàng ngày; không thể mặc quần áo thường xuyên quần áo)	**Chờ thêm một tuần**	**Chờ thêm một tuần**	**Rút tiền bệnh nhân**
Khối 4 (quy trình lan tỏa hoặc cục bộ gây nhiễm trùng biến chứng, hoặc nằm liệt giường tiểu bang hoặc nhập viện)	**Chờ thêm một tuần**	**Chờ thêm một tuần**	**Rút tiền bệnh nhân**

Bảng 2. Viêm miệng

	Tuần sau liều lượng liposomal pegyl hóa Caelyx trước đó		
Mức độ độc hại ở đánh giá hiện tại	**Tuần 4**	**Tuần 5**	**Tuần 6**
Lớp 1 (vết loét không đau, ban đỏ, hoặc nhẹ đau nhức)	**Giảm trừ khi** bệnh nhân đã trải qua một viêm miệng lớp 3 hoặc 4 trước đó, trong trường hợp đó, hãy đợi	**Giảm trừ khi** bệnh nhân đã trải qua một viêm miệng lớp 3 hoặc 4 trước đó, trong trường hợp đó, hãy đợi	**Giảm liều 25%; trở lại khoảng thời gian 4 tuần**hoặc rút tiền bệnh nhân của mỗi bác sĩ thẩm định, lượng định, đánh giá

	một tuần nữa	một tuần nữa	
Cấp 2 (ban đỏ đau đớn, phù nề, hoặc loét, nhưng có thể ăn)	**Chờ thêm một tuần**	**Chờ thêm một tuần**	**Giảm liều 25%; trở lại khoảng thời gian 4 tuần**hoặc rút tiền bệnh nhân của mỗi bác sĩ thẩm định, lượng định, đánh giá
Lớp 3 (ban đỏ đau đớn, phù nề, hoặc loét, nhưng không thể ăn)	**Chờ thêm một tuần**	**Chờ thêm một tuần**	**Rút tiền bệnh nhân**
Khối 4 (yêu cầu đường tiêm hoặc hỗ trợ ruột)	**Chờ thêm một tuần**	**Chờ thêm một tuần**	**Rút tiền bệnh nhân**

Bảng 3. Độc tính trên huyết học (ANC hoặc tiểu cầu) - Xử trí bệnh nhân ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng

LỚP	ANC	TIỂU CẦU	SỬA ĐỔI
Lớp 1	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Tiếp tục điều trị mà không cần giảm liều.
Cấp 2	1.000 - <1.500	50.000 - <75.000	Chờ cho đến khi ANC ≥ 1.500 và tiểu cầu ≥ 75.000; giảm liều mà không cần giảm liều.
Lớp 3	500 - <1.000	25.000 - <50.000	Chờ cho đến khi ANC ≥ 1.500 và tiểu cầu ≥ 75.000; giảm liều mà không cần giảm liều.
Khối 4	<500	<25.000	Chờ cho đến khi ANC ≥ 1.500 và tiểu cầu ≥ 75.000; giảm liều 25% hoặc tiếp tục đủ liều với sự hỗ trợ của yếu tố tăng trưởng.

Đối với những bệnh nhân đa u tủy được điều trị bằng Caelyx pegyl hóa liposom kết hợp với bortezomib bị PPE hoặc viêm miệng, nên sửa đổi liều Caelyx pegyl hóa liposomal tương ứng như mô tả trong Bảng 1 và 2 ở trên. Bảng 4, dưới đây cung cấp lịch trình theo sau cho các thay đổi liều khác trong thử nghiệm lâm sàng trong điều trị bệnh nhân đa u tủy điều trị bằng liệu pháp kết hợp Caelyx pegylated liposomal và bortezomib. Để biết thêm thông tin chi tiết về liều lượng bortezomib và điều chỉnh liều lượng, hãy xem SPC cho bortezomib.

Bảng 4. Điều chỉnh liều lượng khi điều trị kết hợp Caelyx pegylated liposomal + bortezomib - bệnh nhân đa u tủy

Tình trạng bệnh nhân	Caelyx pegyl hóa liposomal	Bortezomib
Sốt ≥ 38 ° C và ANC <1.000 / mm3	Không dùng liều trong chu kỳ này nếu trước ngày thứ 4; nếu sau ngày thứ 4, giảm liều tiếp theo 25%.	Giảm liều tiếp theo 25%.
Vào bất kỳ ngày dùng thuốc nào sau ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ: Số lượng tiểu cầu <25.000 / mm3 Hemoglobin <8 g / dl ANC <500 / mm3	Không dùng liều trong chu kỳ này nếu trước ngày thứ 4; nếu sau ngày thứ 4, giảm liều tiếp theo 25% trong các chu kỳ tiếp theo nếu bortezomib được giảm đối với độc tính huyết học. *	Đừng liều; nếu 2 hoặc nhiều liều không được tiêm trong một chu kỳ, hãy giảm liều 25% trong các chu kỳ tiếp theo.
Độc tính liên quan đến thuốc không phải huyết học cấp 3 hoặc 4	Không dùng liều cho đến khi hồi phục đến độ <2 và giảm 25% liều cho tất cả các liều tiếp theo.	Không dùng liều cho đến khi phục hồi đến mức <2 và giảm 25% liều cho tất cả các liều tiếp theo.

Đau thần kinh hoặc bệnh thần kinh ngoại vi	Không có điều chỉnh liều lượng.	Xem SPC để biết bortezomib.
* để biết thêm thông tin về liều lượng bortezomib và điều chỉnh liều lượng, hãy xem SPC cho bortezomib		

Đối với bệnh nhân AIDS-KS được điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal, độc tính huyết học có thể yêu cầu giảm liều hoặc đình chỉ hoặc trì hoãn điều trị. Tạm ngừng điều trị bằng Caelyx pegyl hóa lipid ở bệnh nhân khi số ANC <1.000 / mm^3và / hoặc số lượng tiểu cầu <50.000 / mm^3. G-CSF (hoặc GM-CSF) có thể được dùng đồng thời để hỗ trợ công thức máu khi số lượng ANC <1.000 / mm^3trong các chu kỳ tiếp theo.

Suy gan

Dược động học của Caelyx pegyl hóa liposom được xác định ở một số ít bệnh nhân có nồng độ bilirubin toàn phần tăng không khác với những bệnh nhân có bilirubin toàn phần bình thường; tuy nhiên, cho đến khi có thêm kinh nghiệm, nên giảm liều lượng Caelyx pegyl hóa liposom ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan dựa trên kinh nghiệm từ các chương trình thử nghiệm lâm sàng trên vú và buồng trứng như sau: khi bắt đầu điều trị, nếu bilirubin từ 1,2-3,0 mg / dl, liều đầu tiên giảm 25%. Nếu bilirubin> 3,0 mg / dl, liều đầu tiên giảm 50%. Nếu bệnh nhân dung nạp liều đầu tiên mà không tăng bilirubin huyết thanh hoặc men gan thì có thể tăng liều cho chu kỳ 2 lên mức liều tiếp theo, tức là nếu giảm 25% liều đầu thì tăng lên đủ liều cho chu kỳ 2. ; nếu giảm 50% cho liều đầu tiên, tăng lên 75% liều đầy đủ cho chu kỳ 2. Liều có thể được tăng lên đến liều đầy đủ cho các chu kỳ tiếp theo nếu dung nạp được. Caelyx pegyl hóa liposomal có thể được sử dụng cho bệnh nhân di căn gan có đồng thời tăng bilirubin và men gan lên đến 4 lần giới hạn trên của giới hạn bình thường. Trước khi dùng Caelyx pegyl hóa liposomal, đánh giá chức năng gan bằng các xét nghiệm lâm sàng thông thường như ALT / AST, phosphatase kiềm và bilirubin.

Suy thận

Vì doxorubicin được chuyển hóa qua gan và bài tiết qua mật, nên không cần điều chỉnh liều. Dữ liệu dược động học dân số (trong khoảng độ thanh thải creatinin được kiểm tra là 30-156 ml / phút) chứng minh rằng độ thanh thải liposom pegyl hóa của Caelyx không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận. Không có dữ liệu dược động học ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml / phút.

Bệnh nhân dùng KS liên quan đến AIDS bị cắt lách

Vì không có kinh nghiệm về Caelyx pegylated liposomal ở những bệnh nhân đã cắt lách, không khuyến cáo điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal.

Dân số nhi khoa

Kinh nghiệm ở trẻ em còn hạn chế. Caelyx pegyl hóa liposomal không được khuyến cáo ở bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Hơi già

Phân tích dựa trên dân số chứng minh rằng tuổi trong phạm vi được thử nghiệm (21–75 tuổi) không làm thay đổi đáng kể dược động học của Caelyx pegylated liposomal.

Phương pháp điều trị

Caelyx pegyl hóa liposomal được dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch. Để được hướng dẫn thêm về cách chuẩn bị và các biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi xử lý (xem phần 6.6).

Không dùng Caelyx pegyl hóa liposomal dưới dạng tiêm nhanh hoặc phân tán chưa pha loãng. Khuyến cáo nên nối đường truyền liposomal pegyl hóa Caelyx qua cổng bên của dịch truyền tĩnh mạch glucose 5% (50 mg / ml) để đạt được độ pha loãng hơn nữa và giảm thiểu nguy cơ hình thành huyết khối và thoát mạch. Có thể truyền dịch qua tĩnh mạch ngoại vi. Không sử dụng với các bộ lọc trong dòng. Caelyx pegylated liposomal không được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da (xem phần 6.6).

Đối với liều <90 mg: pha loãng Caelyx pegyl hóa liposomal trong 250 ml dung dịch glucose 5% (50 mg / ml) để truyền.

Đối với liều ≥ 90 mg: pha loãng Caelyx pegylated liposomal trong 500 ml dung dịch glucose 5% (50 mg / ml) để truyền.

Ung thư vú / Ung thư buồng trứng / Đa u tủy

Để giảm thiểu nguy cơ phản ứng truyền, liều ban đầu được dùng với tốc độ không lớn hơn 1 mg / phút. Nếu không quan sát thấy phản ứng tiêm truyền, có thể truyền các dịch truyền liposomal pegyl hóa Caelyx tiếp theo trong khoảng thời gian 60 phút.

Ở những bệnh nhân bị phản ứng truyền dịch, phương pháp truyền dịch nên được sửa đổi như sau:

5% tổng liều nên được truyền chậm trong 15 phút đầu. Nếu dung nạp mà không có phản ứng, tốc độ truyền sau đó có thể tăng gấp đôi trong 15 phút tiếp theo. Nếu dung nạp được, quá trình truyền có thể được hoàn thành trong giờ tiếp theo với tổng thời gian truyền là 90 phút.

KS liên quan đến AIDS

Liều Caelyx pegylated liposomal được pha loãng trong 250 ml dung dịch glucose 5% (50 mg / ml) để truyền và truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất, đậu phộng hoặc đậu nành, hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 6.1.

Caelyx pegyl hóa liposomal không được sử dụng để điều trị AIDS-KS có thể được điều trị hiệu quả bằng liệu pháp tại chỗ hoặc alfa-interferon toàn thân.

4.4 Các cảnh báo đặc biệt và các biện pháp phòng ngừa khi sử dụng

Do sự khác biệt về cấu hình dược động học và lịch dùng thuốc, Caelyx pegylated liposomal không nên được sử dụng thay thế cho các công thức khác của doxorubicin hydrochloride.

Nhiễm độc tim

Khuyến cáo rằng tất cả bệnh nhân nhận Caelyx pegylated liposomal thường xuyên phải theo dõi điện tâm đồ thường xuyên. Những thay đổi điện tâm đồ thoáng qua như sóng T dẹt, đoạn ST bị suy giảm và loạn nhịp tim lành tính không được coi là những chỉ định bắt buộc để đình chỉ liệu pháp Caelyx pegyl hóa mỡ. Tuy nhiên, giảm phức bộ QRS được coi là dấu hiệu của nhiễm độc tim nhiều hơn. Nếu sự thay đổi này xảy ra, xét nghiệm xác định nhất đối với tổn thương cơ tim do anthracycline, tức là sinh thiết cơ tim, phải được xem xét.

Các phương pháp cụ thể hơn để đánh giá và theo dõi các chức năng tim so với ECG là đo phân suất tống máu thất trái bằng siêu âm tim hoặc tốt nhất là bằng Chụp mạch đa chiều (MUGA). Các phương pháp này phải được áp dụng thường xuyên trước khi bắt đầu điều trị bằng Caelyx pegyl hóa liposomal và lặp lại định kỳ trong suốt quá trình điều trị. Đánh giá chức năng thất trái được coi là bắt buộc trước mỗi lần dùng thêm Caelyx pegylated liposomal vượt quá liều anthracycline tích lũy suốt đời là 450 mg / m^2.

Các xét nghiệm và phương pháp đánh giá được đề cập ở trên liên quan đến việc theo dõi hoạt động của tim trong khi điều trị bằng anthracycline sẽ được sử dụng theo thứ tự sau: Theo dõi điện tâm đồ, đo phân suất tống máu thất trái, sinh thiết nội tâm mạc. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy có thể có tổn thương tim liên quan đến liệu pháp Caelyx pegyl hóa liposomal, thì lợi ích của việc tiếp tục điều trị phải được cân nhắc cẩn thận so với nguy cơ tổn thương cơ tim.

Ở những bệnh nhân bị bệnh tim cần điều trị, chỉ dùng Caelyx pegylated liposomal khi lợi ích cao hơn nguy cơ đối với bệnh nhân.

Thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng tim được dùng Caelyx pegyl hóa liposomal.

Bất cứ khi nào nghi ngờ bệnh cơ tim, tức là phân suất tống máu thất trái đã giảm đáng kể so với giá trị trước khi điều trị và / hoặc phân suất tống máu thất trái thấp hơn giá trị tiên lượng liên quan (ví dụ, <45%), sinh thiết cơ tim có thể được xem xét và Lợi ích của việc tiếp tục điều trị phải được đánh giá cẩn thận trước nguy cơ phát triển tổn thương tim không hồi phục.

Suy tim sung huyết do bệnh cơ tim có thể xảy ra đột ngột, không có thay đổi điện tâm đồ trước và cũng có thể gặp vài tuần sau khi ngừng điều trị.

Thận trọng ở những bệnh nhân đã dùng các anthracycline khác. Tổng liều doxorubicin hydrochloride cũng phải tính đến bất kỳ liệu pháp nào trước đó (hoặc đồng thời) với các hợp chất gây độc cho tim như anthracycline / anthraquinones khác hoặc ví dụ, 5-fluorouracil. Độc tính trên tim cũng có thể xảy ra ở liều anthracycline tích lũy thấp hơn 450 mg / m^2ở những bệnh nhân đã chiếu xạ trung thất trước đó hoặc ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với cyclophosphamide.

Hồ sơ an toàn cho tim đối với lịch dùng thuốc được khuyến nghị cho cả ung thư vú và ung thư buồng trứng (50 mg / m^2) tương tự như 20 mg / m^2hồ sơ ở bệnh nhân AIDS-KS (xem phần 4.8).

Suy tủy

Nhiều bệnh nhân được điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal bị suy tủy cơ bản do các yếu tố như bệnh HIV từ trước của họ hoặc nhiều loại thuốc dùng đồng thời hoặc trước đó, hoặc các khối u liên quan đến tủy xương. Trong thử nghiệm quan trọng ở bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị với liều 50 mg / m^2, suy tủy nói chung là nhẹ đến trung bình, có thể hồi phục và không liên quan đến các đợt nhiễm trùng bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng huyết. Hơn nữa, trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giữa Caelyx pegylated liposomal so với topotecan, tỷ lệ nhiễm trùng huyết liên quan đến điều trị về cơ bản ít hơn ở bệnh nhân ung thư buồng trứng được điều trị bằng topotecan bằng Caelyx pegylated so với nhóm điều trị topotecan. Một tỷ lệ thấp tương tự của suy tủy đã được thấy ở những bệnh nhân bị ung thư vú di căn được sử dụng Caelyx pegylated liposomal trong một thử nghiệm lâm sàng đầu tay. Trái ngược với kinh nghiệm ở bệnh nhân ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng, ức chế tủy dường như là tác dụng phụ giới hạn liều ở bệnh nhân AIDS-KS (xem phần 4.8). Vì khả năng ức chế tủy xương,

Suy tủy nặng kéo dài, có thể bị bội nhiễm hoặc xuất huyết.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân AIDS-KS theo chế độ bleomycin / vincristine, các nhiễm trùng cơ hội dường như thường xuyên hơn trong khi điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal. Bệnh nhân và bác sĩ phải nhận thức được tỷ lệ mắc bệnh cao hơn này và có hành động thích hợp.

Khối u ác tính huyết học thứ phát

Cũng như các thuốc chống ung thư gây tổn thương DNA khác, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính thứ phát và bệnh loạn sản tủy đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp với doxorubicin. Do đó, bất kỳ bệnh nhân nào được điều trị bằng doxorubicin nên được giám sát huyết học.

Ung thư miệng thứ cấp

Rất hiếm trường hợp ung thư miệng thứ phát đã được báo cáo ở những bệnh nhân tiếp xúc lâu dài (hơn một năm) với Caelyx pegyl hóa liposomal hoặc những người dùng liều lượng liposomal pegyl hóa Caelyx tích lũy lớn hơn 720 mg / m^2. Các trường hợp ung thư miệng thứ phát được chẩn đoán cả hai, trong khi điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal, và đến 6 năm sau liều cuối cùng. Bệnh nhân nên được khám định kỳ để phát hiện loét miệng hoặc bất kỳ cảm giác khó chịu nào ở miệng có thể là dấu hiệu của ung thư miệng thứ phát.

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch

Các phản ứng truyền dịch nghiêm trọng và đôi khi đe dọa tính mạng, được đặc trưng bởi các phản ứng giống như dị ứng hoặc phản vệ, với các triệu chứng bao gồm hen suyễn, đỏ bừng, nổi mề đay, đau ngực, sốt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, ngứa, đổ mồ hôi, khó thở, mặt phù, ớn lạnh, đau lưng, tức ngực và cổ họng và / hoặc hạ huyết áp có thể xảy ra trong vòng vài phút sau khi bắt đầu truyền Caelyx pegylated liposomal. Rất hiếm khi quan sát thấy co giật liên quan đến phản ứng tiêm truyền. Tạm thời ngừng truyền thường giải quyết các triệu chứng này mà không cần điều trị thêm. Tuy nhiên, các loại thuốc để điều trị các triệu chứng này (ví dụ: thuốc kháng histamine, corticosteroid, adrenaline, và thuốc chống co giật), cũng như thiết bị cấp cứu nên có sẵn để sử dụng ngay lập tức. Ở hầu hết các bệnh nhân, việc điều trị có thể được tiếp tục sau khi tất cả các triệu chứng đã hết, không tái phát. Phản ứng truyền dịch hiếm khi tái phát sau chu kỳ điều trị đầu tiên. Để giảm thiểu nguy cơ phản ứng khi tiêm truyền, nên dùng liều ban đầu với tốc độ không lớn hơn 1 mg / phút (xem phần 4.2).

Hội chứng gây mê ban đỏ thực vật Palmar (PPE)

PPE được đặc trưng bởi các nốt ban đỏ trên da gây đau đớn. Ở những bệnh nhân trải qua sự kiện này, nó thường thấy sau hai hoặc ba chu kỳ điều trị. Sự cải thiện thường xảy ra trong 1-2 tuần và trong một số trường hợp, có thể mất đến 4 tuần hoặc lâu hơn để giải quyết hoàn toàn. Pyridoxine với liều 50-150 mg mỗi ngày và corticosteroid đã được sử dụng để dự phòng và điều trị PPE, tuy nhiên, những liệu pháp này chưa được đánh giá trong các thử nghiệm ở giai đoạn III. Các chiến lược khác để ngăn ngừa và điều trị PPE bao gồm giữ cho bàn tay và bàn chân mát mẻ, bằng cách cho chúng tiếp xúc với nước mát (ngâm mình, tắm hoặc bơi lội), tránh nhiệt độ quá cao / nước nóng và giữ chúng không bị hạn chế (không đi tất, găng tay hoặc giày chật phù hợp). PPE dường như liên quan chủ yếu đến lịch liều và có thể giảm bớt bằng cách kéo dài khoảng cách liều 1-2 tuần (xem phần 4.2). Tuy nhiên, phản ứng này có thể nghiêm trọng và gây suy nhược ở một số bệnh nhân và có thể phải ngừng điều trị (xem phần 4.8).

Thoát mạch

Mặc dù rất hiếm khi xảy ra tình trạng hoại tử cục bộ sau khi thoát mạch, nhưng Caelyx pegylated liposomal được coi là một chất gây kích ứng. Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng việc sử dụng doxorubicin hydrochloride như một công thức liposom làm giảm nguy cơ tổn thương thoát mạch. Nếu bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng của thoát mạch xảy ra (ví dụ: châm chích, ban đỏ) chấm dứt

truyền ngay lập tức và bắt đầu lại trong tĩnh mạch khác. Chườm đá lên vị trí thoát mạch trong khoảng 30 phút có thể hữu ích trong việc giảm bớt phản ứng tại chỗ. Caelyx pegyl hóa liposomal không được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Bệnh nhân tiểu đường

Xin lưu ý rằng mỗi lọ Caelyx pegylated liposomal chứa sucrose và liều lượng được dùng trong dung dịch glucose 5% (50 mg / ml) để truyền.

Tá dược vừa đủ

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều và về cơ bản là 'không có natri'.

Đối với các tác dụng ngoại ý thường gặp cần điều chỉnh liều hoặc ngừng sử dụng, xem phần 4.8.

4.5 Tương tác với các sản phẩm thuốc khác và các hình thức tương tác khác

Không có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức nào được thực hiện với Caelyx pegylated liposomal, mặc dù các thử nghiệm phối hợp giai đoạn II với các tác nhân hóa trị liệu thông thường đã được tiến hành ở những bệnh nhân bị u ác tính phụ khoa. Thận trọng khi sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc được biết là có tương tác với doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn. Caelyx pegyl hóa liposomal, giống như các chế phẩm doxorubicin hydrochloride khác, có thể làm tăng độc tính của các liệu pháp chống ung thư khác. Trong quá trình thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân có khối u rắn (bao gồm ung thư vú và ung thư buồng trứng) đã dùng đồng thời cyclophosphamide hoặc các đơn vị phân loại, không có độc tính phụ gia mới nào được ghi nhận. Ở bệnh nhân AIDS, đợt cấp của viêm bàng quang xuất huyết do cyclophosphamide và tăng cường độc tính trên gan của 6- mercaptopurine đã được báo cáo với doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn. Cần thận trọng khi cho đồng thời bất kỳ thuốc gây độc tế bào nào khác, đặc biệt là thuốc gây độc cho tủy.

4.6 Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

Thai kỳ

Doxorubicin hydrochloride bị nghi ngờ gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong thời kỳ mang thai. Do đó, không nên dùng Caelyx pegylated liposomal trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ có tiềm năng sinh con

Phụ nữ có khả năng sinh con phải được khuyến cáo tránh mang thai khi họ hoặc bạn tình nam của họ đang điều trị Caelyx pegyl hóa liposomal và trong sáu tháng sau khi ngừng điều trị Caelyx pegyl hóa liposomal (xem phần 5.3).

Cho con bú

Người ta không biết liệu Caelyx pegyl hóa liposomal có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Bởi vì nhiều sản phẩm thuốc, bao gồm cả anthracycline, được bài tiết qua sữa mẹ và do có khả năng gây phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, do đó các bà mẹ phải ngừng cho con bú trước khi bắt đầu điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal. Các chuyên gia y tế khuyến cáo phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú trong bất kỳ trường hợp nào để tránh lây truyền HIV.

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng của doxorubicin hydrochloride lên khả năng sinh sản của con người chưa được đánh giá (xem phần 5.3).

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Caelyx pegyl hóa liposomal không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng cho đến nay, chóng mặt và buồn ngủ không thường xuyên liên quan (<5%) với việc sử dụng Caelyx pegylated liposomal. Những bệnh nhân bị những ảnh hưởng này phải tránh lái xe và vận hành máy móc.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng có hại thường xuyên nhất (≥ 20%) là giảm bạch cầu trung tính, buồn nôn, giảm bạch cầu, thiếu máu và mệt mỏi.

Phản ứng có hại nghiêm trọng (phản ứng có hại cấp 3/4 xảy ra ở 2% bệnh nhân) là giảm bạch cầu trung tính, PPE, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, viêm miệng, mệt mỏi, tiêu chảy, nôn, buồn nôn, sốt, khó thở và viêm phổi. Các phản ứng có hại nghiêm trọng ít được báo cáo bao gồm viêm phổi do Pneumocystis jirovecii, đau bụng, nhiễm cytomegalovirus bao gồm viêm màng mạch cytomegalovirus, suy nhược, ngừng tim, suy tim, suy tim sung huyết, thuyên tắc phổi, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch, phản ứng phản vệ, phản ứng phản vệ, tiêu biểu bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson.

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Bảng 5 tóm tắt các phản ứng có hại của thuốc xảy ra ở bệnh nhân dùng Caelyx pegylated liposomal ở 4.231 bệnh nhân để điều trị ung thư vú, ung thư buồng trứng, đa u tủy và KS liên quan đến AIDS. Các phản ứng bất lợi sau tiếp thị cũng được bao gồm, như được chỉ ra bởi "b". Tần suất được xác định là rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến <1/10), không phổ biến (≥ 1 / 1.000 đến <1/100), hiếm (≥ 1 / 10.000 đến <1 / 1.000), rất hiếm (<1 / 10.000) và không được biết đến (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng có hại có liên quan được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 5: Các phản ứng có hại ở bệnh nhân được điều trị bằng Caelyx pegyl hóa liposomal

Lớp Organ hệ thống	**Tần suất Tất cả các cấp độ**	**Phản ứng có hại của thuốc**
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Phổ thông	Nhiễm trùng huyết
		Viêm phổi
		Viêm phổi do Pneumocystis jirovecii
		Nhiễm trùng cytomegalovirus bao gồm cả viêm túi mật do cytomegalovirus
		Nhiễm trùng phức hợp Mycobacterium avium
		Nấm Candida
		Herpes zoster
		Nhiễm trùng đường tiết niệu
		Sự nhiễm trùng
		Nhiễm trùng đường hô hấp trên
		Bệnh nấm miệng
		Viêm nang lông
		Viêm họng hạt
		Viêm mũi họng
	Không phổ biến	Herpes simplex
		Nhiễm trùng nấm
	Hiếm	Nhiễm trùng cơ hội (bao gồm *Aspergillus, Histoplasma*,*Isospora*, *Legionella*,*Microsporidium*, *Salmonella*,*Staphylococcus*, *Toxoplasma*,*Bệnh lao*)một
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Không biết	Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tínhb
		Hội chứng loạn sản tủyb

		Ung thư miệng[b]
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Rất phổ biến	Giảm bạch cầu
		Giảm bạch cầu trung tính
		Bạch huyết
		Thiếu máu (bao gồm giảm sắc tố)
	Phổ thông	Giảm tiểu cầu
		Giảm bạch cầu trung tính do sốt
	Không phổ biến	Pancytopaenia
		Tăng tiểu cầu
	Hiếm	Suy tủy xương
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Không phổ biến	Quá mẫn cảm
		Phản ứng phản vệ
	Hiếm	Phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất phổ biến	Giảm sự thèm ăn
	Phổ thông	Cachexia
		Mất nước
		Hạ kali máu
		Hạ natri máu
		Hạ canxi máu
	Không phổ biến	Tăng kali máu
		Hạ kali máu
Rối loạn tâm thần	Phổ thông	Trạng thái bối rối
		Sự lo lắng
		Sự chán nản
		Mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ thông	Bệnh thần kinh ngoại biên
		Bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi
		Đau dây thần kinh
		Gây mê
		Giảm mê
		Dysgeusia
		Đau đầu
		Hôn mê
		Chóng mặt

	Không phổ biến	Bệnh đa dây thần kinh
		Sự chuyển động
		Ngất
		Rối loạn cảm giác
		Sự im lặng
Rối loạn mắt	Phổ thông	Viêm kết mạc
	Không phổ biến	Mờ mắt
		Tăng tiết nước mắt
	Hiếm	Viêm võng mạc
Rối loạn timmột	Phổ thông	Nhịp tim nhanh
	Không phổ biến	Đánh trống ngực
		Tim ngừng đập
		Suy tim
		Suy tim sung huyết
		Bệnh cơ tim
		Độc tính trên tim
	Hiếm	Rối loạn nhịp thất
		Bó nhánh bên phải
		Rối loạn dẫn truyền
		Blốc nhĩ thất
		Tím tái

Rối loạn mạch máu	Phổ thông	Tăng huyết áp
		Huyết áp thấp
		Tuôn ra
	Không phổ biến	Thuyên tắc phổi
		Hoại tử vị trí tiêm truyền (bao gồm hoại tử mô mềm và hoại tử da)
		Viêm tĩnh mạch
		Hạ huyết áp thế đứng
	Hiếm	Viêm tắc tĩnh mạch
		Huyết khối tĩnh mạch
		Giãn mạch
Hô hấp, lồng ngực và	Phổ thông	Dyspnoea

rối loạn trung thất		Chứng khó thở khi gắng sức
		Chảy máu cam
		Ho
	Không phổ biến	Bệnh hen suyễn
		Khó chịu ở ngực
	Hiếm	Thắt cổ họng
Rối loạn tiêu hóa	Rất phổ biến	Viêm miệng
		Buồn nôn
		Nôn mửa
		Bệnh tiêu chảy
		Táo bón
	Phổ thông	Viêm dạ dày
		Bệnh nhiệt miệng
		Loét miệng
		Rối loạn tiêu hóa
		Chứng khó nuốt
		Viêm thực quản
		Đau bụng
		Đau bụng trên
		Đau miệng
		Khô miệng
	Không phổ biến	Đầy hơi
		Viêm lợi
	Hiếm	Viêm lưỡi
		Loét môi
Rối loạn da và mô dưới da	Rất phổ biến	Hội chứng rối loạn cảm giác ban đỏ thực vật Palmarmột
		Phát ban (bao gồm ban đỏ, dát sẩn và sẩn)
		Rụng tóc từng mảng
	Phổ thông	Tẩy da chết
		Mụn rộp
		Da khô
		Ban đỏ

		Ngứa
		Tăng tiết mồ hôi
		Tăng sắc tố da
	Không phổ biến	Viêm da
		Viêm da tróc vảy
		Mụn
		Loét da
		Viêm da dị ứng
		Mày đay
		Đổi màu da
		Đốm xuất huyết
		Rối loạn sắc tố
		Rối loạn móng tay
	Hiếm	Hoại tử thượng bì nhiễm độc
		Hồng ban đa dạng
		Viêm da bóng nước
		Dày sừng Lichenoid
	Không biết	Hội chứng Stevens-Johnson[b]
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất phổ biến	Đau cơ xương (bao gồm đau ngực do cơ xương, đau lưng, đau tứ chi)
	Phổ thông	Co thắt cơ bắp
		Đau cơ
		Đau khớp
		Đau xương
	Không phổ biến	Yếu cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Phổ thông	Chứng khó tiểu
Rối loạn sinh sản	Không phổ biến	Đau vú
	Hiếm	Nhiễm trùng âm đạo
		Ban đỏ bìu
Rối loạn chung và điều kiện trang web quản lý	Rất phổ biến	Pyrexia
		Mệt mỏi
	Phổ thông	Phản ứng liên quan đến truyền dịch
		Đau đớn
		Đau ngực

		Bệnh giống cúm
		Ớn lạnh
		Viêm niêm mạc
		Suy nhược
		Malaise
		Phù nề
		Phù ngoại vi
	Không phổ biến	Thoát khỏi trang quản trị
		Phản ứng tại chỗ tiêm
		Phù mặt
		Tăng thân nhiệt
	Hiếm	Rối loạn màng nhầy
Điều tra	Phổ thông	Giảm cân
	Không phổ biến	Phân suất tống máu giảm
	Hiếm	Xét nghiệm chức năng gan bất thường (bao gồm Bilirubin máu tăng, Alanine aminotransferase tăng và Aspartate aminotransferase tăng)
		Creatinin máu tăng
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ tục	Không phổ biến	Hiện tượng thu hồi bức xạmột

mộtXemMô tả các phản ứng bất lợi đã chọn
bPhản ứng bất lợi sau tiếp thị

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Palmar ban đỏ thực vật

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở vú / buồng trứng là gây mê mẩn đỏ lòng bàn tay-thực vật (PPE). Tỷ lệ chung của PPE được báo cáo lần lượt là 41,3% và 51,1% trong các thử nghiệm lâm sàng ở buồng trứng và vú. Những tác dụng này chủ yếu là nhẹ, với các trường hợp nặng (độ 3) được báo cáo ở 16,3% và 19,6% bệnh nhân. Tỷ lệ các trường hợp đe dọa tính mạng (lớp 4) được báo cáo là <1%. PPE không thường xuyên dẫn đến việc ngừng điều trị vĩnh viễn (1,9% và 10,8%). PPE được báo cáo ở 16% bệnh nhân đa u tủy được điều trị bằng liệu pháp kết hợp Caelyx pegylated liposomal và bortezomib. PPE độ 3 được báo cáo ở 5% bệnh nhân. Không có PPE lớp 4 nào được báo cáo. Tỷ lệ PPE về cơ bản thấp hơn đáng kể trong dân số AIDS-KS (1,3% tất cả các lớp, 0,4% PPE lớp 3, không có PPE lớp 4). Xem phần 4.4.

Nhiễm trùng cơ hội

Các tác dụng không mong muốn về đường hô hấp thường xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng về Caelyx pegylated liposomal và có thể liên quan đến các bệnh nhiễm trùng cơ hội (OI's) ở dân số AIDS. Nhiễm trùng cơ hội được quan sát thấy ở bệnh nhân KS sau khi dùng Caelyx pegyl hóa liposomal, và thường được quan sát thấy ở bệnh nhân nhiễm HIV.

suy giảm miễn dịch. Các bệnh OI thường xuyên được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng là bệnh nấm candida, cytomegalovirus, herpes simplex, viêm phổi do Pneumocystis jirovecii và phức hợp mycobacterium avium.

Nhiễm độc tim

Tỷ lệ suy tim sung huyết tăng có liên quan đến điều trị doxorubicin ở liều tích lũy suốt đời> 450 mg / m^2hoặc ở liều thấp hơn cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim. Sinh thiết cơ tim trên chín trong số mười bệnh nhân AIDS-KS nhận được liều tích lũy của Caelyx pegyl hóa liposomal lớn hơn 460 mg / m^2cho thấy không có bằng chứng về bệnh cơ tim do anthracycline. Liều khuyến cáo của Caelyx pegylated liposomal cho bệnh nhân AIDS-KS là 20 mg / m^2hai đến ba tuần một lần. Liều tích lũy mà tại đó độc tính trên tim sẽ trở thành mối quan tâm đối với những bệnh nhân AIDS-KS này (> 400 mg / m^2) sẽ yêu cầu hơn 20 liệu trình điều trị liposomal pegyl hóa Caelyx trong 40 đến 60 tuần.

Ngoài ra, sinh thiết cơ tim được thực hiện ở 8 bệnh nhân khối u rắn với liều anthracycline tích lũy là 509 mg / m^2–1,680 mg / m^2. Phạm vi điểm số độc tính trên tim của Billingham là từ 0-1,5. Các điểm phân loại này phù hợp với không hoặc nhẹ độc tính trên tim.

Trong thử nghiệm quan trọng ở giai đoạn III so với doxorubicin, 58/509 (11,4%) đối tượng ngẫu nhiên (10 người được điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal với liều 50 mg / m^2/ 4 tuần một lần so với 48 điều trị bằng doxorubicin với liều 60 mg / m^2/ 3 tuần một lần) đáp ứng các tiêu chí do phác đồ xác định về độc tính trên tim trong quá trình điều trị và / hoặc theo dõi. Độc tính trên tim được định nghĩa là sự giảm 20 điểm trở lên so với ban đầu nếu LVEF lúc nghỉ vẫn ở trong giới hạn bình thường hoặc giảm 10 điểm trở lên nếu LVEF trở nên bất thường (nhỏ hơn giới hạn dưới của mức bình thường). Không ai trong số 10 đối tượng nhiễm mỡ pegyl hóa Caelyx bị nhiễm độc tim theo tiêu chuẩn LVEF phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của CHF. Ngược lại, 10 trong số 48 đối tượng doxorubicin có độc tính trên tim theo tiêu chuẩn LVEF cũng phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của CHF.

Ở những bệnh nhân có khối u rắn, bao gồm một nhóm nhỏ bệnh nhân ung thư vú và ung thư buồng trứng, được điều trị với liều 50 mg / m^2/ chu kỳ với liều anthracycline tích lũy suốt đời lên đến 1.532 mg / m^2, tỷ lệ rối loạn chức năng tim có ý nghĩa lâm sàng thấp. Trong số 418 bệnh nhân được điều trị bằng Caelyx pegyl hóa liposomal 50 mg / m^2/ chu kỳ, và có phép đo cơ bản về phân suất tống máu thất trái (LVEF) và ít nhất một phép đo tiếp theo được đánh giá bằng chụp MUGA, 88 bệnh nhân có liều anthracycline tích lũy> 400 mg / m^2, mức độ phơi nhiễm liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc tim mạch với doxorubicin thông thường. Chỉ 13 trong số 88 bệnh nhân này (15%) có ít nhất một thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong LVEF của họ, được xác định là giá trị LVEF thấp hơn 45% hoặc giảm ít nhất 20 điểm so với ban đầu. Hơn nữa, chỉ có 1 bệnh nhân (liều anthracycline tích lũy là 944 mg / m^2), ngừng điều trị nghiên cứu vì các triệu chứng lâm sàng của suy tim sung huyết.

Hiện tượng thu hồi bức xạ

Việc nhớ lại phản ứng da do xạ trị trước đó đã xảy ra không phổ biến khi sử dụng Caelyx pegyl hóa liposomal.

Báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi cho phép sản phẩm thuốc là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích / rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng có hại đáng ngờ qua Trang web Chương trình Thẻ Vàng: www.mhra.gov.uk/yellowcard hoặc tìm kiếm Thẻ Vàng MHRA trong Google Play hoặc Apple App Store.

4.9 Quá liều

Quá liều cấp tính với doxorubicin hydrochloride làm trầm trọng thêm tác dụng độc hại của viêm niêm mạc, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Điều trị quá liều cấp tính ở bệnh nhân suy tủy nặng bao gồm nhập viện, dùng kháng sinh, truyền tiểu cầu và bạch cầu hạt và điều trị triệu chứng viêm niêm mạc.

---

5. Tính chất dược lý

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc gây độc tế bào (anthracyclines và các chất liên quan), mã ATC: L01DB01.

Cơ chế hoạt động

Thành phần hoạt chất của Caelyx pegylated liposomal là doxorubicin hydrochloride, một kháng sinh anthracycline gây độc tế bào thu được từ*Streptomyces peucetius*véc tơ.*caesius*. Cơ chế chính xác của hoạt động kháng u của doxorubicin vẫn chưa được biết. Người ta thường tin rằng sự ức chế tổng hợp DNA, RNA và protein là nguyên nhân gây ra phần lớn các tác dụng gây độc tế bào. Đây có lẽ là kết quả của sự xen kẽ của anthracycline giữa các cặp base liền kề của chuỗi xoắn kép DNA, do đó ngăn cản sự tháo xoắn của chúng để sao chép.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Một nghiên cứu ngẫu nhiên giai đoạn III về Caelyx pegylated liposomal so với doxorubicin ở bệnh nhân ung thư vú di căn đã được hoàn thành trên 509 bệnh nhân. Đã đáp ứng mục tiêu theo quy định của giao thức là chứng minh sự không kém cỏi giữa Caelyx pegylated liposomal và doxorubicin, tỷ lệ nguy cơ (HR) đối với thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) là 1,00 (KTC 95% cho HR = 0,82-1,22). HR điều trị cho PFS khi được điều chỉnh theo các biến tiên lượng phù hợp với PFS cho dân số ITT.

Phân tích ban đầu về độc tính trên tim cho thấy nguy cơ phát triển biến cố tim do chức năng của liều anthracycline tích lũy ở Caelyx pegylated liposomal thấp hơn đáng kể so với doxorubicin (HR = 3,16, p <0,001). Ở liều tích lũy lớn hơn 450 mg / m^2không có biến cố tim với Caelyx pegyl hóa liposomal.

Một nghiên cứu so sánh giai đoạn III giữa Caelyx pegyl hóa liposom so với topotecan ở bệnh nhân ung thư buồng trứng biểu mô sau thất bại của hóa trị liệu đầu tiên dựa trên bạch kim đã được hoàn thành ở 474 bệnh nhân. Có một lợi ích về thời gian sống thêm (OS) tổng thể ở những bệnh nhân được điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal so với những bệnh nhân được điều trị bằng topotecan như được chỉ ra bởi tỷ lệ nguy cơ (HR) là 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), p = 0,050. Tỷ lệ sống sót sau 1, 2 và 3 năm lần lượt là 56,3%, 34,7% và 20,2% trên Caelyx pegylated liposomal, so với 54,0%, 23,6% và 13,2% trên topotecan.

Đối với nhóm bệnh nhân nhạy cảm với bạch kim, sự khác biệt lớn hơn: HR là 1,432 (KTC 95%: 1,066; 1,923), p = 0,017. Tỷ lệ sống sót sau 1, 2 và 3 năm lần lượt là 74,1%, 51,2% và 28,4% trên Caelyx pegylated liposomal, so với 66,2%, 31,0% và 17,5% trên topotecan.

Các phương pháp điều trị cũng tương tự ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh khó chịu bạch kim: HR là 1,069 (KTC 95%: 0,823; 1,387), p = 0,618. Tỷ lệ sống sót sau 1, 2 và 3 năm lần lượt là 41,5%, 21,1% và 13,8% trên Caelyx pegylated liposomal, so với 43,2%, 17,2% và 9,5% trên topotecan.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhóm song song, nhãn mở, đa trung tâm pha III so sánh tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp kết hợp Caelyx pegylated liposomal cộng với bortezomib với đơn trị liệu bortezomib ở những bệnh nhân đa u tủy đã được điều trị ít nhất 1 lần điều trị trước đó và bệnh nhân không tiến triển trong khi tiếp nhận liệu pháp dựa trên anthracycline, được tiến hành trên 646 bệnh nhân. Có sự cải thiện đáng kể về tiêu chí chính về thời gian tiến triển (TTP) ở những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp kết hợp Caelyx pegylated liposomal với bortezomib so với những bệnh nhân được điều trị bằng bortezomib đơn trị liệu được chỉ định bằng cách giảm nguy cơ (RR) 35% (95% CI: 21-47%), p <0,0001, dựa trên 407 sự kiện TTP. TTP trung bình là 6,9 tháng đối với bệnh nhân đơn trị liệu bortezomib so với 8. 9 tháng đối với bệnh nhân điều trị kết hợp Caelyx pegylated liposomal và bortezomib. Một phân tích tạm thời do giao thức xác định (dựa trên 249 sự kiện TTP) đã kích hoạt kết thúc nghiên cứu sớm để có hiệu quả. Phân tích tạm thời này cho thấy nguy cơ TTP giảm 45% (KTC 95%: 29-57%), p <0,0001. TTP trung bình là 6,5 tháng đối với bệnh nhân đơn trị liệu bortezomib so với 9,3 tháng đối với bệnh nhân điều trị kết hợp Caelyx pegylated liposomal và bortezomib. Những kết quả này, mặc dù chưa hoàn thiện, đã cấu thành phân tích cuối cùng được xác định trong giao thức. Phân tích cuối cùng về khả năng sống sót tổng thể (OS) được thực hiện sau thời gian theo dõi trung bình 8,6 năm cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về OS giữa hai nhóm điều trị. Hệ điều hành trung bình là 30,8 tháng (KTC 95%; 25,2-36,5 tháng) đối với bệnh nhân đơn trị liệu bortezomib và 33,0 tháng (KTC 95%; 28,9-37.

5.2 Đặc tính dược động học

Caelyx pegyl hóa liposomal là một công thức liposom pegyl hóa lưu hành dài của doxorubicin hydrochloride. Các liposome pegyl hóa chứa các phân đoạn được ghép bề mặt của polyme ưa nước metoxypolyetylen glycol (MPEG). Các nhóm MPEG tuyến tính này mở rộng từ bề mặt liposome tạo ra một lớp phủ bảo vệ làm giảm tương tác giữa màng lipid kép và các thành phần huyết tương. Điều này cho phép các liposome pegyl hóa của Caelyx lưu thông trong thời gian dài trong dòng máu. Các liposome pegylated đủ nhỏ (đường kính trung bình khoảng 100 nm) để đi qua nguyên vẹn (thoát mạch) qua các mạch máu bị lỗi cung cấp cho khối u. Bằng chứng về sự xâm nhập của các liposome pegyl hóa từ các mạch máu và sự xâm nhập và tích tụ của chúng trong các khối u đã được thấy ở chuột có khối u ung thư biểu mô ruột kết C-26 và ở chuột chuyển gen với các tổn thương giống như KS. Các liposome pegyl hóa cũng có chất nền lipid có tính thẩm thấu thấp và hệ thống đệm nước bên trong kết hợp để giữ doxorubicin hydrochlorid được bao bọc trong thời gian lưu trú của liposome trong tuần hoàn.

Dược động học trong huyết tương của Caelyx pegylated liposomal ở người khác biệt đáng kể so với những gì được báo cáo trong tài liệu đối với các chế phẩm doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn. Ở liều thấp hơn (10 mg / m^2–20 mg / m^2) Caelyx pegyl hóa liposomal hiển thị dược động học tuyến tính. Trong phạm vi liều 10 mg / m^2–60 mg / m^2Caelyx pegyl hóa liposomal hiển thị dược động học không tuyến tính. Doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn hiển thị sự phân phối mô rộng rãi (thể tích phân phối: 700 đến 1.100 l / m^2) và độ thanh thải nhanh (24 đến 73 l / h / m^2). Ngược lại, dược động học

hồ sơ của Caelyx pegyl hóa liposomal chỉ ra rằng Caelyx pegyl hóa liposom chủ yếu giới hạn trong thể tích chất lỏng mạch máu và rằng sự thanh thải doxorubicin khỏi máu phụ thuộc vào chất mang liposomal. Doxorubicin có sẵn sau khi các liposome được thoát mạch và đi vào khoang mô.

Ở liều lượng tương đương, nồng độ trong huyết tương và giá trị AUC của Caelyx pegyl hóa liposomal đại diện cho hầu hết là doxorubicin hydrochloride pegyl hóa liposomal (chứa 90% đến 95% doxorubicin đo được) cao hơn đáng kể so với giá trị đạt được với chế phẩm doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn.

Caelyx pegyl hóa liposomal không nên được sử dụng thay thế cho các công thức khác của doxorubicin hydrochloride.

Dược động học dân số

Dược động học của Caelyx pegyl hóa liposomal được đánh giá trên 120 bệnh nhân từ 10 thử nghiệm lâm sàng khác nhau bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận dược động học quần thể. Dược động học của Caelyx pegyl hóa liposomal trong phạm vi liều 10 mg / m^2đến 60 mg / m^2được mô tả tốt nhất bằng mô hình phi tuyến tính hai ngăn với đầu vào thứ tự 0 và loại bỏ Michaelis-Menten. Độ thanh thải nội tại trung bình của liposomal pegyl hóa Caelyx là 0,030 l / h / m^2(khoảng 0,008 đến 0,152 l / h / m^2) và thể tích phân phối trung tâm trung bình là 1,93 l / m^2(khoảng 0,96-3,85 l / m^2) xấp xỉ thể tích huyết tương. Thời gian bán thải biểu kiến dao động trong khoảng 24-231 giờ, trung bình là 73,9 giờ.

Bệnh nhân ung thư vú

Dược động học của Caelyx pegylated liposomal được xác định ở 18 bệnh nhân ung thư biểu mô vú tương tự như dược động học được xác định trong dân số lớn hơn 120 bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác nhau. Độ thanh thải nội tại trung bình là 0,016 l / h / m^2 (phạm vi 0,008-0,027 l / h / m^2), khối lượng phân phối trung tâm trung bình là 1,46 l / m^2(khoảng 1.10-1.64 l / m^2). Thời gian bán thải biểu kiến trung bình là 71,5 giờ (khoảng 45,2-98,5 giờ).

Bệnh nhân ung thư buồng trứng

Dược động học của Caelyx pegylated liposomal được xác định ở 11 bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng tương tự như dược động học được xác định ở một quần thể lớn hơn gồm 120 bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác nhau. Độ thanh thải nội tại trung bình là 0,021 l / h / m^2(phạm vi 0,009–0,041 l / h / m^2), thể tích phân phối trung tâm trung bình là 1,95 l / m^2(khoảng 1,67–2,40 l / m^2). Thời gian bán thải biểu kiến trung bình là 75,0 giờ (khoảng 36,1–125 giờ).

Bệnh nhân KS liên quan đến AIDS

Dược động học trong huyết tương của Caelyx pegyl hóa liposomal được đánh giá ở 23 bệnh nhân bị KS được dùng liều duy nhất 20 mg / m^2tiêm truyền trong 30 phút. Các thông số dược động học của Caelyx pegyl hóa liposomal (chủ yếu đại diện cho doxorubicin hydrochloride liposomal pegyl hóa và mức độ thấp của doxorubicin hydrochloride không được đóng gói) được quan sát sau khi 20 mg / m^2liều lượng được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Các thông số dược động học ở bệnh nhân AIDS-KS được điều trị bằng cách pegyl hóa liposom bằng Caelyx

	Nghĩa là± lỗi tiêu chuẩn
Tham số	20 mg / m^2(n = 23)
Nồng độ tối đa trong huyết tương * (µg / ml)	8,34 ± 0,49
Độ thanh thải huyết tương (l / h / m^2)	0,041 ± 0,004
Thể tích phân phối (l / m^2)	2,72 ± 0,120
AUC (µg / ml·h)	590,00 ± 58,7
$\lambda_1$thời gian bán hủy (giờ)	5,2 ± 1,4
$\lambda_2$thời gian bán hủy (giờ)	55,0 ± 4,8
* Được đo khi kết thúc truyền dịch 30 phút	

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu liều lượng lặp lại được thực hiện trên động vật, hồ sơ độc tính của Caelyx pegylated liposomal xuất hiện rất giống với báo cáo ở người được truyền dài hạn doxorubicin hydrochlorid tiêu chuẩn. Với Caelyx pegyl hóa liposomal, sự bao bọc của doxorubicin hydrochloride trong liposome pegyl hóa dẫn đến những tác dụng này có sức mạnh khác nhau, như sau.

Độc tính trên tim

Các nghiên cứu trên thỏ đã chỉ ra rằng độc tính trên tim của Caelyx pegylated liposomal giảm so với các chế phẩm doxorubicin hydrochloride thông thường.

Nhiễm độc da

Trong các nghiên cứu được thực hiện sau khi dùng lặp đi lặp lại Caelyx pegylated liposomal cho chuột và chó, các chứng viêm da nghiêm trọng và hình thành vết loét đã được quan sát thấy ở các liều lượng phù hợp về mặt lâm sàng. Trong nghiên cứu trên chó, sự xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của những tổn thương này được giảm bớt bằng cách giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các liều. Các tổn thương da tương tự, được mô tả là gây mê mẩn đỏ lòng bàn tay-thực vật cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân sau khi truyền tĩnh mạch lâu dài (xem phần 4.8).

Phản ứng phản vệ

Trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại ở chó, phản ứng cấp tính đặc trưng bởi hạ huyết áp, niêm mạc nhợt nhạt, tiết nước bọt, nôn mửa và các giai đoạn tăng động, tiếp theo là giảm hoạt động và hôn mê sau khi dùng các liposome pegylated (giả dược). Một phản ứng tương tự, nhưng ít nghiêm trọng hơn cũng được ghi nhận ở những con chó được điều trị bằng Caelyx pegylated liposomal và doxorubicin tiêu chuẩn.

Đáp ứng hạ huyết áp đã giảm về cường độ khi điều trị trước bằng thuốc kháng histamine. Tuy nhiên, phản ứng không nguy hiểm đến tính mạng và những con chó hồi phục nhanh chóng khi ngừng điều trị.

Độc tính cục bộ

Các nghiên cứu về khả năng dung nạp dưới da chỉ ra rằng Caelyx pegyl hóa liposomal, chống lại doxorubicin hydrochloride tiêu chuẩn, gây kích ứng cục bộ nhẹ hơn hoặc tổn thương mô sau khi có thể thoát mạch.

Tính gây đột biến và khả năng gây ung thư

Mặc dù không có nghiên cứu nào được thực hiện với Caelyx pegylated liposomal, doxorubicin hydrochloride, thành phần dược lý học của Caelyx pegylated liposomal, là chất gây đột biến và gây ung thư. Các liposome giả dược pegylated không gây đột biến cũng như không gây độc cho gen.

Độc tính sinh sản

Caelyx pegyl hóa liposomal dẫn đến teo buồng trứng và tinh hoàn nhẹ đến trung bình ở chuột sau một liều duy nhất 36 mg / kg. Giảm trọng lượng tinh hoàn và giảm thể tích máu xuất hiện ở chuột sau khi dùng liều lặp lại ≥ 0,25 mg / kg / ngày và thoái hóa lan tỏa của các ống sinh tinh và giảm rõ rệt quá trình sinh tinh ở chó sau khi dùng liều lặp lại 1 mg / kg / ngày (xem phần 4.6).

Độc tính trên thận

Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng Caelyx pegyl hóa liposomal ở liều tiêm tĩnh mạch duy nhất trên gấp đôi liều dùng trên lâm sàng tạo ra độc tính trên thận ở khỉ. Độc tính trên thận đã được quan sát thấy với liều doxorubicin HCl đơn lẻ thậm chí còn thấp hơn ở chuột và thỏ. Vì đánh giá cơ sở dữ liệu an toàn sau tiếp thị đối với Caelyx pegylated liposomal ở bệnh nhân không cho thấy trách nhiệm độc tính trên thận đáng kể của Caelyx pegylated liposomal, những phát hiện này ở khỉ có thể không liên quan đến việc đánh giá rủi ro của bệnh nhân.

---

6. Thông tin chi tiết về dược phẩm

6.1 Danh sách tá dược

α- (2- [1,2-distearoyl-*sn*-glycero (3) phosphooxy] ethylcarbamoyl) -ω-metoxypoly (oxyethylen) -40 muối natri (MPEG-DSPE)

phosphatidylcholine đậu nành hydro hóa hoàn toàn (HSPC)

cholesterol

amoni sunfat

sacaroza

histidine

nước để tiêm

axit clohydric (để điều chỉnh độ pH)

natri hydroxit (để điều chỉnh độ pH)

6.2 Sự không tương thích

Sản phẩm thuốc này không được trộn lẫn với các sản phẩm thuốc khác ngoại trừ những sản phẩm được đề cập trong phần 6.6.

6.3 Thời hạn sử dụng

20 tháng.

Sau khi pha loãng:

- Tính ổn định hóa học và vật lý khi sử dụng đã được chứng minh trong 24 giờ ở 2 ° C đến 8 ° C.

- Theo quan điểm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian sử dụng và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và không được lâu hơn 24 giờ ở 2 ° C đến 8 ° C.

- Những lọ đã sử dụng một phần phải được bỏ đi.

6.4 Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2 ° C - 8 ° C).

Không đóng băng.

Đối với điều kiện bảo quản của sản phẩm thuốc đã pha loãng, xem phần 6.3.

6.5 Bản chất và nội dung của vật chứa

Lọ thủy tinh loại I, mỗi lọ có nút bromobutyl màu xám siliconised và bịt kín bằng nhôm, với thể tích có thể phân phối là 10 ml (20 mg) hoặc 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal được cung cấp dưới dạng một gói duy nhất hoặc gói mười lọ.

Không phải tất cả các kích cỡ gói có thể được bán trên thị trường.

6.6 Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt đối với việc thải bỏ và xử lý khác

Không sử dụng tài liệu cho thấy bằng chứng về sự kết tủa hoặc bất kỳ chất dạng hạt nào khác.

Cần phải thận trọng trong việc xử lý sự phân tán liposom pegyl hóa Caelyx. Việc sử dụng găng tay là bắt buộc. Nếu Caelyx pegylated liposomal tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, rửa ngay lập tức và kỹ lưỡng bằng xà phòng và nước. Caelyx pegyl hóa liposomal phải được xử lý và thải bỏ theo cách phù hợp với các sản phẩm thuốc chống ung thư khác theo yêu cầu của địa phương.

Xác định liều Caelyx pegylated liposomal được sử dụng (dựa trên liều khuyến cáo và diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân). Lấy thể tích thích hợp của Caelyx pegyl hóa liposomal cho vào ống tiêm vô trùng. Kỹ thuật vô trùng phải được tuân thủ nghiêm ngặt vì không có chất bảo quản hoặc tác nhân kìm khuẩn trong Caelyx pegylated liposomal. Liều lượng thích hợp của Caelyx pegyl hóa liposomal phải được pha loãng trong dung dịch glucose 5% (50 mg / ml) để truyền trước khi dùng. Đối với liều <90 mg, pha loãng Caelyx pegylated liposomal trong 250 ml và đối với liều ≥ 90 mg, pha loãng Caelyx pegylated liposomal trong 500 ml. Điều này có thể được truyền trong 60 hoặc 90 phút như chi tiết trong 4.2.

Việc sử dụng bất kỳ chất pha loãng nào khác với dung dịch glucose 5% (50 mg / ml) để tiêm truyền, hoặc sự hiện diện của bất kỳ chất kìm khuẩn nào như rượu benzyl có thể gây ra sự kết tủa Caelyx pegyl hóa liposomal.

Khuyến cáo nên nối đường truyền liposomal pegyl hóa Caelyx qua cổng bên của dịch truyền tĩnh mạch glucose 5% (50 mg / ml). Có thể truyền dịch qua tĩnh mạch ngoại vi. Không sử dụng với các bộ lọc trong dòng.

---

7. Người được ủy quyền tiếp thị

Baxter Healthcare Limited

Caxton Way

Thetford

Norfolk

IP24 3SE

Vương quốc Anh

8. (Các) số ủy quyền tiếp thị

PLGB 00116/0255

9. Ngày ủy quyền đầu tiên / gia hạn ủy quyền

Ngày ủy quyền đầu tiên: 21 tháng 6 năm 1996

Ngày gia hạn gần đây nhất: 19 tháng 5 năm 2006

10. Ngày sửa đổi văn bản

09 tháng 8 năm 2021

- Báo cáo Side Eect (/ emc / report-an -verse-event)
- Thuốc liên quan
  - Cùng một hoạt chất (/ emc / search? Q =% 22doxorubicin% 20hydrochloride% 22) Cùng một công ty (/ emc / company / 65)
- Dấu trang
- E-mail

Cập nhật lần cuối vào emc: 27/09/2021

- Thay đổi quan điểm
- In (/ emc / product / 12931 / smpc / print)

Chi tiết liên hệ công ty

Baxter Healthcare Ltd

Địa chỉ nhà

Caxton Way, Thetford, Norfolk, IP24 3SE, Vương quốc Anh

Số fax

+ 44 (0) 1635 206071

Thông tin y tế e-mail

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

WWW

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

Đường dây trực tiếp thông tin y tế

+ 44 (0) 1635 206345

Thông tin y tế Fax

+ 44 (0) 1635 206071

Liên hệ với chúng tôi (/ emc / contact-us)

Liên kết (/ emc / links)

Khả năng tiếp cận (/ emc / accessibility)

Chính sách pháp lý và quyền riêng tư (/ emc / privacy-policy-and-legal)

Cài đặt Cookie

Bảng chú giải thuật ngữ (/ emc / bảng chú giải

thuật ngữ) Sơ đồ trang web (/ emc / site-map)

(http://www.datapharm.com)