

Source : Medicines Org UK

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

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

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Бакстър Хелкеър ООД

данни за контакт

Активна съставка

доксорубин хидрохлорид

Правна категория

РОМ: Лекарство само с рецепта

АТС код-

L01DB01

Намерете подобни продукти -

Кратко описание на продукта (/emc/product/12931/smpc)

Показване на съдържанието

Тази информация е предназначена за използване от здравни специалисти

1. Наименование на лекарствения продукт

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Един ml от Caelyx pegylated liposomal съдържа 2 mg доксорубин хидрохлорид в пегилиран липозомен състав.

Caelyx pegylated liposomal е доксорубин хидрохлорид, капсулиран в липозоми с повърхностно свързан метоксиполиетилен гликол (МРЕГ). Този процес е известен като пегилиране и предпазва липозомите от откриване от мононуклеарната фагоцитна система (МФС), което увеличава времето за циркулация на кръвта.

Помощни вещества с известен ефект

Съдържа напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин (от соя) – вижте раздел 4.3.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Дисперсията е стерилна, полупрозрачна и червена.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Caelyx pegylated liposomal е показан:

- Като монотерапия при пациенти с метастатичен рак на гърдата, при които има повишен сърдечен риск.
- За лечение на напреднал рак на яйчниците при жени, които не са се справили с химиотерапевтичен режим от първа линия на базата на платина.
- В комбинация с бортезомиб за лечение на прогресиращ множествен миелом при пациенти, които са получили поне една предходна терапия и които вече са претърпели или са неподходящи за трансплантация на костен мозък.
- За лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши (KS) при пациенти с нисък брой CD4 (< 200 CD4 лимфоцити/mm³) и обширно кожно-лигавично или висцерално заболяване.

Caelyx pegylated liposomal може да се използва като първа линия системна химиотерапия или като химиотерапия от втора линия при пациенти със СПИН-KS със заболяване, което е прогресирало с или при пациенти с непоносимост към предшестваща комбинирана системна химиотерапия, включваща поне две от следните средства: а винка алкалоид, блеомицин и стандартен доксорубицин (или друг антрациклин).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Caelyx pegylated liposomal трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран онколог, специализиран в прилагането на цитотоксични средства.

Caelyx pegylated liposomal проявява уникални фармакокинетични свойства и не трябва да се използва взаимозаменяемо с други формулировки на доксорубицин хидрохлорид.

Дозировка

Рак на гърдата/рак на яйчниците

Caelyx pegylated liposomal се прилага интравенозно в доза от 50 mg/m² веднъж на всеки 4 седмици, докато болестта не прогресира и пациентът продължава да понася лечението.

Множествена миелома

Caelyx pegylated liposomal се прилага в доза 30 mg/m² на ден 4 от 3-седмичния режим на бортезомиб като 1-часова инфузия, приложена непосредствено след инфузията на бортезомиб. Схемата на бортезомиб се състои от 1,3 mg/m² на 1, 4, 8 и 11 дни на всеки 3 седмици. Дозата трябва да се повтаря, докато пациентите се повлияват задоволително и понасят лечението. Ден 4 дозирането на двата лекарствени продукта може да бъде отложено до 48 часа, ако е необходимо от медицинска гледна точка. Дозите бортезомиб трябва да са с интервал от най-малко 72 часа.

KS, свързан със СПИН

Caelyx pegylated liposomal се прилага интравенозно при 20 mg/m² на всеки две до три седмици. Избягвайте интервали по-кратки от 10 дни, тъй като не могат да се изключат натрупване на лекарствен продукт и повишена токсичност. Препоръчва се лечение на пациенти в продължение на два до три месеца, за да се постигне терапевтичен отговор. Продължете лечението, ако е необходимо, за да поддържате терапевтичен отговор.

За всички пациенти

Ако пациентът получи ранни симптоми или признаци на инфузионна реакция (вижте точки 4.4 и 4.8), незабавно прекратете инфузията, дайте подходящи премедикации (антихистамини и/или краткодействащи кортикостероиди) и започнете отново с по-бавна скорост.

Указания за модификация на дозата на пегилиран липозом на Caelyx

За овладяване на нежелани събития като палмарно-плантарна еритродизестезия (PPE), стоматит или хематологична токсичност, дозата може да бъде намалена или забавена. Насоки за промяна на дозата на пегилиран липозом на Caelyx в резултат на тези нежелани реакции са дадени в таблиците по-долу. Оценяването на токсичността в тези таблици се основава на Националния институт по рака

Общи критерии за токсичност (NCI-CTC).

Таблиците за ЛПС (Таблица 1) и стоматит (Таблица 2) предоставят графика, следван за промяна на дозата при клинични изпитвания за лечение на рак на гърдата или на яйчниците (модификация на препоръчителния 4-седмичен цикъл на лечение): ако тези токсичности се появят при пациенти с КС, свързан със СПИН, препоръчителният 2 до 3 седмичен цикъл на лечение може да бъде модифициран по подобен начин.

Таблицата за хематологична токсичност (Таблица 3) предоставя графика, следван за промяна на дозата в клинични изпитвания при лечение само на пациенти с рак на гърдата или яйчниците. Модификацията на дозата при пациенти със СПИН-KS е предоставена в таблица 4.

Таблица 1. Палмарно-плантарна еритродизестезия			
Седмица след предишна Caelyx пегилирана липозомна доза			
Степен на токсичност в момента Оценяване	Седмица 4	Седмица 5	Седмица 6

1 клас (лека еритема, подуване или десквамация, която не пречи с ежедневни дейности)	Повторете, освен ако пациентът е имал предишна кожна токсичност от степен 3 или 4, в който случай изчакайте ап допълнителна седмица	Повторете, освен ако пациентът е имал предишна кожна токсичност от степен 3 или 4, в който случай изчакайте ап допълнителна седмица	Намалете дозата с 25%; върщане на 4 седмица интервал
2 клас (еритема, десквамация или подуване, които пречат на, но не изключва нормалното физически дейности; по-малко малки мехури или язви над 2 см в диаметър)	Изчакайте още една седмица	Изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25%; върщане на 4 седмица интервал
3 клас (мехури, язви или подуване, които пречат на ходене или нормални ежедневни дейности; не може да се носи редовно облекло)	Изчакайте още една седмица	Изчакайте още една седмица	Изтеглете пациента
4 клас (дифузен или локален процес причиняващи инфекциозни усложнения или прикованост на легло състояние или хоспитализация)	Изчакайте още една седмица	Изчакайте още една седмица	Изтеглете пациента

Таблица 2. Стоматит			
Седмица след предишна Caelyx пегилирана липозомна доза			
Степен на токсичност при текуща оценка	Седмица 4	Седмица 5	Седмица 6
1 клас (безболестни язви, еритема или лека болестност)	Повторете, освен ако пациентът е преживял а предишен стоматит 3 или 4 степен, в който случай изчакайте	Повторете, освен ако пациентът е преживял а предишен стоматит 3 или 4 степен, в който случай изчакайте	Намалете дозата с 25%; върнете се към интервал от 4 седмици или се оттегли пациент на лекар Оценяване

	допълнителна седмица	допълнителна седмица	
2 клас (болезнена еритема, ОТОК ИЛИ ЯЗВИ, НО мога да ям)	Изчакайте още една седмица	Изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25%; върнете се към интервал от 4 седмици или се оттегли пациент на лекар Оценка
3 клас (болезнена еритема, ОТОК ИЛИ ЯЗВИ, НО не мога да ям)	Изчакайте още една седмица	Изчакайте още една седмица	Изтеглете пациента
4 клас (изисква парентерално или ентерална подкрепа)	Изчакайте още една седмица	Изчакайте още една седмица	Изтеглете пациента

Таблица 3. Хематологична токсичност (ANC или тромбоцити) – Лечение на пациенти с рак на гърдата или яйчниците

ОЦЕНКА	ANC	тромбоцити	МОДИФИКАЦИЯ
1 клас	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Продължете лечението без намаляване на дозата.
2 клас	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Изчакайте, докато ANC ≥ 1500 и тромбоцити ≥ 75 000; повторно дозиране без намаляване на дозата.
3 клас	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Изчакайте, докато ANC ≥ 1500 и тромбоцити ≥ 75 000; повторно дозиране без намаляване на дозата.
4 клас	< 500	< 25 000	Изчакайте, докато ANC ≥ 1500 и тромбоцити ≥ 75 000; намалете дозата с 25% или продължете пълната доза с подкрепа на растежния фактор.

За пациенти с множествен миелом, лекувани с Caelyx pegylated liposomal в комбинация с бортезомиб, които имат PPE или стоматит, дозата Caelyx pegylated liposomal трябва да бъде променена, както е описано съответно в Таблице 1 и 2 по-горе. Таблица 4 по-долу предоставя графика, следван за други модификации на дозата в клиничното изпитване при лечение на пациенти с множествен миелом, получаващи комбинирана терапия с Caelyx pegylated liposomal и bortezomib. За по-подробна информация относно дозирането и корекцията на дозировката на бортезомиб вижте КХП за бортезомиб.

Таблица 4. Корекции на дозата за комбинирана терапия с пегилиран липозомен Caelyx + бортезомиб - пациенти с множествен миелом

Състояние на пациента	Caelyx пегилиран липозомен	Бортезомиб
Треска ≥ 38°C и ANC < 1000/mm ³	Не дозирайте този цикъл, ако преди ден 4; ако след ден 4, намалете следващата доза с 25%.	Намалете следващата доза с 25%.
Във всеки ден на приложение на лекарството след ден 1 от всеки цикъл: Брой на тромбоцитите < 25 000/mm ³ Хемоглобин < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Не дозирайте този цикъл, ако преди ден 4; ако след ден 4 намалете следващата доза с 25% в следващите цикли, ако бортезомиб е намален поради хематологична токсичност.*	Не дозирайте; ако 2 или повече дози не са дадени в цикъл, намалете дозата с 25% в следващите цикли.
Токсичност, свързана с нехематологично лекарство, степен 3 или 4	Не дозирайте, докато не се възстановите до степен < 2 и намалете дозата с 25% за всички следващи дози.	Не дозирайте, докато не се възстановите до степен < 2 и намалете дозата с 25% за всички последващи дози.

Невропатична болка или периферна невропатия	Без корекции на дозата.	Вижте КХП за бортезомиб.
* за повече информация относно дозирането и коригирането на дозировката на бортезомиб, вижте КХП за бортезомиб		

При пациенти със СПИН-КС, лекувани с Caelyx pegylated liposomal, хематологичната токсичност може да изисква намаляване на дозата или прекратяване или забавяне на терапията. Временно преустановете лечението с пегилиран липозом с Caelyx при пациенти, когато броят на ANC е < 1000/мм³ и/или броят на тромбоцитите е < 50 000/мм³. G-CSF (или GM-CSF) може да се прилага като съпътстваща терапия за поддържане на кръвната картина, когато броят на ANC е < 1000/мм³ следващите цикли.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на пегилиран липозом на Caelyx, определена при малък брой пациенти с повишени нива на общ билирубин, не се различава от пациентите с нормален общ билирубин; въпреки това, докато се натрупа по-нататъшен опит, дозата на Caelyx pegylated liposomal при пациенти с увредена чернодробна функция трябва да бъде намалена въз основа на опита от програмите за клинични изпитвания на гърдите и яйчниците, както следва: при започване на терапията, ако билирубинът е между 1,2-3,0 mg/dl, първата доза се намалява с 25%. Ако билирубинът е > 3,0 mg/dl, първата доза се намалява с 50%. Ако пациентът понася първата доза без повишаване на серумния билирубин или чернодробните ензими, дозата за цикъл 2 може да се увеличи до следващото ниво на дозата, т.е., ако се намали с 25% за първата доза, да се увеличи до пълната доза за цикъл 2; ако се намали с 50% за първата доза, увеличаване на 75% от пълната доза за цикъл 2. Дозата може да бъде увеличена до пълна доза за следващите цикли, ако се понася. Caelyx pegylated liposomal може да се прилага при пациенти с чернодробни метастази с едновременно повишаване на билирубина и чернодробните ензими до 4 пъти горната граница на нормалните граници. Преди приложението на Caelyx пегилиран липозом, оценете чернодробната функция с помощта на конвенционални клинични лабораторни тестове като ALT/AST, алкална фосфатаза и билирубин.

Бъбречна недостатъчност

Тъй като доксорубин се метаболизира от черния дроб и се екскретира с жлъчката, не трябва да се налага промяна на дозата. Популационните фармакокинетични данни (в диапазона на тествания креатининов клирънс от 30-156 ml/min) показват, че пегилираният липозомен клирънс на Caelyx не се влияе от бъбречната функция. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min.

Пациенти с КС, свързани със СПИН, със спленектомия

Тъй като няма опит с Caelyx pegylated liposomal при пациенти, претърпели спленектомия, лечението с Caelyx pegylated liposomal не се препоръчва.

Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен. Caelyx pegylated liposomal не се препоръчва при пациенти под 18-годишна възраст.

Възрастни

Анализът, базиран на популацията, показва, че възрастта в тествания диапазон (21–75 години) не променя значително фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal.

Начин на приложение

Caelyx pegylated liposomal се прилага като интравенозна инфузия. За допълнителни инструкции относно подготовката и специални предпазни мерки при работа (вижте раздел 6.6).

Не прилагайте Caelyx pegylated liposomal като болус инжекция или неразредена дисперсия. Препоръчва се пегилираната липозомна инфузионна линия на Caelyx да бъде свързана през страничния порт на интравенозна инфузия на 5% (50 mg/ml) глюкоза, за да се постигне допълнително разреждане и да се сведе до минимум рискът от тромбоза и екстравазация. Инфузията може да се приложи през периферна вена. Не използвайте вградени филтри. Caelyx pegylated liposomal не трябва да се прилага интрамускулно или подкожен път (вж. точка 6.6).

За дози < 90 mg: разреждете Caelyx pegylated liposomal в 250 ml 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия.

За дози ≥ 90 mg: разреждете Caelyx pegylated liposomal в 500 ml 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия.

Рак на гърдата/Рак на яйчниците/Множествен миелом

За да се сведе до минимум рискът от инфузионни реакции, първоначалната доза се прилага със скорост не по-голяма от 1 mg/минута. Ако не се наблюдава инфузионна реакция, следващи пегилирани липозомни инфузии на Caelyx могат да се прилагат за период от 60 минути.

При тези пациенти, които изпитват инфузионна реакция, методът на инфузия трябва да се промени, както следва:

5% от общата доза трябва да се влива бавно през първите 15 минути. Ако се понася без реакция, скоростта на инфузия може да се удвои за следващите 15 минути. Ако се понася, инфузията може да приключи през следващия час за общо време на инфузия от 90 минути.

КС, свързан със СПИН

Дозата Caelyx pegylated liposomal се разрежда в 250 ml 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия и се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, фъстъци или соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва за лечение на СПИН-KS, който може да се лекува ефективно с локална терапия или системен алфа-интерферон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Като се има предвид разликата във фармакокинетичните профили и схемите на дозиране, Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва взаимозаменяемо с други формулировки на доксорубин хидрохлорид.

Сърдечна токсичност

Препоръчва се всички пациенти, получаващи Caelyx pegylated liposomal рутинно, да се подлагат на често ЕКГ мониториране. Преходни промени в ЕКГ като сплескване на Т-вълната, депресия на ST сегмента и доброкачествени аритмии не се считат за задължителни индикации за прекратяване на терапията с пегилиран липозом Caelyx. Въпреки това, намаляването на комплекса QRS се счита за по-показателно за сърдечна токсичност. Ако настъпи тази промяна, трябва да се вземе предвид най-окончателният тест за антрациклиново увреждане на миокарда, т.е. ендомиокардна биопсия.

По-специфичните методи за оценка и мониторинг на сърдечните функции в сравнение с ЕКГ са измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера чрез ехокардиография или за предпочитане чрез мултигейтирана ангиография (MUGA). Тези методи трябва да се прилагат рутинно преди започване на терапия с пегилиран липозом с Caelyx и да се повтарят периодично по време на лечението. Оценката на функцията на лявата камера се счита за задължителна преди всяко допълнително приложение на Caelyx pegylated liposomal, което надвишава кумулативната доза на антрациклин през целия живот от 450 mg/m².

Оценъчните тестове и методите, споменати по-горе относно мониторинга на сърдечната дейност по време на терапия с антрациклин, трябва да се използват в следния ред: ЕКГ мониториране, измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера, ендомиокардна биопсия. Ако резултатът от теста показва възможно сърдечно увреждане, свързано с пегилирана липозомна терапия с Caelyx, ползата от продължаване на лечението трябва внимателно да се прецени спрямо риска от увреждане на миокарда.

При пациенти със сърдечно заболяване, изискващо лечение, прилагайте Caelyx pegylated liposomal само когато ползата надвишава риска за пациента.

Бъдете внимателни при пациенти с увредена сърдечна функция, които получават Caelyx pegylated liposomal.

Когато се подозира кардиомиопатия, т.е. фракцията на изтласкване на лявата камера е намаляла значително спрямо стойностите преди лечението и/или фракцията на изтласкване на лявата камера е по-ниска от прогностично значима стойност (например < 45%), може да се обмисли ендомиокардна биопсия и ползата от продължителната терапия трябва да бъде внимателно оценена спрямо риска от развитие на необратимо сърдечно увреждане.

Застойна сърдечна недостатъчност, дължаща се на кардиомиопатия, може да възникне внезапно, без предварителни промени в ЕКГ и може да се появи няколко седмици след прекратяване на терапията.

Трябва да се внимава при пациенти, които са приемали други антрациклини. Общата доза на доксорубин хидрохлорид трябва също да вземе предвид всяка предишна (или съпътстваща) терапия с кардиотоксични съединения като други антрациклини/антрахинони или например 5-флуороурацил. Сърдечна токсичност може да се появи и при кумулативни дози на антрациклин, по-ниски от 450 mg/m² при пациенти с предишно медиастинално облъчване или при пациенти, получаващи едновременно терапия с циклофосфамид.

Профилът на сърдечна безопасност за схемата на дозиране, препоръчана както за рак на гърдата, така и за рак на яйчниците (50 mg/m²) е подобен на 20 mg/m² профил при пациенти със СПИН-KS (вж. точка 4.8).

Миелосупресия

Много пациенти, лекувани с Caelyx pegylated liposomal, имат изходна миелосупресия, дължаща се на фактори като тяхното предшестващо HIV заболяване или множество съпътстващи или предишни лекарства, или тумори, включващи костен мозък. В основното проучване при пациенти с рак на яйчниците, лекувани в доза от 50 mg/m², миелосупресията като цяло е била лека до умерена, обратима и не е свързана с епизоди на неутропенична инфекция или сепсис. Освен това, в контролирано клинично изпитване на Caelyx пегилиран липозомен срещу топотекан, честотата на свързания с лечението сепсис е била значително по-малка при пациенти с рак на яйчниците, лекувани с пегилиран липозомен Caelyx, в сравнение с групата на лечение с топотекан. Подобна ниска честота на миелосупресия е наблюдавана при пациенти с метастатичен рак на гърдата, получаващи Caelyx pegylated liposomal в клинично изпитване от първа линия. За разлика от опита при пациенти с рак на гърдата или рак на яйчниците, миелосупресията изглежда е ограничаващата дозата нежелана реакция при пациенти със СПИН-KS (вж. точка 4.8). Поради потенциала за потискане на костния мозък,

Продължителна тежка миелосупресия може да доведе до суперинфекция или хеморагия.

В контролирани клинични проучвания при пациенти със СПИН-KS срещу режим на блеомицин/винкристин, опортюнистични инфекции са очевидно по-чести по време на лечение с Caelyx pegylated liposomal. Пациентите и лекарите трябва да са наясно с тази по-висока честота и да предприемат необходимите мерки.

Вторични хематологични злокачествени заболявания

Както при други ДНК-увреждащи антинеопластични средства, се съобщава за вторични остри миелоидни левкемии и миелодисплазии при пациенти, получавали комбинирано лечение с доксорубицин. Поради това всеки пациент, лекуван с доксорубицин, трябва да бъде под хематологичен контрол.

Вторични неоплазми на устната кухина

Съобщавани са много редки случаи на вторичен рак на устната кухина при пациенти с продължителна (повече от една година) експозиция на Caelyx pegylated liposomal или тези, получаващи кумулативна Caelyx pegylated liposomal доза над 720 mg/m². Случаи на вторичен рак на устната кухина са диагностицирани както по време на лечението с Caelyx pegylated liposomal, така и до 6 години след последната доза. Пациентите трябва да се преглеждат на редовни интервали за наличие на язви в устната кухина или някакъв орален дискомфорт, който може да е показателен за вторичен рак на устната кухина.

Реакции, свързани с инфузията

Сериозни и понякога животозастрашаващи инфузионни реакции, които се характеризират с алергични или анафилактични реакции, със симптоми, включително астма, зачервяване, уртикариален обрив, болка в гърдите, треска, хипертония, тахикардия, сърбеж, изпотяване, задух, лице оток, втрисане, болки в гърба, стягане в гърдите и гърлото и/или хипотония могат да се появят в рамките на минути след започване на инфузията на Caelyx pegylated liposomal. Много рядко са наблюдавани и гърчове във връзка с инфузионни реакции. Временното спиране на инфузията обикновено отстранява тези симптоми без допълнителна терапия. Въпреки това, лекарствата за лечение на тези симптоми (напр. антихистамини, кортикостероиди, адреналин и антиконвулсанти), както и оборудване за спешна помощ трябва да са налични за незабавна употреба. При повечето пациенти лечението може да бъде възобновено след отзвучаване на всички симптоми, без рецидив. Инфузионните реакции рядко се повтарят след първия цикъл на лечение. За да се сведе до минимум рискът от инфузионни реакции, първоначалната доза трябва да се прилага със скорост не по-голяма от 1 mg/минута (вж. точка 4.2).

Синдром на палмарна плантарна еритродизестезия (PPE)

PPE се характеризира с болезнени, зачервяващи се на макулата кожни изригвания. При пациенти, които изпитват това събитие, обикновено се наблюдава след два или три цикъла на лечение. Подобрието обикновено настъпва след 1-2 седмици, а в някои случаи може да отнеме до 4 седмици или повече за пълно разрешаване. Пиридоксин в доза от 50-150 mg на ден и кортикостероиди са използвани за профилактика и лечение на PPE, но тези терапии не са оценени във фаза III проучвания. Други стратегии за предотвратяване и лечение на ЛПС включват поддържане на ръцете и краката хладни, като ги излагате на хладна вода (накисване, вана или плуване), избягване на прекомерна топлина/гореща вода и поддържането им неограничено (без чорапи, ръкавици или тесни обувки монтаж). ЛПС изглежда са свързани предимно със схемата на дозиране и могат да бъдат намалени чрез удължаване на интервала на дозиране с 1-2 седмици (вж. точка 4.2). Тази реакция обаче може да бъде тежка и инвалидизираща при някои пациенти и може да наложи прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Екстравазация

Въпреки че локална некроза след екстравазация се съобщава много рядко, Caelyx pegylated liposomal се счита за дразнител. Проучванията при животни показват, че прилагането на доксорубицин хидрохлорид като липозомна формулировка намалява потенциала за екстравазационно увреждане. Ако се появят някакви признаци или симптоми на екстравазация (напр. ужилване, еритема) прекратете

инфузията незабавно и рестартирайте в друга вена. Прилагането на лед върху мястото на екстравазация за приблизително 30 минути може да бъде полезно за облекчаване на локалната реакция. Caelyx pegylated liposomal не трябва да се прилага интрамускулно или подкожен път.

Пациенти с диабет

Моля, имайте предвид, че всеки флакон Caelyx pegylated liposomal съдържа захароза и дозата се прилага в 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза и по същество е „без натрий“.

За често срещани нежелани реакции, които изискват промяна на дозата или прекратяване, вижте точка 4.8.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействието на лекарствени продукти с Caelyx pegylated liposomal, въпреки че са проведени комбинирани проучвания фаза II с конвенционални химиотерапевтични средства при пациенти с гинекологични злокачествени заболявания. Бъдете внимателни при едновременната употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че взаимодействат със стандартния доксорубицин хидрохлорид. Caelyx pegylated liposomal, подобно на други препарати на доксорубицин хидрохлорид, може да потенцира токсичността на други противоракови терапии. По време на клинични изпитвания при пациенти със солидни тумори (включително рак на гърдата и яйчниците), които са получавали едновременно циклофосфамид или таксани, не са отбелязани нови адитивни токсичности. При пациенти със СПИН, Съобщава се за обостряне на индуцирания от циклофосфамид хеморагичен цистит и засилване на хепатотоксичността на 6-меркаптопурин при стандартен доксорубицин хидрохлорид. Трябва да се внимава, когато се дават други цитотоксични средства, особено миелотоксични, по едно и също време.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Предполага се, че доксорубицин хидрохлорид причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Поради това Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват бременност, докато те или техният партньор от мъжки пол получават Caelyx pegylated liposomal и през шестте месеца след прекратяване на лечението с Caelyx pegylated liposomal (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали Caelyx pegylated liposomal се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти, включително антрациклини, се екскретират в кърмата и поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачета, следователно майките трябва да спрат кърменето, преди да започнат лечение с пегилиран липозом с Caelyx. Здравните експерти препоръчват заразените с ХИВ жени да не кърмят бебетата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на ХИВ.

Плодовитост

Ефектът на доксорубицин хидрохлорид върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Caelyx pegylated liposomal не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, в досегашните клинични проучвания замайването и сомнолентността са били свързани рядко (< 5%) с приложението на Caelyx pegylated liposomal. Пациентите, които страдат от тези ефекти, трябва да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са неутропения, гадене, левкопения, анемия и умора.

Тежките нежелани реакции (нежелани реакции степен 3/4, възникващи при $\geq 2\%$ от пациентите) са неутропения, PPE, левкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, стоматит, умора, диария, повръщане, гадене, пневмония, диспепсия. По-рядко съобщаваните тежки нежелани реакции включват пневмония на *Pneumocystis jirovecii*, коремна болка, цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит, астения, спиране на сърцето, сърдечна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност, белодробна емболия, тромбовенозна реакция, тромбовенозна реакция, нетромбогенна тромбоза, тромбовенозна тромбоза и синдром на Стивънс-Джонсън.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 5 обобщава нежеланите лекарствени реакции, възникнали при пациенти, получаващи Caelyx pegylated liposomal при 4 231 пациенти за лечение на рак на гърдата, рак на яйчниците, множествен миелом и свързан със СПИН KS. Постмаркетинговите нежелани реакции също са включени, както е посочено от „б“. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и неизвестни (честотата не може да бъде оценена от наличните данни). В рамките на всяка група по честота, където е уместно, нежеланите реакции са представени в низходящ ред на сериозността.

Таблица 5: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с Caelyx pegylated liposomal		
Системен органен клас	Честота на всички степени	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инвазии	често срещани	Сепсис
		Пневмония
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> пневмония
		Цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит
		Инфекция с комплекс <i>Mycobacterium avium</i>
		Кандидоза
		Херпес
		Инфекция на пикочните пътища
		Инфекция
		Инфекция на горните дихателни пътища
		Орална кандидоза
		фоликулит
		Фарингит
Назофарингит		
Нечести	Нечести	Херпес симплекс
		Гъбична инфекция
Рядко	Рядко	Опортюнистична инфекция (вкл <i>Аспергил</i> , <i>Хистоплазма</i> , <i>Isospora</i> , <i>легионела</i> , <i>Микроспориდიум</i> , <i>салмонела</i> , <i>стафилокок</i> , <i>токсоплазма</i> , <i>туберкулоза</i>) ^a
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неуточнени (включително кисти и полипи)	Не се знае	Остра миелоидна левкемия ^b
		Миелодиспластичен синдром ^b

		Неоплазма на устната кухина	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много често	левкопения	
		Неутропения	
		Лимфопения	
		Анемия (включително хипохромна)	
	често срещани	Тромбоцитопения	
		Фебрилна неутропения	
Нечести	Панцитопения		
	Тромбоцитоза		
Рядко	Отказ на костния мозък		
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност	
		Анафилактична реакция	
	Рядко	Анафилактоидна реакция	
Нарушения на метаболизма и храненето	Много често	Намален апетит	
		кахексия	
	често срещани	Дехидратация	
		Хипокалиемия	
		Хипонатриемия	
		Хипокалциемия	
		Нечести	Хиперкалиемия
		Хипомагнезиемия	
Психични разстройства	често срещани	Състояние на обърканост	
		тревожност	
		депресия	
		Безсъние	
		Периферна невропатия	
Нарушения на нервната система	често срещани	Периферна сензорна невропатия	
		невралгия	
		Парестезия	
		Хипоестезия	
		дисгеузия	
		главоболие	
		летаргия	
		Световъртеж	

	Нечести	Полиневропатия
		Конвулсия
		синкоп
		Дизестезия
		Сомнолентност
Нарушения на очите	често срещани	Конюнктивит
	Нечести	Зрението е замъглено
		Сълзенето се увеличава
Рядко	ретинит	
Сърдечни нарушения	често срещани	тахикардия
		Нечести
	Рядко	Сърдечен арест
		Сърдечна недостатъчност
		Застойна сърдечна недостатъчност
		Кардиомиопатия
		Кардиотоксичност
		Вентрикуларна аритмия
		Разклонителен блок вджасно
		Нарушение на проводимостта
Атриовентрикуларен блок		
Цианоза		
Съдови нарушения	често срещани	Хипертония
		Хипотония
		Зачервяване
	Нечести	Белодробна емболия
		Некроза на мястото на инфузия (включително некроза на меките тъкани и некроза на кожата)
		флебит
		Ортостатична хипотония
	Рядко	Тромбофлебит
		Венозна тромбоза
		Вазодилатация
Дихателни, гръдни и	често срещани	ДИСПНЕЯ

медиастинални нарушения		Диспнея при натоварване
		Епистаксис
		кашлица
	Нечести	астма
		Дискомфорт в гърдите
	Рядко	Стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	Много често	Стоматит
		гадене
		Повръщане
		диария
		запек
	често срещани	гастрит
		Афтозен стоматит
		Устна язва
		диспепсия
		Дисфагия
		Езофагит
		Болка в корема
		Болка в горната част на корема
		Болка в устата
		Суха уста
	Нечести	Метеоризъм
		Гингивит
	Рядко	ГЛОСИТ
		Разязвяване на устните
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много често	Синдром на палмарна плантарна еритродизестезия
		Обрив (включително еритематозен, макуло-папулозен и папулозен)
		алопеция
	често срещани	Ексфолиране на кожата
		Блистер
		Суха кожа
		еритема

		Сърбеж
		Хиперхидроза
		Хиперпигментация на кожата
	Нечести	дерматит
		Ексфолиативен дерматит
		Акне
		Кожна язва
		Алергичен дерматит
		уртикария
		Оцветяване на кожата
		Петехии
		Нарушение на пигментацията
		Нарушение на ноктите
	Рядко	Токсична епидермална некролиза
		Мултиформна еритема
		Булозен дерматит
		Лихеноидна кератоза
	Не се знае	Синдром на Стивънс-Джонсън
Нарушения на опорно-двигателния апарат и съединителната тъкан	Много често	Мускулно-скелетна болка (включително мускулно-скелетна болка в гърдите, болка в гърба, болка в крайниците)
	често срещани	Мускулни спазми
		миалгия
		Артралгия
		Болка в костите
	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	често срещани	дизурия
Репродуктивни нарушения	Нечести	Болка в гърдите
	Рядко	Вагинална инфекция
		Скротална еритема
Общи нарушения и условия на мястото на приложение	Много често	Пирексия
		умора
	често срещани	Реакция, свързана с инфузията
		Болка
		Болка в гърдите

		Грипоподобно заболяване
		тръпки
		Възпаление на лигавицата
		астения
		неразположение
		оток
		Периферен оток
	Нечести	Екстравазация на административния сайт
		Реакция на мястото на инжектиране
		Оток на лицето
		Хипертермия
	Рядко	Нарушение на лигавиците
Разследвания	често срещани	Теглото намаля
	Нечести	Фракцията на изтласкване е намалена
	Рядко	Отклонения в чернодробните функционални тестове (включително повишен билирубин в кръвта, повишена аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза увеличен)
		Креатининът в кръвта се повишава
Нараняване, отравяне и процедурни усложнения	Нечести	Феномен на припомняне на радиацията

аВиж Описание на избрани нежелани реакции

бПостмаркетингова нежелана реакция

Описание на избрани нежелани реакции

Палмарна плантарна еритродизестезия

Най-честият нежелан ефект, съобщен при клинични проучвания на гърдата/яйчниците, е палмарно-плантарна еритродизестезия (PPE). Общата съобщена честота на ЛПС е 41,3% и 51,1% съответно в клиничните проучвания на яйчниците и гърдите. Тези ефекти са предимно леки, като тежки (степен 3) случаи са съобщени при 16,3% и 19,6% от пациентите. Съобщената честота на животозастрашаващи (степен 4) случаи е била < 1%. ЛПС рядко водят до окончателно прекратяване на лечението (1,9% и 10,8%). PPE се съобщава при 16% от пациентите с множествен миелом, лекувани с комбинирана терапия с Caelyx pegylated liposomal плюс бортезомиб. ЛПС от степен 3 се съобщава при 5% от пациентите. Не са докладвани ЛПС от степен 4. Процентът на ЛПС е значително по-нисък в популацията със СПИН-KS (1,3% всички класове, 0,4% ЛПС от 3 степен, без ЛПС от степен 4). Вижте раздел 4.4.

Опортюнистични инфекции

Нежелани реакции от страна на дихателната система често се появяват при клинични проучвания на Caelyx pegylated liposomal и могат да бъдат свързани с опортюнистични инфекции (ОИ) в популацията със СПИН. Опортюнистични инфекции се наблюдават при пациенти с KS след приложение на Caelyx pegylated liposomal и често се наблюдават при пациенти с HIV индуцирана

имунодефицит. Най-често наблюдаваните ОI в клиничните проучвания са били кандидоза, цитомегаловирус, херпес симплекс, пневмония *Pneumocystis jirovecii* и комплекс от микобактерия *avium*.

Сърдечна токсичност

Повишена честота на застойна сърдечна недостатъчност се свързва с терапия с доксорубин при кумулативни дози през целия живот > 450 mg/m² или при по-ниски дози за пациенти със сърдечни рискови фактори. Ендомиокардни биопсии на девет от десет пациенти със СПИН-KS, получаващи кумулативни дози Caelyx pegylated liposomal, по-големи от 460 mg/m² не показват данни за антрациклин-индуцирана кардиомиопатия. Препоръчителната доза Caelyx pegylated liposomal за пациенти със СПИН-KS е 20 mg/m² на всеки две до три седмици. Кумулативната доза, при която кардиотоксичността би станала проблем за тези пациенти със СПИН-KS (> 400 mg/m²) ще изисква повече от 20 курса на терапия с пегилирана липозомна Caelyx за период от 40 до 60 седмици.

В допълнение, ендомиокардни биопсии са извършени при 8 пациенти със солиден тумор с кумулативни дози на антрациклин от 509 mg/m²–1680 mg/m². Диапазонът на оценките за кардиотоксичност на Billingham е степен 0-1,5. Тези оценки са в съответствие с липса или лека сърдечна токсичност.

В основното изпитване фаза III срещу доксорубин, 58/509 (11,4%) рандомизирани субекти (10 лекувани с Caelyx pegylated liposomal в доза от 50 mg/m² на всеки 4 седмици срещу 48 лекувани с доксорубин в доза от 60 mg/m² на всеки 3 седмици) отговарят на определените от протокола критерии за сърдечна токсичност по време на лечение и/или проследяване. Сърдечната токсичност се дефинира като намаление с 20 точки или повече от изходното ниво, ако LVEF в покой остава в нормалните граници или намаление с 10 точки или повече, ако LVEF стане аномален (под долната граница на нормата). Нито един от 10-те пегилирани липозомни субекта на Caelyx, които са имали сърдечна токсичност според критериите за LVEF, не е развил признаци и симптоми на CHF. Обратно, 10 от 48 субекта на доксорубин, които са имали сърдечна токсичност според критериите за LVEF, също развиват признаци и симптоми на CHF.

При пациенти със солидни тумори, включително подгрупа пациенти с рак на гърдата и яйчиците, лекувани в доза от 50 mg/m²/цикъл с кумулативни дози на антрациклин през целия живот до 1,532 mg/m², честотата на клинично значима сърдечна дисфункция е ниска. От 418 пациенти, лекувани с Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/цикъл и имащи изходно измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF) и поне едно последващо измерване, оценено чрез MUGA сканиране, 88 пациенти са имали кумулативна доза на антрациклин > 400 mg/m², ниво на експозиция, свързано с повишен риск от сърдечно-съдова токсичност при конвенционален доксорубин. Само 13 от тези 88 пациенти (15%) са имали поне една клинично значима промяна в LVEF, дефинирана като стойност на LVEF под 45% или намаление с най-малко 20 точки спрямо изходното ниво. Освен това, само 1 пациент (кумулятивна доза на антрациклин от 944 mg/m²), преустановява изпитваното лечение поради клинични симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Феномен на припомняне на радиация

Припомнянето на кожна реакция, дължаща се на предишна лъчетерапия, се е случвало рядко при приложение на Caelyx пегилиран липозомен.

Докладване на предполагаеми нежелани реакции

Съобщаването за предполагаеми нежелани реакции след разрешаване на лекарствения продукт е важно. Позволява непрекъснат мониторинг на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От здравните специалисти се изисква да съобщават за всякакви предполагаеми нежелани реакции чрез уебсайта на схемата за жълта карта: www.mhra.gov.uk/yellowcard или да потърсят MHRA Yellow Card в Google Play или Apple App Store.

4.9 Предозиране

Острото предозиране с доксорубин хидрохлорид влошава токсичните ефекти на мукозит, левкопения и тромбоцитопения. Лечението на остро предозиране на пациенти с тежка миелосупресия се състои от хоспитализация, антибиотици, трансфузии на тромбоцити и гранулоцити и симптоматично лечение на мукозит.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитотоксични средства (антрациклини и сродни вещества), АТС код: L01DB01.

Механизъм на действие

Активната съставка на Caelyx pegylated liposomal е доксорубин хидрохлорид, цитотоксичен антрациклинов антибиотик, получен от *Streptomyces peucetius* var. *Czeizii*. Точният механизъм на противотуморната активност на доксорубин не е известен. Обикновено се смята, че инхибирането на синтеза на ДНК, РНК и протеини е отговорно за по-голямата част от цитотоксичните ефекти. Това вероятно е резултат от интеркалиране на антрациклин между съседни базови двойки на двойната спирала на ДНК, като по този начин се предотвратява тяхното развиване за репликация.

Клинична ефикасност и безопасност

Фаза III рандомизирано проучване на Caelyx pegylated liposomal срещу doxorubicin при пациенти с метастатичен рак на гърдата е завършено при 509 пациенти. Посочената от протокола цел за демонстриране на неизгодност между Caelyx pegylated liposomal и doxorubicin е изпълнена, коефициентът на опасност (HR) за преживяемост без прогресия (PFS) е 1,00 (95% CI за HR=0,82-1,22). Лечението HR за PFS, когато се коригира за прогностични променливи, е в съответствие с PFS за ИТТ популацията.

Първичният анализ на сърдечна токсичност показва, че рискът от развитие на сърдечно събитие като функция на кумулативната доза на антрациклин е значително по-нисък при Caelyx pegylated liposomal, отколкото при доксорубин (HR=3,16, $p < 0,001$). При кумулативни дози по-големи от 450 mg/m² не е имало сърдечни събития с пегилиран липозомен Caelyx.

Фаза III сравнително проучване на Caelyx пегилиран липозомен спрямо топотекан при пациенти с епителен рак на яйчниците след неуспех на химиотерапия на базата на платина от първа линия е завършено при 474 пациенти. Имаше полза в общата преживяемост (OS) за пациенти, лекувани с пегилиран липозомен Caelyx, спрямо пациенти, лекувани с топотекан, както е показано от коефициент на опасност (HR) от 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Степента на преживяемост на 1, 2 и 3 години е съответно 56,3%, 34,7% и 20,2% при Caelyx pegylated liposomal, в сравнение с 54,0%, 23,6% и 13,2% при топотекан.

За подгрупата пациенти с чувствително към платина заболяване разликата е по-голяма: HR от 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Степента на преживяемост на 1, 2 и 3 години е съответно 74,1%, 51,2% и 28,4% при Caelyx pegylated liposomal, в сравнение с 66,2%, 31,0% и 17,5% при топотекан.

Лечението е сходно в подгрупата пациенти с рефрактерно на платина заболяване: HR от 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Процентът на преживяемост на 1, 2 и 3 години е съответно 41,5%, 21,1% и 13,8% при Caelyx pegylated liposomal, в сравнение с 43,2%, 17,2% и 9,5% при топотекан.

Рандомизирано, паралелно групово, отворено, многоцентрово проучване фаза III, сравняващо безопасността и ефикасността на комбинираната терапия с Caelyx pegylated liposomal плюс бортезомиб с монотерапия с бортезомиб при пациенти с множествен миелом, които са получили поне 1 предишна терапия и които не са прогресирали докато получаващи терапия, базирана на антрациклин, е проведена при 646 пациенти. Имаше значително подобрене в първичната крайна точка от времето до прогресия (ТТР) при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с Caelyx pegylated liposomal плюс бортезомиб в сравнение с пациенти, лекувани с монотерапия с бортезомиб, както е показано от намаляване на риска (RR) от 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$, на база 407 ТТР събития. Средният ТТР е 6,9 месеца за пациентите на монотерапия с бортезомиб в сравнение с 8,9 месеца за пациенти на комбинирана терапия с пегилиран липозом и бортезомиб Caelyx. Протоколно дефиниран междинен анализ (базиран на 249 ТТР събития) предизвика ранно прекратяване на проучването за ефикасност. Този междинен анализ показва намаление на риска от ТТР с 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Средният ТТР е бил 6,5 месеца за пациентите на монотерапия с бортезомиб в сравнение с 9,3 месеца за пациентите на комбинирана терапия с Caelyx пегилиран липозомен плюс бортезомиб. Тези резултати, макар и да не са зрели, съставляват окончателния анализ, определен от протокола. Окончателният анализ на общата преживяемост (OS), извършен след средно проследяване от 8,6 години, не показва значителна разлика в OS между двете терапевтични рамена. Средната OS е 30,8 месеца (95% CI: 25,2-36,5 месеца) за пациентите на монотерапия с бортезомиб и 33,0 месеца (95% CI: 28,9-37).

5.2 Фармакокинетични свойства

Caelyx pegylated liposomal е дълго циркулираща пегилиран липозомен състав на доксорубин хидрохлорид. Пегилираните липозоми съдържат повърхностно присадени сегменти от хидрофилния полимер метоксиполиетилен гликол (MPEG). Тези линейни MPEG групи се простират от липозомната повърхност, създавайки защитно покритие, което намалява взаимодействията между липидната двуслойна мембрана и плазмените компоненти. Това позволява на пегилираните липозомни липозоми на Caelyx да циркулират за продължителни периоди в кръвния поток. Пегилираните липозоми са достатъчно малки (среден диаметър приблизително 100 nm), за да преминат непокътнати (екстравазат) през дефектни кръвоносни съдове, доставящи тумори. Доказателство за проникване на пегилирани липозоми от кръвоносните съдове и тяхното навлизане и натрупване в тумори се наблюдава при мишки с тумори на карцином на дебелото черво C-26 и при трансгенни мишки с KS-подобни лезии. Пегилираните липозоми също имат липидна матрица с ниска пропускливост и вътрешна водна буферна система, които се комбинират, за да поддържат доксорубин хидрохлорид капсулиран по време на престоя на липозомите в циркулация.

Плазмената фармакокинетика на Caelyx pegylated liposomal при хора се различава значително от описаната в литературата за стандартни препарати на доксорубин хидрохлорид. При по-ниски дози (10 mg/m²-20 mg/m²) Caelyx пегилиран липозомен показва линейна фармакокинетика. В рамките на дозовия диапазон от 10 mg/m²-60 mg/m² Caelyx пегилиран липозомен показва нелинейна фармакокинетика. Стандартният доксорубин хидрохлорид показва обширно разпределение в тъканите (обем на разпределение: 700 до 1100 l/m²) и бърз елиминационен клирънс (24 до 73 l/h/m²). За разлика от това, фармакокинетиката

профилът на Caelyx pegylated liposomal показва, че Caelyx pegylated liposomal е ограничен предимно до обема на съдовата течност и че клирънсът на доксорубицин от кръвта зависи от липозомния носител. Доксорубицин става достъпен след екстравазиране на липозомите и навлизане в тъканното отделение.

При еквивалентни дози плазмената концентрация и стойностите на AUC на Caelyx pegylated liposomal, които представляват предимно пегилиран липозомен доксорубицин хидрохлорид (съдържащ 90% до 95% от измерения доксорубицин) са значително по-високи от тези, постигнати със стандартните препарати на доксорубицин хидрохлорид.

Caelyx pegylated liposomal не трябва да се използва взаимозаменяемо с други формулировки на доксорубицин хидрохлорид.

Популационна фармакокинетика

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal е оценена при 120 пациенти от 10 различни клинични проучвания, използвайки популационния фармакокинетичен подход. Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal в дозов диапазон от 10 mg/m² до 60 mg/m² беше най-добре описан от нелинеен модел с две отделения с вход от нулев ред и елиминиране на Михаелис-Ментен. Средният присъщ клирънс на Caelyx pegylated liposomal е 0,030 l/h/m² (диапазон от 0,008 до 0,152 l/h/m²) и средният централен обем на разпределение е 1,93 l/m² (диапазон 0,96-3,85 l/m²), приближаващ обема на плазмата. Привидният полуживот варира от 24-231 часа, със средно 73,9 часа.

Пациенти с рак на гърдата

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal, определена при 18 пациенти с карцином на гърдата, е подобна на фармакокинетиката, определена при по-голямата популация от 120 пациенти с различни видове рак. Средният вътрешен клирънс е 0,016 l/h/m² (диапазон 0,008-0,027 l/h/m²), средният централен обем на разпределение е 1,46 l/m² (диапазон 1,10-1,64 l/m²). Средният привиден полуживот е 71,5 часа (диапазон 45,2-98,5 часа).

Пациенти с рак на яйчниците

Фармакокинетиката на Caelyx pegylated liposomal, определена при 11 пациенти с карцином на яйчниците, е подобна на фармакокинетиката, определена при по-голямата популация от 120 пациенти с различни видове рак. Средният вътрешен клирънс е 0,021 l/h/m² (диапазон 0,009-0,041 l/h/m²), средният централен обем на разпределение е 1,95 l/m² (диапазон 1,67-2,40 l/m²). Средният привиден полуживот е 75,0 часа (диапазон 36,1-125 часа).

Пациенти с КС, свързани със СПИН

Плазмената фармакокинетика на Caelyx pegylated liposomal е оценена при 23 пациенти с КС, които са получавали единични дози от 20 mg/m² прилага се чрез 30-минутна инфузия. Фармакокинетичните параметри на Caelyx пегилиран липозомен (предимно представляващ пегилиран липозомен доксорубицин хидрохлорид и ниски нива на некапсулиран доксорубицин хидрохлорид), наблюдавани след 20 mg/m² дозите са представени в Таблица 6.

Таблица 6. Фармакокинетични параметри при пациенти със СПИН-КС, лекувани с пегилиран липозом с Caelyx	
	Означава ± стандартна грешка
Параметър	20 mg/m ² (n=23)
Максимална плазмена концентрация* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Плазменият клирънс (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Обем на разпределение (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ полуживот (часове)	5,2 ± 1,4
λ ₂ полуживот (часове)	55,0 ± 4,8
* Измерено в края на 30-минутна инфузия	

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с многократни дози, проведени при животни, профилът на токсичност на Caelyx pegylated liposomal изглежда много подобен на този, докладван при хора, които получават продължителни инфузии на стандартен доксорубицин хидрохлорид. При Caelyx pegylated liposomal, капсулирането на доксорубицин хидрохлорид в пегилирани липозоми води до тези ефекти с различна сила, както следва.

Кардиотоксичност

Проучвания при зайци показват, че кардиотоксичността на Caelyx pegylated liposomal е намалена в сравнение с конвенционалните препарати на доксорубицин хидрохлорид.

Дермална токсичност

В проучвания, проведени след многократно приложение на Caelyx pegylated liposomal на плъхове и кучета, са наблюдавани сериозни дермални възпаления и образувания на язви при клинично значими дози. В проучването при кучета, появата и тежестта на тези лезии са намалени чрез понижаване на дозата или удължаване на интервалите между дозите. Подобни дермални лезии, които са описани като палмарно-плантарна еритродизестезия, са наблюдавани и при пациенти след продължителна интравенозна инфузия (вж. точка 4.8).

Анафилактоиден отговор

По време на токсикологичните проучвания при многократни дози при кучета, след прилагане на пегилирани липозоми (плацебо) се наблюдава остър отговор, характеризиращ се с хипотония, бледи лигавици, слюноотделяне, повръщане и периоди на хиперактивност, последвани от хипоактивност и летаргия. Подобен, но по-малко тежък отговор е отбелязан и при кучета, лекувани с Caelyx пегилиран липозомален и стандартен доксорубицин.

Хипотензивният отговор е намален по големина чрез предварително лечение с антихистамини. Отговорът обаче не е животозастрашаващ и кучетата се възстановяват бързо след прекратяване на лечението.

Локална токсичност

Проучванията за подкожна поносимост показват, че Caelyx pegylated liposomal, за разлика от стандартния доксорубицин хидрохлорид, причинява по-леко локално дразнене или увреждане на тъканта след възможна екстравазация.

Мутагенност и канцерогенност

Въпреки че не са провеждани проучвания с Caelyx pegylated liposomal, доксорубицин хидрохлорид, фармакологично активната съставка на Caelyx pegylated liposomal, е мутагенен и канцерогенен. Пегилираните плацебо липозоми не са нито мутагенни, нито генотоксични.

Репродуктивна токсичност

Caelyx pegylated liposomal води до лека до умерена атрофия на яйчниците и тестисите при мишки след единична доза от 36 mg/kg. Намалено тегло на тестисите и хипоспермия са налице при плъхове след многократни дози $\geq 0,25$ mg/kg/ден и дифузна дегенерация на семенните тубули и значително намаляване на сперматогенезата са наблюдавани при кучета след повторни дози от 1 mg/kg/ден (вж. точка 4.6).

Нефротоксичност

Проучване показва, че Caelyx pegylated liposomal при единична интравенозна доза над два пъти по-висока от клиничната доза предизвиква бъбречна токсичност при маймуни. Бъбречна токсичност е наблюдавана при дори по-ниски единични дози доксорубицин HC1 при плъхове и зайци. Тъй като оценката на постмаркетинговата база данни за безопасност за Caelyx pegylated liposomal при пациенти не предполага значителна нефротоксичност на Caelyx pegylated liposomal, тези констатации при маймуни може да нямат отношение към оценката на риска за пациента.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

α -[2-[1,2-дистеароил-*sn*-глицеро(3)фосфоокси]етилкарбамоил]- ω -метокисполи(оксиетилен)-40 натриева сол (MPEG-DSPE)

напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин (HSPC)

холестерол

амониев сулфат

захароза

хистидин

вода за инжекции

солна киселина (за регулиране на pH)

натриев хидроксид (за регулиране на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

20 месеца.

След разреждане:

- Доказана е химическа и физическа стабилност при употреба за 24 часа при 2°C до 8°C.

- От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C.

- Частично използвани флакони трябва да се изхвърлят.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Не замразявайте.

За условията на съхранение на разрежения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Естество и съдържание на контейнера

Стъклени флакони тип I, всеки със силиконизирана сива бромобутилова запушалка и алуминиево уплътнение, с достатъчен обем от 10 ml (20 mg) или 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal се доставя като единична опаковка или опаковки от десет флакона.

Не всички размери на опаковките могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга работа

Не използвайте материал, който показва следи от валежи или други прахови частици.

Трябва да се внимава при работа с пегилирана липозомна дисперсия на Caelyx. Използването на ръкавици е задължително. Ако Caelyx pegylated liposomal влезе в контакт с кожата или лигавицата, измийте незабавно и обилно със сапун и вода. Caelyx pegylated liposomal трябва да се манипулира и изхвърля по начин, съвместим с този на други противоракови лекарствени продукти в съответствие с местните изисквания.

Определете дозата на Caelyx pegylated liposomal, която ще бъде приложена (въз основа на препоръчителната доза и телесната повърхност на пациента). Вземете подходящия обем Caelyx pegylated liposomal в стерилна спринцовка. Асептичната техника трябва да се спазва стриктно, тъй като в Caelyx pegylated liposomal не присъства консервант или бактериостатичен агент. Подходящата доза Caelyx pegylated liposomal трябва да се разрежи в 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия преди приложение. За дози < 90 mg, разрежете Caelyx pegylated liposomal в 250 ml, а за дози ≥ 90 mg, разрежете Caelyx pegylated liposomal в 500 ml. Това може да се влива в продължение на 60 или 90 минути, както е описано подробно в 4.2.

Използването на какъвто и да е разреждател, различен от 5% (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия, или наличието на какъвто и да е бактериостатичен агент, като бензилов алкохол, може да причини утаяване на Caelyx pegylated liposomal.

Препоръчва се пегилираната липозомна инфузионна линия на Caelyx да бъде свързана през страничния порт на интравенозна инфузия на 5% (50 mg/ml) глюкоза. Инфузията може да се приложи през периферна вена. Не използвайте с вградени филтри.

7. Титуляр на разрешение за употреба

Baxter Healthcare Limited

Какстън Уей

Тетфорд

Норфолк

IP24 3SE

Великобритания

8. Номер(а) на разрешение за употреба

PLGB 00116/0255

9. Дата на първото разрешение/подновяване на разрешението

Дата на първото разрешение: 21 юни 1996 г

Дата на последното подновяване: 19 май 2006 г

10. Дата на преработка на текста

09 август 2021 г

- [Докладвайте страничен ефект \(/emc/report-an-adverse-event\)](#)
- [Свързани лекарства](#)
 - [Същите активни съставки \(/emc/search?q=%22doxorubicin%20hydrochloride%22\)](#)
 - [Същата компания \(/emc/company/65\)](#)
- [Отметка](#)



електронна поща

Последна актуализация на emc: 27 септември 2021 г

- [Преглед на промените](#)
- [Печат \(/emc/product/12931/smcp/print\)](#)

Данни за връзка с компанията

Бакстър Хелкеър ООД

Адрес

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

Факс

+ 44 (0)1635 206071

Имейл за медицинска информация

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

Директна линия за медицинска информация

+ 44 (0)1635 206345

Факс с медицинска информация

+ 44 (0)1635 206071

[Свържете се с нас \(/emc/contact-us\)](/emc/contact-us)

[Връзки \(/emc/links\)](/emc/links)

[Достъпност \(/emc/accessibility\)](/emc/accessibility)

[Правна политика и политика за поверителност \(/emc/privacy-policy-and-legal\)](/emc/privacy-policy-and-legal)

[Настройки за бисквитки](#)

[Речник \(/emc/glossary\)](/emc/glossary) [Карта](#)

[на сайта \(/emc/site-map\)](/emc/site-map)



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