

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|--|--------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № 4540/10.06.07 | |
| 639/27.05.03 | <i>Мичев</i> |

1. Име на лекарствения продукт

CAELYX® 2 mg/ml concentrate for solution for infusion
КАЕЛИКС 2 mg/ml концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор

2. Количествен и качествен състав

CAELYX съдържа 2 mg/ml doxorubicin hydrochloride в пегилирана липозомна форма. Caelyx (продукт с липозоми) представлява doxorubicin hydrochloride, капсулиран в липозоми със свързан с повърхността им метоксиполиетилен гликол (МРЕГ). Този процес е известен като пегилиране и предотвратява откриването на липозомите от мононуклеарната фагоцитна система (МФС), което води до увеличаване на тяхното време на циркулация в кръвта.

Помощни вещества, Вж. 6.1.

3. Лекарствена форма

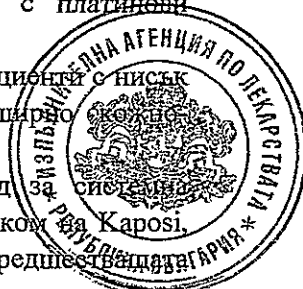
Концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор.
Суспensionията е стерилна, прозрачна, оцветена в червено.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Caelyx е показан за

- Като монотерапия при пациенти с метастазирал рак на гърдата, където съществува увеличен риск от кардиотоксичност;
- Лечение на рак на яйчниците в напреднал стадий при жени, които не са се повлияли от първоначална химиотерапия (от първи ред) с платинови препарати.
- Лечение на свързания със СПИН сарком на Kaposi (KS) при пациенти с нисък брой CD4-лимфоцити (<200 CD4-лимфоцити/mm³) и обширно кожно, лигавично или висцерално разпространение на болестта.
Caelyx може да се използва като лекарство от първи ред за системна химиотерапия или от втори ред - при болни със СПИН и сарком на Kaposi, при които е налице прогресиране на заболяването с предшествваща



комбинирана системна химиотерапия, включваща поне два от следните агенти: алкалоид на *vinca rosea*, блеомицин и доксорубицин (или друг антрациклин), както и при пациенти показали непоносимост към тази терапия.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Caelyx трябва да се прилага само под строгото наблюдение на специалист онколог, с опит в приложението на цитотоксични продукти.

Caelyx притежава уникални фармакокинетични свойства, което не позволява да се заменя или използва едновременно с други форми doxorubicin hydrochloride.

Рак на гърдата / Рак на яйчниците

Caelyx се прилага интравенозно в доза 50 mg/m^2 веднъж на всеки четири седмици до задържане на хода на заболяването или докато пациентката понася лечението.

За дози по-малки от 90 mg: разредете Caelyx в 250 ml 5%-ов (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за вливане.

За дози по-големи или равни на 90 mg: разредете Caelyx в 500 ml 5%-ов (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за вливане.

За да се ограничи риска от инфузионни реакции първоначалната доза се прилага със скорост 1 mg/min. Ако не се наблюдават инфузионни реакции, следващото вливане на Caelyx може да се приложи в продължение на 60 минути.

При пациенти, които получават инфузионна реакция, метода на вливане трябва да се промени както следва:

5% от общата доза трябва да се влива бавно през първите 15 минути. Ако поносимостта е добра и не се наблюдава инфузионна реакция, скоростта на инфузията може да се удвои през следващите 15 минути. Ако поносимостта е добра инфузията може да се приключи през следващия 1 час като общото време на вливане е 90 минути.

Свързан със СПИН сарком на Kaposi (KS)

Caelyx трябва да се прилага венозно в доза от 20 mg/m^2 на всеки две - три седмици. Необходимо е да се избягват интервалите, по-малки от 10 дни, тъй като при такъв начин на приложение не могат да бъдат изключени кумулиране на лекарството и увеличаване на токсичността. За постигане на терапевтичен ефект болните трябва да бъдат лекувани в продължение на 2 - 3 месеца. При необходимост лечението трябва да бъде продължено за поддържане на терапевтичния ефект.

Необходимата доза Caelyx се разтваря в 250 ml 5% инфузионен разтвор на глюкоза и се прилага чрез венозно вливане в продължение на 30 минути.

За всички пациенти

Ако при пациента се появят ранни белези или симптоми на инфузионни реакции (свързани с 4.8) незабавно прекратете вливането, дайте подходяща премедикация (антихистамини и/или кортикостероиди с бързо действие) и започнете вливането с по-ниска скорост.



Caelyx - Да не се инжектира струйно венозно и да не се прилага като неразреден разтвор. Препоръчва се инфузионният път, през който се влива Caelyx да бъде свързан чрез странично кранче със система с 5% глюкоза, за да се постигне допълнително разреждане и да се намали рискът от тромбозиране и преминаване в извънсъдовото пространство. Инфузията може да се направи през периферна вена. Да не се използват инфузионни филтри. Caelyx не трябва да се прилага мускулно или подкожно (Вж 6.6.).

За лечение на нежеланите ефекти като палмаро-плантарна еритродизестезия (ППЕ), стоматити или хематотоксичност, дозата може да бъде намалена или вливането пропуснато. Насоките за промяна в дозирането на Caelyx вследствие тези нежелани лекарствени реакции са представени в таблиците по-долу. Нарастването на токсичността в тези таблици се основава на Критериите за обща токсичност на Националния институт по рака (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI-CTC).

Таблиците за ППЕ (табл. 1) и стоматит (табл. 2) представят схемата за модификация на дозите следвана при клиничните проучвания върху лечението на рак на гърдата или рак на яйчниците (модификации на препоръчвания четириседмичен цикъл на лечение): ако тази токсичност се прояви при пациенти със сарком на Капоши вследствие СПИН (СПИН – СК), препоръчвания 2 до 3 седмичен цикъл може да се промени по подобен начин.

Таблицата за хематологична токсичност (табл. 3) представя схемата следвана за промяна на дозата в клиничните проучвания за лечение на пациенти само с рак гърдата или рак на яйчниците. Модифицирането на дозите при пациенти със СПИН – СК е представено в секция 4.8.

Насоки за модифициране на дозирането на Caelyx

| ПАЛМАРО-ПЛАНТАРНА ЕРИТРОДИЗЕСТЕЗИЯ | | | |
|--|---|--|---|
| Поредна седмица след първа доза Caelyx | | | |
| Степен на токсичност след първата доза Caelyx | Четвърта седмица | Петта седмица | Шеста седмица |
| 1 (лекарствена еритема, отичане или десквамация, които не пречат на ежедневните дейности) | Дайте отново същата доза, освен ако пациентът не е имал кожна токсичност от 3-та или 4-та степен, в този случай изчакайте още една седмица. | Дайте отново същата доза, освен ако пациентът не е имал кожна токсичност от 3-та или 4-та степен, в този случай изчакайте още една седмица | Намалете дозата с 25%; възобновете 4-седмичния интервал |
| 2 (еритема, десквамация или оток, които пречат, но не ограничават | изчакайте още една седмица. | изчакайте още една седмица. | Намалете дозата с 25%; възобновете 4-седмичния интервал |



| | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| нормалната активност; малки мехурчета или улцерации по-малки от 2см в диаметър) | | | |
| 3 (поява на мехури, улцерации или отоци, които пречат на ходенето или на обичайните ежедневни дейности; невъзможност да се носи обичайното облекло) | изчакайте още една седмица. | изчакайте още една седмица. | Прекратете лечението с Caelyx |
| 4 дифузен или локален процес, водещ до инфекциозни усложнения; приковаване към легло или болнично лечение) | изчакайте още една седмица. | изчакайте още една седмица. | Прекратете лечението с Caelyx |

| СТОМАТИТ | | | |
|--|---|---|--|
| Поредна седмица след първа доза Caelyx | | | |
| Степен на токсичност | Четвърта седмица | Пета седмица | Шеста седмица |
| 1 (болезнени язви, еритема или лека болезненост) | Дайте отново същата доза, освен ако пациентът не е имал стоматит от 3-та или 4-та степен, в този случай изчакайте още една седмица. | Дайте отново същата доза, освен ако пациентът не е имал стоматит от 3-та или 4-та степен, в този случай изчакайте още една седмица. | Намалете дозата с 25%; възобновете 4-седмичния интервал. Прекратете лечението по преценка на лекаря. |
| 2 (болезнена еритема, оток или язви, но може да се храни) | изчакайте още една седмица | изчакайте още една седмица | Намалете дозата с 25%; възобновете 4-седмичния интервал. Прекратете лечението по преценка на лекаря. |
| 3 (болезнена еритема, оток или язви, които обаче пречат на храненето) | изчакайте още една седмица | изчакайте още една седмица | Прекратете лечението с Caelyx |



| | | | | |
|---|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 4 | (налага се парентерално или ентерално хранене) | изчакайте още една седмица | изчакайте още една седмица | Прекратете лечението с Caelyx |
|---|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|

| ХЕМАТОЛОГИЧНА ТОКСИЧНОСТ – ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАК НА ЯЙЧНИЦИТЕ | | | |
|---|-----------------|-------------------|--|
| Степен | ANC | тромбоцити | Модифициране |
| 1 | 1 500 – 1 900 | 75 000 – 150 000 | Възобновете лечението без редукция на дозата |
| 2 | 1 000 – < 1 500 | 50 000 – < 75 000 | Изчакайте до покачването на ANC над 1 500 или на тромбоцитите над 75 000; възобновете лечението без намаляване на дозата |
| 3 | 500 – < 1 000 | 25 000 – < 50 000 | Изчакайте до покачването на ANC над 1 500 или на тромбоцитите над 75 000; възобновете лечението без намаляване на дозата |
| 4 | < 500 | < 25 000 | Изчакайте до покачването на ANC над 1 500 или на тромбоцитите над 75 000; намалете дозата с 25% или продължете с пълната доза с допълнително внасяне на цитокини |

Пациенти с нарушени чернодробни функции: фармакокинетиката на Caelyx, определена при малък брой пациенти с повишени нива на общия билирубин, не се различава от тази на пациентите с нормални нива на общия билирубин. До натрупване на повече опит, обаче, дозирането на Caelyx при пациенти с нарушени чернодробни функции трябва да се намали. Данните за това са базирани на опита от програма за клинично проучване при рак на яйчниците както следва: в началото на терапията, ако билирубина е между 1.2 – 3.0 mg/dl, първата доза се намалява с 25%; ако билирубина е >3.0 mg/dl първата доза се намалява с 50%. Ако пациентът понесе първата доза без увеличение на серумния билирубин или чернодробните ензими, дозата за втория цикъл може да се увеличи до следващото дозово ниво, напр. ако е намалена с 25% за първата доза, увеличете до пълната доза за цикъл 2; ако е намалена с 50% при първата доза, увеличете до 75% от първата доза при цикъл 2. При добра поносимост дозата може да бъде увеличена до пълния размер в следващите цикли. Caelyx може да се прилага при пациенти с чернодробни метастази с едновременно повишаване на билирубина и чернодробните ензими четирикратно надвишаващо горната граница на нормата. Преди лечението с Caelyx оценете чернодробната функция чрез конвенционалните клинични лабораторни тестове като ALT/AST, алкална фосфатаза и билирубин.



Пациенти с нарушена бъбречна функция

Тъй като доксорубицинът се метаболизира от черния дроб и се екскретира в жлъчката, не би трябвало да е необходима промяна на дозата на Caelyx. Популационните фармакокинетични данни (в областта на изследваните стойности на креатининов клирънс 30-156 ml/min) показват, че клирънсът на Caelyx не се влияе от бъбречната функция. Не съществуват фармакокинетични данни при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min.

Свързан със СПИН (KS) - пациенти със спленектомия

Тъй като няма опит с Caelyx при пациенти, които са имали спленектомия, лечение с Caelyx не се препоръчва.

Педиатричен контингент

Безопасността и ефективността при пациенти под 18-годишна възраст не са доказани.

Болни в напреднала възраст

Данните от популационен анализ доказаха, че при пациенти в изследвания възрастов интервал (21 - 75 години) фармакокинетиката на Caelyx, не се променя съществено.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активната съставка или към някое от помощните вещества;
- Кърмене.

Caelyx не трябва да се използва за терапия на СПИН със сарком на Kaposi, когато е възможно ефективно лечение с локални средства или системно приложен алфа-интерферон.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Кардиотоксичност: При всички пациенти, получаващи Caelyx, е необходимо рутинно и често проследяване на ЕКГ. Преходните ЕКГ-промени, като поява на плоски Т-вълни, снижение на S-T-сегмента и бенигнени аритмии, не се считат за задължителни показания за прекъсване на лечението с Caelyx. Намаляването на височината на QRS-комплекса обаче се счита за по-показателно за наличие на сърдечна токсичност. При поява на такива изменения трябва да се обсъди провеждане на изследването, имащо най-дефинитивна стойност за установяване на антрациклиново миокардно увреждане - ендомиокардна биопсия.

По-специфични от ЕКГ методи за оценка и контрол на сърдечната функция са определянето на левокамерната фракция на изтласкване с помощта на ехокардиография или, което е за предпочитане, чрез множествена синхронизирана ангиография (MUGA). Тези методи трябва да се прилагат рутинно преди началото на лечението с Caelyx и след това да се повтарят периодично в хода му. Счита се, че задължително осъществяването на оценка на левокамерната функция преди всяко



допълнително приложение на Caelyx, при което се надвишава кумулативна доза anthracycline от 450 mg/m².

Посочените по-горе изследвания и методи за оценка по отношение контрола на сърдечната функция по време на терапия с антрациклини трябва да се прилагат в следната последователност: ЕКГ контрол, определяне на левокамерната фракция на изтласкване, ендомиокардна биопсия. Ако резултатът от изследването покаже възможно сърдечно увреждане, свързано с лечението с Caelyx, ползата от продължаването на терапията трябва внимателно да се сравни с риска от миокардно увреждане.

Пациентите със сърдечно заболяване, изискващо лечение трябва да получават Caelyx, само ако ползата надвишава риска за болния.

Трябва да се внимава при пациентите с нарушена сърдечна функция, които получават Caelyx.

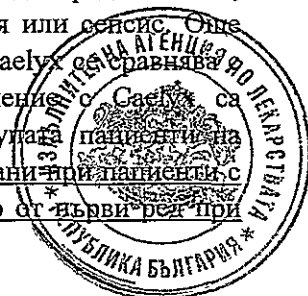
При подозрение за кардиомиопатия, т.е. при намаляване на левокамерната фракция на изтласкване в сравнение със стойностите преди лечението и/или когато левокамерната фракция на изтласкване е по-малка от прогностично съответстващата стойност (например <45%), е необходимо извършване на ендомиокардна биопсия и трябва внимателно да се прецени ползата от продължаването на лечението и риска от развитие на необратимо сърдечно увреждане.

Конгестивна сърдечна недостатъчност, дължаща се на кардиомиопатия, може да се развие внезапно, без предшестваша ЕКГ-промени. Възможно е тя да се появи няколко седмици след края на лечението.

При болните, лекувани и с други антрациклини, е необходимо повишено внимание. При определяне на общата доза doxorubicin hydrochloride трябва да се отчита всяка предшестваща (или текуща) терапия с кардиотоксични средства, например други антрациклини или антрахинони, или напр. 5-FU (5-fluorouracil). При пациенти със съществуваща медиастинална ирадиация или при пациенти, лекувани едновременно с циклофосфамид може да се стигне до сърдечна токсичност при кумулативни дози антрациклин по-ниски от 450 mg/m².

Сърдечният профил на безопасност за дозовата схема препоръчана при рак на гърдата и рак на яйчниците (50 mg/m²) е сходен с този при профил 20 mg/m² при пациенти със свързан със СПИН сарком на Карози (KS) (вж. 4.8.).

Миелосупресия: Много от пациентите, лекувани с Caelyx са със съществуваща миелосупресия, дължаща се на фактори като СПИН; многобройни медикаменти, използвани преди лечението с Caelyx или едновременно с него или тумори, обхващащи костния мозък. При основното проучване на пациенти с рак на яйчниците, лекувани с доза 50 mg/m², миелосупресията като цяло е лека до средно тежка, обратима и не е свързана с епизоди на неутропенична инфекция или сепсис. Още повече, при едно контролирано клинично проучване, при което Caelyx се сравнява с топотекан, случаите на свързан с лечението сепсис при лечение с Caelyx са значително по-малко в сравнение с тези, наблюдавани при групата пациенти на топотекан. Подобни редки случаи на миелосупресия са наблюдавани при пациенти с метастатичен рак на гърдата, получаващи Caelyx като лекарство от първи ред при



клинично изпитване. При пациентите със СПИН-СК, за разлика от пациентите с рак на гърдата или на яйчниците, миелосупресията е дозоограничаващата нежелана лекарствена реакция (виж 4.8).

Поради вероятността за потискане на костния мозък е необходимо често проследяване на кръвната картина в хода на лечението с Caelyx, най-малко преди всяка доза от медикамента.

Персистиращата тежка миелосупресия може да доведе до суперинфекция или кръвоизливи.

В контролирани клинични проучвания при пациенти със свързан със СПИН KS, сравняващи схеми с блеомицин и винкристин, опортюнистичните инфекции са били много по-чести по време на лечението с CAELYX. Пациенти и лекари трябва да бъдат информирани за по-високата честота с оглед предприемане на подходящи мерки.

Както при други ДНК-увреждащи антинеопластични средства, съществуват данни за възникване на вторична остра миелоидна левкемия и миелодисплазия, при пациенти, подложени на комбинирано лечение с доксорубицин. Поради тази причина, всеки пациент, лекуван с доксорубицин, трябва да бъде под строго наблюдение на хематологичните показатели.

Поради разликите във фармакокинетичния профил и дозовите схеми, Caelyx не трябва да се използва, заменяйки го с друга форма на doxorubicin hydrochloride.

Реакции, свързани с вливането: Сериозни и понякога животозастрашаващи инфузионни реакции, които се характеризират с реакции подобни на алергичните или анафилактичните, със симптоми включващи астма, почервяване, уртикария, болка в гръдния кош, треска, хипертония, тахикардия, сърбежи, изпотяване, свиркащо дишане, фациален едем, чувство на студ, болки в гърба, напрегнатост в гръдния кош и гърлото и/или хипотония може да се наблюдават до минути след започване на вливането на Caelyx (виж 4.8.). След временно спиране на инфузията обикновено тези симптоми изчезват без по-нататъшна терапия. Но, лекарствени продукти за лечение на подобни симптоми (напр. антихистамини, кортикостероиди и адреналин), както и набор за спешна помощ трябва да са в готовност за незабавна употреба. При повечето пациенти лечението може да се възобнови след изчезване на всички симптоми без те да се повторят отново. Инфузионните реакции рядко се повтарят отново след първия цикъл на лечение. За да се ограничи риска от инфузионни реакции първоначалната доза се прилага със скорост не по-висока от 1 mg/min (виж 4.2.).

Пациенти с диабет Трябва да се отчита, че всеки флакон Caelyx съдържа захароза, както и че лекарствения продукт се прилага, разтворен в 5% (50 mg/ml) инфузионен разтвор на глюкоза.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия



С лекарствения продукт Caelyx няма проведени формални проучвания върху лекарствените взаимодействия, въпреки че са проведени фаза II комбинирани проучвания с конвенционални химиотерапевтични средства, при пациентки с гинекологични злокачествени заболявания.. Трябва да се внимава при едновременно използване на продукти, за които се знае, че взаимодействат с doxorubicin hydrochloride. Caelyx, подобно на другите лекарствени продукти на doxorubicin hydrochloride, може да потенцира токсичността на други антикарциномни средства. По време на проведените клинични проучвания при пациенти със солидни тумори (включително рак на гърдата и рак на яйчниците), които съвместно са приемали циклофосфамид или таксан, не се наблюдава допълнителна токсичност. При пациенти със СПИН се съобщава за влошаване на предизвикания от циклофосфамид хеморагичен цистит и увеличаване на хепатотоксичността на б-меркаптопурина при използване на doxorubicin hydrochloride. Трябва да се внимава, когато в същото време се дават каквито и да е други цитотоксични средства, особено миелотоксични агенти.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Предполага се, че Doxorubicin hydrochloride причинява сериозни увреждания на плода, когато се прилага по време на бременност. По тази причина Caelyx не трябва да се използва при бременни жени, освен ако не е абсолютно наложително. Жените във фертилна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато те или техните партньори са на лечение с Caelyx, както и в продължение на 6 месеца след прекратяването на терапията. (Виж. 5.3.)

Кърмене: Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в майчиното мляко и поради възможността за сериозни неблагоприятни реакции у кърмачетата, майките трябва да прекратят кърменето преди началото на лечението с Caelyx. Здравните специалисти препоръчват жени заразени с HIV - инфекция, да не кърмят при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че Caelyx не би трябвало да влияе върху способността за шофиране, в проведените до момента проучвания в редки случаи (<5%) приложението на Caelyx е свързано с поява на замаяване и сомнолентност. Пациентите, при които са налице такива ефекти, трябва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с Caelyx на гърдата/рак на яйчниците (50mg/m² всеки 45 седмици) включват палмаро-палмарна еритродизестезия (ППЕ). Всичките докладвани случаи на ППЕ са 44.0% (46.1% в групата с Caelyx).



нежелани реакции са предимно леки, като тежки (от III-та степен) случаи се съобщават в 17% - 19.5%. Докладваните нежелани животозастрашаващи реакции (от IV степен) са по-малко от 1%. ППЕ рядко водят до трайно преустановяване на лечението (3.7% - 7.0%). ППЕ се характеризира с болезнено, петнисто почервяване на кожата. Тези нежелани реакции се наблюдават най-общо при пациенти след втори или трети цикъл на лечение. Подобрене обикновено се наблюдава през първата-втората седмица от лечението и в някои случаи може да продължи до 4 седмици или по-дълго до пълно преминаване. Ruxidoxine в доза от 50 – 150 mg дневно и кортикостероиди се използват за профилактика и лечение на ППЕ, но тази терапия не е изпитвана във фаза III клинични проучвания. Друга стратегия за защита и лечение на ППЕ, която може да бъде въведена от 4-ти до 7- ми ден след започване на лечение с Caelyx включва поддържане на ръцете и краката студени чрез потапяне в студена вода (накисване, бани или плуване), избягване на много гореща вода и поддържане на крайниците свободни (без чорапи, ръкавици, чорапи, които да са плътно прилепнали). ППЕ първоначално се появява и се свързва с дозовата схема и може да се редуцира чрез удължаване на дозовия интервал на 1-2 седмици (виж 4.2.). Но тази реакция може да бъде тежка и омаломощаваща при някои пациенти и може да наложи прекратяване на лечението. Стоматит/мукозит и гадене също са докладвани често при популацията от пациенти с рак на гърдата/рак на яйчниците, докато при свързания със СПИН сарком на Kaposi (20mg/m² на всеки 2 седмици), миелосупресията (главно левкопения) бе най-често срещаната нежелана реакция (виж СПИН-KS).

Пациенти с рак на гърдата: При 509 пациенти с напреднал рак на гърдата, които не са получили предшестваша терапия за заболяване с метастази бяха лекувани с Caelyx (n=254) в доза от 50 mg/m² всяка 4-та седмица или с doxorubicin (n=255) в доза от 60 mg/m² на всеки 3 седмици, във фаза III на клиничното изпитване (197-328). Следните най-общии нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по-често при лечение с doxorubicin в сравнение с Caelyx: гадене (53% срещу 37%; степен III/IV – 5% срещу 3%); повръщане (31% срещу 19%; степен III/IV – 4% срещу < 1%); неопределена алоpecia 66% срещу 20%); определена 54% срещу 7%); и неутропения (10% срещу 4%; степен III/IV – 8% срещу 2%).

Мукозит (23% срещу 13%; степен III/IV – 4% срещу 2%) и стоматит (22% срещу 15%; степен III/IV – 5% срещу 2%) бяха наблюдавани по-често при лечение с Caelyx в сравнение с doxorubicin. Средната продължителност на най-тежките (степен III/IV) нежелани реакции за двете групи беше 30 или по-малко от 30 дни. Виж табл. 4 за пълния списък на нежелани лекарствени реакции наблюдавани при ≥ 5% от пациенти лекувани с Caelyx.

Случаи на анемия, левкопения и тромбоцитопения бяха рядко наблюдавани при пациенти на лечение с Caelyx - 5%, 2% и 1% съответно. Случаите на животозастрашаващи (степен IV) хематологични реакции бяха < 1% и случаи на сепсис бяха докладвани в 1% от пациентите. Растежен фактор или трансфузия бяха необходими при 5.1% и 5.5% от пациентите респективно. (виж 4.2.)

Честотата на значимите клинични лабораторни аномалии (степен III и IV) при тази група е ниска. Увеличен билирубин, AST и ATL са наблюдавани при 2.4%, 1.6% и <1% от пациентите респективно. Не се установява значимо клинично увеличение на серумния креатинин.



| Табл. 4 Наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението на пациенти с рак на гърдата (197-328) и пациенти с рак на яйчниците в клинично изпитване (50 mg/m ² на всеки 4 седмици) (\geq 5% от пациенти лекувани с Caelyx) оценени по тежест, телесна система и периоди на повишение | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---|
| Нежелани реакции оценени чрез системи | Рак на гърдата % n=254 | Рак на гърдата Фаза III/IV % n=254 | Рак на яйчниците % n=512 | Рак на яйчниците % Фаза III/IV n=512 |
| Тялото като цяло | | | | |
| Астения | 10 | 1 | 34 | 7 |
| Еритема | 7 | <1 | Н/П | Н/П |
| Умора | 12 | <1 | Н/П | Н/П |
| Треска | 8 | 0 | 9 | <1 |
| Слабост | 6 | <1 | Н/П | Н/П |
| Лигавични нарушения | Н/П | Н/П | 15 | 3 |
| Болка | * | * | 7 | 1 |
| Стомашно-чревна система | | | | |
| Коремна болка | 8 | 1 | 8 | 2 |
| Анорексия | 11 | 1 | 12 | <1 |
| Запек | 8 | <1 | 13 | <1 |
| Диария | 7 | 1 | 12 | 2 |
| Диспепсия | * | * | 6 | <1 |
| Язви на устата | 5 | <1 | * | * |
| Мукозит NOS | 23 | 4 | Н/П | Н/П |
| Гадене | 37 | 3 | 38 | 4 |
| Стоматит | 22 | 5 | 39 | 9 |
| Повръщане | 19 | <1 | 24 | 5 |
| Кръвоносна и лимфна система | | | | |
| Левкопения | * | * | 33 | 9 |
| Анемия | 5 | 1 | 32 | 6 |
| Неутропения | * | * | 32 | 12 |
| Тромбоцитопения | * | * | 11 | 1 |
| Нервна система | | | | |
| Парестезия | * | * | 8 | <1 |
| Сънливост | * | * | 5 | <1 |
| Дихателна система | | | | |
| Фарингит | * | * | 6 | |
| Кожа и придатъци | | | | |
| Алопеция | 20 | 0 | 17 | |
| Суха кожа | * | * | 6 | |
| ПШЕ* | 48 | 17 | 46 | |



| | | | | |
|---------------------------|----|-----|-----|-----|
| Аномална пигментация | 8 | < 1 | Н/П | Н/П |
| Обрив | 10 | 2 | 25 | 4 |
| Промени в цвета на кожата | * | * | 6 | 0 |

* - наблюдавани нежелани реакции в < 5% пациенти;

** - палмаро-плантарна еритродисестезия (ППЕ) (Синдром ръка-крак);

Н/П – не е приложимо.

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при 1% до 5% от 404 пациенти с рак на гърдата на лечение с Caelyx, които не са наблюдавани при други клинични изпитвания с Caelyx, са болка в гърдата, крампи на долните крайници, оток, оток на долните крайници, периферна невропатия, орална болка, вентрикуларна аритмия, фоликулит, болка по костите, мускулно-скелетна болка, тромбоцитопения, разязвяване на кожата при вирусни инфекции (не херпесна), гъбична инфекция, кръвотечение от носа, инфекция на горните дихателни пътища, булозни ерупции, дерматит, еритематозен обрив, заболяване на ноктите, лющещ се кожа, лакримация и замъглено виждане.

Пациенти с рак на яйчниците: При 512 пациенти с рак на яйчниците (които са подгрупа от 876 пациенти със солидни тумори) бяха лекувани с дози от 50 mg/m² с Caelyx в клинично изпитване. Виж табл. 4 за нежелани лекарствени реакции наблюдавани при 5% от пациентите лекувани с Caelyx.

Миелосупресията в повечето случаи е лека до средно тежка и повлияема. Най-често съобщаваният нежелан хематологичен ефект е левкопенията, следвана от анемия, неутропения и тромбоцитопения. Животозастрашаващи хематологични нежелани реакции (от 4-та степен) са наблюдавани изключително рядко (съответно 1.6%, 0.4%, 2.9% и 0.2%). Сепсис свързан с левкопения се наблюдава много рядко (< 1). В редки случаи (<5%) се налага прилагане на фактор на растежа и хемотрансфузия в приблизително 15% от пациентите (виж 4.2).

Наблюдаваните нежелани реакции с честота между 1% и 5% при пациенти на лечение с Caelyx са: главоболие, алергични реакции, втрисане, инфекция, болка в гръдния кош, болка в гърба, физическо неразположение, вазодилатация (разширение на кръвоносните съдове), сърдечносъдови нарушения, гъбична инфекция на устната кухина, язви в устната кухина, езофагит (възпаление на лигавицата на хранопровода), гадене и повръщане, гастрит, дисфагия (затруднено гълтане), сухи устни, уригване, гингивит (възпаление на венцити), хипохромна анемия, периферен оток, загуба на тегло, дехидратация, кахексия (измършавяване), миалгия (болки в мускулите), замаяност, безсъние, тревожност, невропатия, депресия, хипертония, затруднено дишане, силна кашлица, везикулобулозен обрив, пруритус (силен сърбеж), ексфолиативен дерматит, заболявания на кожата, макуло-папулозен обрив, изпотяване, акне, херпес зостер, кожни язви, конюнктивит, нарушение на вкусовите усещания, инфекции на пикочната система, дизурия (затруднено уриниране) и вагинит.

В подгрупата на 410 пациентки с рак на яйчниците, клинично значимите аномалиности в лабораторните показатели по време на клиничното изпитване на Caelyx, включително повишаване на общия билирубин (обикновено при пациенти с чернодробни



метастази) (5%) и повишаване нивата на серумния креатинин (5%). Повишаване на AST се съобщава в много малко от случаите (< 1%).

Пациенти със солидни тумори: В по-голяма кохорта от 929 пациенти със солидни тумори (включително пациенти с рак на гърдата и рак на яйчниците) лекувани предимно с дози от 50 mg/m² на всеки 4 седмици, профила и честотата на нежеланите реакции са сравними с тези на подгрупата от пациенти от основното изпитване при рак на гърдата и рак на яйчниците.

Пациенти със свързан със СПИН KS: Клинични проучвания върху пациенти със СПИН и сарком на Kaposi, лекувани с Caelyx в доза 20 mg/m², показват, че миелосупресията е най-честата нежелана реакция, приета за свързана с Caelyx, като такава е наблюдавана в около половината от болните.

Левкопенията е най-честата нежелана лекарствена реакция, установена при използване на Caelyx в тази популация. Наблюдавани са също така и неутропения, анемия и тромбоцитопения. Тези промени могат да настъпят рано в хода на лечението. Хематологичната токсичност може да изисква понижаване на дозата, прекъсване или забавяне на терапията. Лечението с Caelyx трябва временно да бъде прекратено, когато абсолютният брой на неутрофилите се понижи под 1 000/mm³ и/или броят на тромбоцитите достигне стойност под 50 000/mm³. За подпомагане на хемопоезата, когато абсолютният брой на неутрофилите е < 1000/mm³, може да се даде съпътстваща терапия с G-CSF (или GM-CSF), в следващите цикли на лечение. Хематологичната токсичност при пациентки с рак на яйчниците е с по-малка тежест отколкото при пациенти със СПИН и сарком на Kaposi (вж. секцията за пациентки с рак на яйчниците, по-горе).

Други често (≥ 5%) наблюдавани нежелани реакции са гадене, слабост, алопеция, фебрилитет, диария, свързани с вливането остри реакции и стоматит.

В клиничните проучвания с Caelyx често (≥ 5%) са наблюдавани нежелани реакции от страна на дихателната система. Възможно е те да са свързани с опортюнистичните инфекции в популацията със СПИН. При пациенти със сарком на Kaposi са наблюдавани опортюнистични инфекции (ОИ) след приложение на Caelyx, като такива често се срещат при пациентите с имунен дефицит, предизвикан от HIV. Най-често наблюдаваните ОИ в клиничните проучвания са кандидиоза, цитомегаловирус, Herpes simplex, пневмония, предизвикана от Pneumocystis carinii, mycobacterium avium.

Други по-рядко (< 5%) наблюдавани нежелани реакции включват: палмарно-плантарна еритродизестезия, орална монолиаза, гадене и повръщане, повръщане, загуба на тегло, обрив, улцерации в устната кухина, диспнея, коремна болка, реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични, вазодилатация, световъртеж, безапетитие, глосит, констипация, парестезии, ретинит и състояние на обърканост.

В клиничните проучвания върху Caelyx често (≥ 5%) се наблюдават значими лабораторни отклонения. Те включват повишаване на алкалната фосфатаза, както и на ASAT и билирубина, което се счита, че е свързано с основното заболяване, а не с Caelyx. Съобщава се за по-рядко (< 5%) понижаване на хемоглобина и тромбоцитите. Рядко (< 1%) е наблюдаван сепсис, свързан с левкопения. Възможно



тези нарушения да са се дължали на основното заболяване - инфекция с HIV, а не на Caelyx.

Всички пациенти: При 100 от 929 пациенти със солидни тумори (10.8%) бяха описани реакции, свързани с инфузията по време на лечението с Caelyx. Реакциите при инфузия, дефинирани по Costart terms, се характеризират с: алергични реакции, анафилактични реакции, астма, едем на лицето, хипотония, вазодилатация, уртикария, болки в гърба и гръдния кош, втрисане, треска, хипертония, тахикардия, диспепсия, гадене, диспнея, фарингит, обриви, пруритус, потене, реакции на мястото на инжектиране и лекарствени взаимодействия. Трайно прекратяване на лечението и се наблюдава рядко в 2% от случаите. Подобни случаи на инфузионни реакции (11.6%) и прекратяване на лечението (1.5%) се наблюдава при пациенти с рак на гърдата. При пациенти със СПИН-СК, реакциите при инфузия се характеризират със зачервяване, недостиг на въздух, едем на лицето, главоболие, втрисане, болки в гърба, стягане в гръдната област и гърлото и/или хипотония и могат да се очакват при 5% до 10% от случаите. При всички пациенти това обикновено се случва по време на първото вливане. Временното прекратяване на инфузията обикновено води до обратимост на симптомите без да се налага допълнителното им лечение. При почти всички пациенти лечението с Caelyx може да бъде продължено след отзвучаване на симптомите без те да се появяват отново. Инфузионните реакции се наблюдават рядко след първия курс на лечение с Caelyx (вж. 4.2).

Съобщава се за развитие на стоматит при пациентите, третирани с продължителни инфузии на обикновен doxorubicin hydrochloride. Такъв често се съобщава при пациентите, получаващи Caelyx. Стоматитът не е бил причина за прекратяване на лечението. Обикновено не е необходима промяна на дозата, освен ако стоматитът не се отрази върху възможността на пациента да се храни. При такива случаи дозовият интервал може да бъде увеличен с 1 - 2 седмици или дозата - намалена (Вж. 4.2.).

Лечението с доксорубицин при кумулативни дози от 450 mg/m² или по-ниски дози за пациентите с рискови фактори за кардиотоксичност е свързано с повишаване на честотата на застойната сърдечна недостатъчност. Ендомиокардните биопсии при девет от десет пациенти със СПИН и сарком на Kaposi, получили кумулативни дози Caelyx над 460 mg/m², не показват данни за антрациклин-индуцирана кардиомиопатия. Препоръчаната доза Caelyx при болни със СПИН и сарком на Kaposi е 20 mg/m² на всеки 2 - 3 седмици. Кумулативната доза, при която рискът от кардиотоксичност би станал значим за тези пациенти със СПИН-СК (> 400 mg/m²), би изисквала повече от 20 курса на лечение с Caelyx в продължение на 40 - 60 седмици. Допълнително ендомиокардиална биопсия беше направена на 8 пациенти със солидни тумори с кумулативни дози антрациклин от 509 mg/m² - 1,680 mg/m². Стойността на оценката за кардиотоксичност по Билигам беше степен 0-1.5. Тези степени съответстват на липса или наличие на лека кардиотоксичност.

Във основно клинично проучване от фаза III, сравняващо Caelyx с доксорубицин, 58/509 (11.4%) рандомизирани пациенти (10 лекувани с CAELYX в доза от 50 mg/m² на всеки 4 седмици срещу 48 лекувани с доксорубицин в доза от 60 mg/m² на всеки 3 седмици) отговаряха на определените по протокол критерии за кардиотоксичност по време на лечението или в последствие. Кардиотоксичността беше определена като намаление с 20 пункта или повече от изходните стойности на ФИЛК, оставаща вън нормални граници или като понижаване от 10 пункта или повече, ако ФИЛК стане анормална (по-ниска от долна граница на нормата). Нито един от 10-те пациенти



лекувани с CAELYX, които имаха данни за кардиотоксичност по критериите за ФИЛК не разви признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. В противоположност, 10 от 48 пациенти на лечение с доксорубицин, които имаха данни за кардиотоксичност по ФИЛК критерии също развиха и признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

При пациенти със солидни тумори, включително подгрупата пациенти с рак на гърдата и рак на яйчниците, лекувани с дози от $50 \text{ mg/m}^2/\text{курс}$ с кумулативни дози антрациклин до 1532 mg/m^2 , честотата на клинично значимата кардиална дисфункция е ниска. При 418 пациенти лекувани с Caelyx $50 \text{ mg/m}^2/\text{курс}$ беше направено начално измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) и поне едно измерване на тази фракция след това както и MUGA скенер. От тези 418 пациенти 88 имаха кумулативна антрациклинова доза от $> 400 \text{ mg/m}^2$, ниво, което се свързва с повишен риск от кардиотоксичност при използването на конвенционален доксорубицин. Само 13 от тези 88 пациенти (15%) са с поне една значима промяна във ФИЛК, определена като стойност на ФИЛК по-малка от 45% или най-малко 20 пункта спад в сравнение с началното изследване. Още повече, само при един от пациентите (получавал кумулативна доза антрациклин от 944 mg/m^2) лечението беше прекратено поради симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Както при други ДНК-увреждащи антинеопластични средства, съществуват данни за възникване на вторична остра миелоидна левкемия и миелодисплазия, при пациенти, подложени на комбинирано лечение с доксорубицин. Поради тази причина, всеки пациент, лекуван с доксорубицин, трябва да бъде под строго наблюдение на хематологичните показатели.

Въпреки че, локална некроза след преминаване в извънсъдовото пространство е наблюдавана много рядко, Caelyx трябва да бъде считан за дразнещ фактор. Проучвания върху животни сочат, че приложението на doxorubicin hydrochloride под формата на липозомен препарат намалява вероятността от увреждане вследствие на екстравазация. Ако се появят каквито и да е субективни или обективни симптоми на екстравазация (например парене, еритем), е необходимо инфузията да бъде прекратена незабавно и да бъде започната отново с използване на друга вена. Поставянето на лед върху мястото на екстравазацията за около 30 минути може да подпомогне отзвучаването на локалната реакция. Caelyx не трябва да се прилага мускулно или подкожно.

При лечение с Caelyx рядко се наблюдават рецидиви на кожната реакция, развила се при предшестваща радиотерапия.

4.9. Предозиране

Острото предозиране на doxorubicin hydrochloride усилва токсичните ефекти мукозит, левкопения и тромбоцитопения. Поведението при остро предозиране при пациент с тежка миелосупресия включва хоспитализиране, антибиотици, трансфузии на тромбоцити и гранулоцити и симптоматично лечение на мукозита.



5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитотоксични средства (антрациклини и сродни субстанции), АТС код L01DB.

Активната съставка на Caelyx е doxorubicin hydrochloride - цитотоксичен антрациклинов антибиотик, получен от *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Точният механизъм на антигуморното действие на доксорубицина не е известен. Като цяло се счита, че цитотоксичният ефект се дължи предимно на потискането на синтезата на ДНК, РНК и белтъци. Вероятно това е следствие от вмъкване на антрациклина между съседни двойки бази на двойната спирала на ДНК, като по такъв начин се предотвратява разплитането на веригите за осъществяване на репликацията.

Беше проведено рандомизирано проучване фаза III на CAELYX, сравняващо Caelyx с доксорубицин при 509 пациенти с метастазирал рак на гърдата. Определената по протокола цел на изпитването да се докаже не по-малка ефективност, беше постигната. Съотношението на степените на преживяемост без прогресия на заболяването при двете лекарства е равно на 1 (95% CI за HR = 0,82-1,22).

Основният анализ на кардиотоксичността показва риска от развиване на сърдечни нарушения като функция от кумулативната антрациклинова доза. Този риск беше значително по-нисък при CAELYX в сравнение с доксорубицин (HR = 3,16, p < 0.001). При кумулативна доза CAELYX по-висока от 450 mg/m² не се наблюдаваха сърдечни нарушения.

Проведено бе проучване фаза III, сравняващо Caelyx с topotecan при 474 пациентки с епителен рак на яйчниците, които не са се повлияли от химиотерапия от първи ред (препарати на базата на платина). Резултатите от проучването, за пациентките, които можеха да бъдат оценени, показаха, че Caelyx сравнен с topotecan има не по-маловажен ефект. Въпреки това, този резултат е по-малко убедителен при пациентки, неподатливи на терапия с платинови препарати.

5.2. Фармакокинетични свойства

Caelyx е пегилиран липозомен препарат, съдържащ doxorubicin hydrochloride и имащ дълъг период на циркулация. Пегилираните липозоми съдържат "присадени" на повърхността им сегменти на хидрофилния полимер метоксиполиетилен гликол (МРЕГ). Дългите групи на МРЕГ изпъкват от повърхността на липозомите, като създават защитно покритие, намаляващо взаимодействието между двуслойната липидна мембрана и съставките на плазмата. Това позволява липозомите на Caelyx да циркулират продължително в кръвното русло. Пегилираните липозоми са достатъчно малки (среден диаметър - приблизително 100 nm), което им позволява да преминават (екстравазират) незасегнати през стените на увредените съдове, кръвоснабдяващи туморите. Доказателства за излизането на пегилираните липозоми от кръвоносните съдове с навлизане и натрупване в туморите са установени при мишки с карцином на дебелото черво и при трансгенни мишки с KS-подобни тумори. Пегилираните липозоми имат също липиден матрикс с нисък пермеабилитет.



карцином на дебелото черво и при трансгенни мишки с KS-подобни тумори. Пегилираните липозоми имат също липиден матрикс с нисък пермеабилитет и вътрешна водна буферна система. В комбинация те поддържат doxorubicin hydrochloride капсулиран по време на престоя на липозомите в циркулацията.

Плазмената фармакокинетика на Caelyx при хора се различава значимо от съобщаваната в литературата за стандартните препарати на doxorubicin hydrochloride. При ниски дози ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$), Caelyx показва линейна фармакокинетика. Над дозов интервал от $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$, фармакокинетиката на Caelyx е нелинейна. Стандартният Doxorubicin hydrochloride показва обширно тъканно разпределение (обем на разпределение от 700 до $1,100 \text{ l/m}^2$) и бърз елиминационен клирънс ($24 - 73 \text{ l/h/m}^2$). Обратно, фармакокинетичният профил на Caelyx показва, че Caelyx се задържа предимно във вътресъдовата течност, както и че клирънсът на доксорубицина от кръвта зависи от липозомния носител. Доксорубициният става достъпен след преминаването на липозомите извън съдовете и навлизането им в тъканния компартимент.

При използване на еквивалентни дози плазмената концентрация и AUC на Caelyx, отразяващи предимно капсулираните в липозомите doxorubicin hydrochloride (90 - 95% от измерения доксорубицин), са значимо по-големи от постиганите със стандартни препарати на doxorubicin hydrochloride.

Други форми на doxorubicin hydrochloride не трябва да се използват вместо Caelyx.

Популационна фармакокинетика

Фармакокинетиката на Caelyx е оценена при 120 пациенти при 10 различни клинични изпитвания чрез популационния фармакокинетичен метод. Фармакокинетиката на Caelyx при дози надвишаващи интервала $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ най-добре се описва от двукомпартиментния нелинеен модел от нулев порядък и елиминация на Михаелис-Ментен. Средния интринзич клирънс на Caelyx беше 0.030 l/h/m^2 (0.008 до 152 l/h/m^2) и среден централен обем на разпределение от 1.93 l/m^2 ($0.96 - 3.85 \text{ l/m}^2$) доближаващ плазмения обем. Истинският полу-живот варира от 24 до 231 часа, средно 73.9 часа.

Пациенти с рак на гърдата

Фармакокинетиката на Caelyx, определена при 18 пациенти с карцином на гърдата е подобна на фармакокинетиката, определена при по-голямата популация от 120 пациенти с различни видове рак. Средния интринзич клирънс е 0.016 l/h/m^2 ($0.008 - 0.027 \text{ l/h/m}^2$), средния централен обем на разпределение е 1.46 l/m^2 (интервал $1.10 - 1.64 \text{ l/m}^2$). Средният полу-живот е 71.5 часа (45.2 до 98.5 часа).

Пациенти с рак на яйчниците

Фармакокинетиката на Caelyx, определена при 11 пациенти с карцином на яйчниците е подобна на фармакокинетиката, определена при по-голямата популация от 120 пациенти с различни видове рак. Средния интринзич клирънс е 0.021 l/h/m^2 ($0.009 - 0.041 \text{ l/h/m}^2$), средния централен обем на разпределение е 1.95 l/m^2 (интервал $1.67 - 2.40 \text{ l/m}^2$). Средният полу-живот е 75.0 часа (36.1 до 125 часа).



Пациенти със свързан със СПИН KS

Плазмената фармакокинетика на Caelyx е изследвана при 23-ма болни със сарком на Kaposi (KS), получили единична доза от 20 mg/m², приложена чрез 30-минутно вливане. Фармакокинетичните параметри на Caelyx (отразяващи предимно капсулирания в липозомите doxorubicin hydrochloride, както и ниските нива на некапсулирания doxorubicin hydrochloride), установени след дозите от 20 mg/m², са представени на таблица 5.

Табл. 5 Фармакокинетични параметри при третирани с CAELYX пациенти със сарком на Kaposi, свързан със СПИН.

| Средно ± стандартна грешка | |
|---|-------------------------------|
| Показател | 20 mg/m ² (n = 23) |
| Максимална плазмена концентрация* (µg/ml) | 8,34 ± 0,49 |
| Плазмен клирънс (l/h/m ²) | 0,041 ± 0,004 |
| Обем на разпределение (l/m ²) | 2,72 ± 0,120 |
| AUC (µg/ml.h) | 590 ± 58,7 |
| λ1 време на полуелиминиране (часове) | 5,2 ± 1,4 |
| λ2 време на полуелиминиране (часове) | 55,0 ± 4,8 |

* Измерена в края на 30-минутна инфузия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изследвания с многократно приложение на медикамента, проведени върху животни, профилът на токсичността на Caelyx изглежда много близък до съобщавания при хора, получаващи продължително лечение с инфузии на стандартен doxorubicin hydrochloride. При Caelyx капсулирането на доксорубицина в пегилирани липозоми води до следните, различаващи се по изразеността си, ефекти:

Кардиотоксичност: Проучвания върху зайци показват, че кардиотоксичността на Caelyx е намалена в сравнение с обикновените препарати, съдържащи doxorubicin hydrochloride.

Кожна токсичност: При изследванията, проведени след многократно приложение на Caelyx върху плъхове и кучета, са наблюдавани тежки кожни възпаления и образуване на язви при дози, съответстващи на използваните в клиничната практика. В проучването върху кучета честотата и тежестта на тези лезии е намалена чрез понижаване на дозата или удължаване на интервалите между дозите. Подобни кожни промени, описвани като палмарно-плантарна еритродизестезия, са наблюдавани и при пациенти след продължително венозно инфузионно лечение (вж. 4.8.).

Анафилактична реакция: По време на проучвания върху лекарствената токсичност на многократно приложени дози при кучета е наблюдавана остра реакция, характеризираща се с хипотония, бледи лигавици, обилно слюноотделяне, повръщане и периоди на свръхактивност, следвани от понижена активност и летаргия.



след приложение на пегилирани липозоми (плацебо). Подобна, но по-слаба реакция, е регистрирана и при кучета, третирани с Caelyx и стандартен доxorubicin.

Изразеността на хипотензивния отговор е намалявала след предварително третиране с антихистамини. Тази реакция обаче не е била животозастрашаваща и кучетата са се възстановили бързо след прекратяването на третирането.

Локална токсичност: Проучванията върху поносимостта при подкожно въвеждане на препаратите показват, че в сравнение със стандартен doxorubicin hydrochloride Caelyx предизвиква по-слабо локално дразнене или увреждане на тъканта след възможно екстравазиране.

Мутагенност и канцерогенност: Въпреки че няма проучвания с Caelyx, doxorubicin hydrochloride - фармакологично активната съставка на Caelyx - има мутагенно и канцерогенно действие. Пегилираните липозоми (плацебо) не проявяват нито мутагенност, нито генетична токсичност.

Токсичност върху репродуктивните органи: След приложение на единична доза от 36 mg/kg при мишки Caelyx е предизвикал лека до умерена овариална и тестикуларна атрофия. След многократно въвеждане на дози $\geq 0,25$ mg/kg дневно при плъхове е установено намалено тегло на тестисите и хипоспермия. При кучета след многократни дози от 1 mg/kg дневно са наблюдавани дифузна дегенерация на tubuli seminiferi и изразено потискане на сперматогенезата (вж. 4.6.).

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Всеки флакон съдържа следните помощни вещества.

- α -2(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 sodium salt (MPEG-DSPE) - 3.19 mg/ml
- Fully Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine (HSPC) - 9.58 mg/ml
- Cholesterol, NF - 3.19 mg/ml
- Ammonium Sulphate, ACS - 2 mg/ml
- Sucrose, Ph Eur - 94 mg/ml
- Histidine, Ph Eur - 1.55 mg/ml
- Water for Injections, Ph Eur - to 1 ml
- Hydrochloric Acid, Ph Eur - qs
- Sodium Hydroxide, Ph Eur - qs

6.2. Физико-химични несъвместимости

Да не се смесва с други лекарства, освен тези описани в раздел 6.6.

6.3. Срок на годност

18 месеца.



Препоръчва се след разтваряне в 5% глюкоза разреденият разтвор на Caelyx да се използва незабавно. Когато това не е възможно, разреденият продукт трябва да се съхранява при температура 2° - 8° С и да се използва не по-късно от 24 часа. Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура от 2° до 8°С. Да не се замразява.

6.5. Данни за опаковката

Стъклен флакон тип I със силиконизирана сива бромобутилова запушалка и алуминиева изолация, с обем 10 ml (20 mg) или 25 ml (50 mg). Caelyx се доставя в опаковки по 1 флакон.

6.6. Препоръки при употреба

Не използвайте материал с данни за преципитация или с наличие на каквито и да е частици.

Необходимо е внимание при боравенето с разтвора на Caelyx. Изисква се използване на ръкавици. При контакт на кожа или лигавица с Caelyx е необходимо незабавно и старателно измиване със сапун и вода. С препаратa Caelyx трябва да се работи по начин, съответстващ на този при другите антикарциномни средства.

Определете необходимата доза Caelyx (въз основа на препоръчаната доза и телесната повърхност на пациента). Изтеглете съответния обем Caelyx в стерилна спринцовка. Необходимо е стриктно съблюдаване на правилата на асептиката, тъй като в Caelyx няма защитни или бактериостатични добавки. Преди да бъде влята подходящата доза Caelyx трябва да се разтвори в 5%(50 mg/ml) глюкоза. При дози < 90mg, Caelyx се разрежда в 250 ml, при дози ≥90 mg, Caelyx се разрежда в 500 ml. Количеството може да се влива в продължение на 60 или 90 минути, както е описано в 4.2.

Изполването на какъвто и да е друг разтворител, различен от 5% (50 mg/ml) глюкоза, или наличието на бактериостатичен агент, например бензилов алкохол, може да предизвика преципитиране на Caelyx.

Препоръчва се инфузионната система, през който се влива Caelyx, да бъде свързана чрез странично кранче със система с 5% (50 mg/ml) глюкоза. Инфузията може да се прави през периферна вена. Да не се използват инфузионни филтри.



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B - 1180 Brussels,
Belgium

8. Име и адрес на производителя

Schering Plough Labo N.V.,
Industriepark 30,
B-2220 Heist-op-den-Berg,
Belgium

9. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

20020039

10. Дата на първо разрешаване за употреба

08.01.2002

11. Дата на актуализация на текста

Commission Decision – 10 January 2003
Март 2003 г.

