

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caelyx 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml του Caelyx περιέχει 2 mg υδροχλωρική δοξορουβικίνη σε πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή μορφή.

Το Caelyx είναι μία σύνθεση λιποσωμάτων, που περιέχει ενκαψυλιωμένη υδροχλωρική δοξορουβικίνη σε λιποσώματα με επιφανειακή σύνδεση μεθοξυπολυαιθυλενογλυκόλης (MPEG). Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως πολυαιθυλενογλυκολοποίηση και προστατεύει τα λιποσώματα κατά την αντίχνευση από το φαγοκυτταρικό σύστημα των μονοκυττάρων (MPS), αυξάνοντας το χρόνο κυκλοφορίας στο αίμα.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Περιέχει πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (από σόγια) – βλέπε παράγραφο 4.3

Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το εναιώρημα είναι στείρο, ημιδιαφανές και κόκκινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Caelyx ενδείκνυται :

- Ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, όπου υπάρχει αυξημένος καρδιακός κίνδυνος.
- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες απέτυχε ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- Σε συνδυασμό με βορτεζομίμη για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε ή είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Για τη θεραπεία ασθενών με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (< 200 CD4 λεμφοκύτταρα /mm³) και παρατεταμένη βλεννογονοδερματική ή σπλαγχνική νόσο.

Το Caelyx μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτης γραμμής συστηματικό χημειοθεραπευτικό, ή ως δεύτερης γραμμής χημειοθεραπευτικό σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει πρόοδο της νόσου ή σε ασθενείς που δεν μπόρεσαν να ανεχθούν προηγούμενη συνδυασμένη συστηματική χημειοθεραπεία αποτελούμενη από τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω παράγοντες: αλκαλοειδή της vinca, bleomycin και κλασική δοξορουβικίνη (ή άλλες ανθρακυκλίνες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Caelyx πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου εξειδικευμένου στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Το Caelyx εμφανίζει μοναδικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δοσολογία

Καρκίνος μαστού/Καρκίνος ωθηκών

Το Caelyx χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 50 mg/m² μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για όσο η νόσος δεν εξελίσσεται και ο ασθενής εξακολουθεί να ανέχεται την αγωγή.

Πολλαπλούν μύελωμα

Το Caelyx χορηγείται σε 30 mg/m² την ημέρα 4 του 3 εβδομάδων σχήματος της βορτεζομίμπης ως μία έγχυση 1 ώρας χορηγούμενη αμέσως μετά την έγχυση βορτεζομίμπης. Το σχήμα βορτεζομίμπης συνίσταται σε 1,3 mg/m² τις ημέρες 1, 4, 8, και 11 κάθε 3 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να επαναλαμβάνεται εφ' όσον οι ασθενείς ανταποκρίνονται ικανοποιητικά και ανέχονται τη θεραπεία. Η δοσολογία της Ημέρας 4 και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 48 ώρες όπως είναι ιατρικά απαραίτητο. Οι δόσεις της βορτεζομίμπης πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 72 ώρες.

Σάρκωμα Καρosi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)

Το Caelyx χορηγείται ενδοφλεβίως σε 20 mg/m² κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες. Αποφύγετε διαστήματα μικρότερα των 10 ημερών, καθώς η συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος και η αυξημένη τοξικότητα δεν μπορούν να αποκλειστούν. Συνιστάται η θεραπεία των ασθενών να συνεχιστεί για δύο έως τρεις μήνες για να επιτευχθεί θεραπευτική απάντηση. Συνεχίστε τη θεραπεία όπως απαιτείται για να διατηρηθεί η θεραπευτική απάντηση.

Για όλους τους ασθενείς

Εάν ο ασθενής εμφανίζει πρήξιμο συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης στην έγχυση (βλ. τμήματα 4.4 και 4.8), σταματήστε αμέσως την έγχυση, χορηγήστε κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικά ή/και βραχείας διάρκειας κορτικοστεροειδή) και ξαναρχίστε μ' ένα βραδύτερο ρυθμό.

Οδηγίες για τροποποίηση δοσολογίας του Caelyx

Για να αντιμετωπισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία (PPE), η στοματίτιδα ή η αιματολογική τοξικότητα, η δόση μπορεί να ελαττωθεί ή να καθυστερήσει. Οδηγίες για την τροποποίηση της δοσολογίας του Caelyx λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στους παρακάτω πίνακες. Η ταξινόμηση της τοξικότητας σε αυτούς τους πίνακες βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI-CTC).

Οι πίνακες για την PPE (Πίνακας 1) και την στοματίτιδα (Πίνακας 2) υποδεικνύουν το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού ή των ωθηκών (τροποποίηση του συνιστώμενου κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων): εάν αυτές οι τοξικότητες εμφανιστούν σε ασθενείς με σάρκωμα του Καρosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, ο συνιστώμενος κύκλος 2 έως 3 εβδομάδων θεραπείας μπορεί να τροποποιηθεί με παρόμοιο τρόπο.

Ο πίνακας για την αιματολογική τοξικότητα (Πίνακας 3) υποδεικνύει το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή των ωθηκών μόνο. Η τροποποίηση δόσης σε ασθενείς με σάρκωμα του Καρosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας συζητείται στην παράγραφο 4.8.

Πίνακας 1. Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία

Βαθμός τοξικότητας στην τρέχουσα αξιολόγηση	Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση Caelyx		
	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Βαθμός 1 (ήπιο ερύθημα, οίδημα, απολέπιση που δεν επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες)	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 2 (ερύθημα, απολέπιση ή οίδημα που επηρεάζει αλλά δεν εμποδίζει τις φυσιολογικές δραστηριότητες, μικρές φυσαλίδες ή εξελκώσεις διαμέτρου μικρότερης των 2 cm)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 3 (σχηματισμός φυσαλίδων, εξέλκωση ή οίδημα που επηρεάζει τη βάδιση ή τις φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες, δεν μπορεί να φορέσει κανονικό ρουχισμό)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (διάχυτη ή τοπική διεργασία που προκαλεί λοιμώδεις επιπλοκές, ή κλινικής κατάστασης ή εισαγωγή στο νοσοκομείο)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 2. Στοματίτιδα

Βαθμός τοξικότητας στην τρέχουσα αξιολόγηση	Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση Caelyx		
	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Βαθμός 1 (ανώδυνα έλκη, ερύθημα ή ήπιος πόνος)	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του γιατρού
Βαθμός 2 (επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά μπορεί να φάει)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25 %, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του γιατρού
Βαθμός 3 (επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά δεν μπορεί να φάει)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (απαιτεί παρεντερική ή εντερική υποστήριξη)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 3. Αιματολογική τοξικότητα (απολυτος αριθμος ουδετεροφιλων (ANC) ή αιμοπετάλια) – Διαχείριση των ασθενων με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών

ΒΑΘΜΟΣ	ANC	ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ
Βαθμός 1	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Ξαναρχίστε τη θεραπεία χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 2	1.000 - < 1.500	50.000 - < 75.000	Περιμένετε μέχρι ANC \geq 1.500 και αιμοπετάλια \geq 75.000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 3	500 - < 1.000	25.000 - < 50.000	Περιμένετε μέχρι ANC \geq 1.500 και αιμοπετάλια \geq 75.000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.

Βαθμός 4	< 500	< 25.000	Περιμένετε μέχρι ANC ≥ 1.500 και αιμοπετάλια ≥ 75.000 , μειώστε τη δόση κατά 25 % ή συνεχίστε με πλήρη δόση με υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα.
-----------------	-------	----------	--

Για ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με Caelyx σε συνδυασμό με βορτεζομίμη οι οποίοι παρουσίασαν ΡΡΕ ή στοματίτιδα, η δόση του Caelyx πρέπει να τροποποιείται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και 2 παραπάνω αντιστοίχως. Ο Πίνακας 4 παρακάτω παρέχει το πρόγραμμα που ακολουθήθηκε για άλλες προσαρμογές της δόσης στην κλινική δοκιμή στη θεραπεία των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx και βορτεζομίμης. Για πιο λεπτομερείς πληροφορίες για τη δοσολογία βορτεζομίμης και τις προσαρμογές της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη.

Πίνακας 4. Προσαρμογές δόσης για τη θεραπεία συνδυασμού Caelyx + βορτεζομίμης - ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα

Κατάσταση ασθενούς	Caelyx	Βορτεζομίμη
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ και ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την ημέρα 4. Εάν είναι μετά την ημέρα 4, μειώστε την επόμενη δόση κατά 25 %.	Μειώστε την επόμενη δόση κατά 25 %.
Σε οποιαδήποτε ημέρα χορήγησης φαρμάκου μετά την ημέρα 1 κάθε κύκλου: Αριθμός αιμοπεταλίων $< 25.000/\text{mm}^3$ Αιμοσφαιρίνη $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την ημέρα 4. Εάν είναι μετά την ημέρα 4 μειώστε την επόμενη δόση κατά 25 % στους επόμενους κύκλους εάν η βορτεζομίμη μειωθεί λόγω αιματολογικής τοξικότητας.*	Να μη χορηγήσετε. Εάν 2 ή περισσότερες δόσεις δεν δοθούν σε έναν κύκλο, μειώστε τη δόση κατά 25 % στους επόμενους κύκλους.
Βαθμού 3 ή 4 μη αιματολογική τοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψεως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25 % για όλες τις επόμενες δόσεις.	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψεως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25 % για όλες τις επόμενες δόσεις.
Νευροπαθητικό άλγος ή περιφερική νευροπάθεια	Όχι προσαρμογές δόσης.	Βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη.

*για περισσότερες πληροφορίες για τη δοσολογία βορτεζομίμης και την προσαρμογή της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική του Caelyx που εκτιμήθηκε σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με αυξημένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης δεν διαφέρει από ασθενείς με φυσιολογική ολική χολερυθρίνη. Παρ' όλα αυτά, μέχρι απόκτησης επιπλέον εμπειρίας, η δόση του Caelyx σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να μειωθεί, βάσει της εμπειρίας από τα προγράμματα κλινικών δοκιμών του μαστού και των ωοθηκών, ως ακολούθως: κατά την έναρξη της θεραπείας, εάν η χολερυθρίνη είναι μεταξύ 1,2 - 3,0 mg/dl, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 25 %. Εάν η χολερυθρίνη είναι $> 3,0 \text{ mg/dl}$, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 50 %. Εάν ο ασθενής ανέχεται την πρώτη δόση χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης του ορού ή των ηπατικών ενζύμων, η δόση για τον κύκλο 2 μπορεί να αυξηθεί στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο, π.χ. εάν έχει μειωθεί κατά 25 % για την πρώτη δόση, αυξήστε στην πλήρη δόση για τον κύκλο 2. Εάν έχει μειωθεί κατά 50 % στην πρώτη δόση, αυξήστε στο 75 % της πλήρους δόσης στον κύκλο 2. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε πλήρη δόση για τους επόμενους κύκλους εάν είναι ανεκτή. Το Caelyx μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις με συνυπάρχουσα αυξημένη χολερυθρίνη και επίπεδα ηπατικών ενζύμων έως 4 πλάσια του ανώτερου

φυσιολογικού ορίου. Πριν από τη χορήγηση του Caelyx, εκτιμήσετε την ηπατική λειτουργία χρησιμοποιώντας συμβατικές κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες όπως ALT/AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν πρέπει να απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας, καθώς η δοξορουβικίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή. Στοιχεία φαρμακοκινητικής πληθυσμού (με εύρος της κάθαρσης κρεατινίνης που μελετήθηκε 30 – 156 ml/λεπτό) δείχνουν ότι η κάθαρση του Caelyx δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/λεπτό.

Ασθενείς με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) με σπληνεκτομή

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Caelyx σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή καθώς δεν υπάρχει σχετική εμπειρία.

Παιδιατρικός πληθυσμός Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Το Caelyx δεν συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Πληθυσμιακή ανάλυση καταδεικνύει ότι η ηλικία στο εύρος ηλικιών που εξετάστηκαν (21 – 75 ετών) δεν διαφοροποιεί σημαντικά την φαρμακοκινητική του Caelyx.

Τρόπος χορήγησης

Το Caelyx χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Για περαιτέρω οδηγίες για την προετοιμασία και τις ειδικές προφυλάξεις για το χειρισμό βλέπε παράγραφο 6.6.

Μην χορηγείτε το Caelyx ως bolus ένεση ή χωρίς να γίνει αραίωση. Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Caelyx με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης ώστε να επιτυγχάνεται περαιτέρω αραίωση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος θρόμβωσης και εξαγγείωσης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μιας περιφερικής φλέβας. Μην το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά. Το Caelyx δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς ή υποδοριώς (βλ. παράγραφο 6.6).

Για δόσεις < 90 mg: αραιώστε το Caelyx σε 250 ml διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση.
Για δόσεις ≥ 90 mg: αραιώστε το Caelyx σε 500 ml διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση.

Καρκίνος του μαστού/Καρκίνος των ωοθηκών/Πολλαπλόν μυέλωμα

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση χορηγείται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/min. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση κατά την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις Caelyx μπορεί να χορηγούνται εντός μίας περιόδου 60 λεπτών.

Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση, η μέθοδος της έγχυσης πρέπει να τροποποιείται ως ακολούθως:

5% της συνολικής δόσης πρέπει να εγχύεται αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να διπλασιαστεί για τα επόμενα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή, η έγχυση μπορεί να ολοκληρωθεί εντός της επόμενης ώρας με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

Σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)

Η δόση του Caelyx αραιώνεται σε 250 ml διαλύματος 5% διαλύματος (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση και χορηγείται υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης εντός χρονικού διαστήματος 30 λεπτών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, το φιστίκι ή τη σόγια, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Caelyx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία του σαρκώματος του Καρσί σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, το οποίο μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά με τοπική θεραπεία ή συστηματική θεραπεία με άλφα-ιντερφερόνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένης της διαφοράς στα φαρμακοκινητικά προφίλ και τα δοσολογικά σχήματα, το Caelyx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Καρδιακή τοξικότητα

Συνιστάται όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Caelyx να υποβάλλονται συστηματικά σε έλεγχο μέσω ΗΚΓ. Παροδικές μεταβολές στο ΗΚΓ, όπως επιπέδωση του κύματος T, κατάσπαση του S-T διαστήματος και καλοήθειες αρρυθμίες, δεν θεωρούνται υποχρεωτικές ενδείξεις για την διακοπή της θεραπείας με Caelyx. Παρ'όλα αυτά μείωση του συμπλέγματος QRS θεωρείται πιο ενδεικτική της καρδιακής τοξικότητας. Εάν παρατηρηθούν αυτές οι αλλαγές πρέπει να συνιστάται ως πιο αξιόπιστη δοκιμασία για μυοκαρδιακή βλάβη από ανθρακυκλίνες, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

Πιο ειδικές μέθοδοι για την εκτίμηση και τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας συγκρινόμενες με το ΗΚΓ είναι οι μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογραφία ή κατά προτίμηση με Αγγειογραφία Πολλαπλής Διόδου (MUGA). Οι μέθοδοι αυτές πρέπει να αποτελούν δοκιμασίες ρουτίνας πριν την έναρξη της θεραπείας με Caelyx και πρέπει να επαναλαμβάνονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας θεωρείται υποχρεωτική πριν από κάθε επιπλέον χορήγηση του Caelyx που υπερβαίνει την αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης για όλη τη ζωή των 450 mg/m².

Οι δοκιμασίες αξιολόγησης και οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν πιο πάνω για την παρακολούθηση της καρδιακής απόδοσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανθρακυκλίνες, πρέπει να γίνονται με την ακόλουθη σειρά: έλεγχος ΗΚΓ, μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Αν το αποτέλεσμα κάποιας εξέτασης υποδεικνύει πιθανή καρδιακή βλάβη σχετιζόμενη με την θεραπεία με Caelyx, το όφελος από την συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε σχέση με τον κίνδυνο της μυοκαρδιακής βλάβης.

Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο όπου απαιτείται θεραπεία, χορηγείστε Caelyx μόνο όταν το όφελος είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για τον ασθενή.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι λαμβάνουν Caelyx.

Οποτεδήποτε υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας, δηλαδή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχει μειωθεί σημαντικά σχετικά συγκρινόμενο με τιμές πριν τη θεραπεία και/ή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι μικρότερο από την προγνωστικά σχετική τιμή (π.χ., < 45 %), μπορεί να συστηθεί ενδομυοκαρδιακή βιοψία και πρέπει προσεκτικά να εκτιμάται το όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας έναντι του κινδύνου ανάπτυξης μη αναστρέψιμης καρδιακής βλάβης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να εμφανισθεί ξαφνικά χωρίς προηγούμενες αλλαγές του ΗΚΓ και μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και μερικές εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπείας.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλες ανθρακυκλίνες. Στην εκτίμηση της συνολικής δόσης της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη τυχόν προηγούμενη (ή ταυτόχρονη) θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες όπως άλλες ανθρακυκλίνες/ανθρακινόνες ή π.χ. 5-φλουοουρασίλ. Καρδιακή τοξικότητα επίσης μπορεί να εμφανιστεί σε αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλινών χαμηλότερες των 450 mg/m² σε ασθενείς με προηγηθείσα ακτινοβολία μεσοθωράκιου ή σε εκείνους που ταυτόχρονα λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη.

Το προφίλ καρδιακής ασφάλειας για το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται τόσο για καρκίνο του μαστού όσο και για καρκίνο των ωοθηκών (50 mg/m²) είναι παρόμοιο με το προφίλ των 20 mg/m² σε

ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8).

Μυελοκαταστολή

Πολλοί ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Caelyx έχουν μυελοκαταστολή κατά την έναρξη της θεραπείας οφειλόμενη σε παράγοντες όπως προϋπάρχουσα HIV νόσος ή πολυάριθμα ταυτόχρονα χορηγούμενα ή προηγούμενα φάρμακα, ή όγκοι που εμπλέκουν τον μυελό των οστών. Στην βασική δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν θεραπεία με δόση 50 mg/m², η μυελοκαταστολή ήταν γενικά ήπια προς μέτριας βαρύτητας, αναστρέψιμη, και δεν συσχετίστηκε με επεισόδια ουδετεροπενικής λοίμωξης ή σηψαιμία. Επιπρόσθετα, σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή του Caelyx έναντι του topotecan, η συχνότητα εμφάνισης της σχετιζόμενης με την θεραπεία σηψαιμίας ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν Caelyx σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβε topotecan. Παρόμοια χαμηλή συχνότητα εμφάνισης μυελοκαταστολής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν Caelyx σε μία κλινική δοκιμή πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με την εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, η μυελοκαταστολή εμφανίζεται να είναι η περιοριστική της δόσης ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Εξαιτίας του ενδεχόμενου καταστολής του μυελού των οστών, περιοδικές εξετάσεις αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx και κατ' ελάχιστον πριν από κάθε χορήγηση Caelyx.

Επίμονη σοβαρή μυελοκαταστολή, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερλοιμία ή αιμορραγία.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με σχήμα bleomycin/vincristine, εμφανίστηκαν συχνότερα ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx. Ασθενείς και γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την υψηλότερη αυτή συχνότητα εμφάνισης και να λαμβάνουν τις απαραίτητες προφυλάξεις.

Δευτεροπαθείς αιματολογικές κακοήθειες

Όπως και με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, αναφέρθηκαν δευτεροπαθείς οξείες μυελογενείς λευχαιμίες και μυελοδυσπλασίες σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με δοξορουβικίνη. Επομένως, κάθε ασθενής που λαμβάνει αγωγή με δοξορουβικίνη πρέπει να είναι υπό αιματολογική παρακολούθηση.

Δευτεροπαθή νεοπλάσματα του στόματος

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια (μεγαλύτερη του ενός έτους) έκθεση στο Caelyx ή σε εκείνους που λαμβάνουν συνολική δόση Caelyx μεγαλύτερη από 720 mg/m². Περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος διαγνώστηκαν τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx, καθώς και έως και 6 χρόνια μετά από την τελευταία δόση. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται σε τακτά διαστήματα για την παρουσία στοματικών εξελκώσεων ή οποιωνδήποτε στοματικών ενοχλήσεων που μπορεί να είναι ενδεικτικές δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αντιδράσεις που μοιάζουν με αλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν άσθμα, εξάνθημα, κνιδωτικό εξάνθημα, θωρακικό άλγος, πυρετό, υπέρταση, ταχυκαρδία, κνησμό, εφίδρωση, δύσπνοια, οίδημα του προσώπου, ρίγη, οσφυαλγία, σφίξιμο στο στήθος και το λαιμό ή/και υπόταση μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε λεπτά από την έναρξη της έγχυσης του Caelyx. Πολύ σπάνια, έχουν επίσης παρατηρηθεί σπασμοί σχετιζόμενοι με αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσωρινή διακοπή της έγχυσης οδηγεί συνήθως σε υποχώρηση αυτών των συμπτωμάτων χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Παρόλα αυτά, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φάρμακα (π.χ. αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη, και αντισπασμωδικά), καθώς επίσης και εξοπλισμός εκτάκτου ανάγκης για τη θεραπεία αυτών των συμπτωμάτων. Στους περισσότερους ασθενείς η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά μετά την αποκατάσταση όλων των συμπτωμάτων, χωρίς υποτροπή. Σπάνια επανεμφανίζονται αντιδράσεις κατά

την έγχυση μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Για να ελαχιστοποιήσετε το κίνδυνο αντιδράσεων κατά την έγχυση, η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται με ένα ρυθμό όχι μεγαλύτερο του 1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαβητικοί ασθενείς

Παρακαλούμε σημειώστε ότι κάθε φιαλίδιο Caelyx περιέχει σουκρόζη και η δόση χορηγείται σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση.

Για συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες απαιτούν τροποποίηση της δόσης ή διακοπή βλ. παράγραφο 4.8.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων του Caelyx με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και έχουν διεξαχθεί φάσης II δοκιμές συνδυασμού με συμβατικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε ασθενείς με γυναικολογικές κακοήθειες. Απαιτείται προσοχή στη ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Το Caelyx, όπως και άλλα σκευάσματα με υδροχλωρική δοξορουβικίνη, είναι δυνατόν να ενισχύει την τοξικότητα άλλων αντικαρκινικών θεραπειών. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών) που έχουν λάβει ταυτόχρονα κυκλοφωσφαμίδη ή ταξάνες, δεν παρουσιάστηκαν νέες επιπρόσθετες τοξικότητες. Σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, με τη χρήση της κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης έχει αναφερθεί επιδείνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας, της προκαλούμενης από την κυκλοφωσφαμίδη και αύξηση της ηπατοτοξικότητας από 6-μερκαπτοπουρίνη. Απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται συγχρόνως άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, ιδιαιτέρως όταν αυτά είναι μυελοτοξικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση Υπάρχουν υποψίες ότι όταν η υδροχλωρική δοξορουβικίνη χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες. Γι' αυτό, το Caelyx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια που αυτές ή ο σύντροφός τους λαμβάνουν Caelyx, καθώς και 6 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας με Caelyx (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Caelyx απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, ως εκ τούτου οι μητέρες πρέπει να σταματούν το θηλασμό πριν την έναρξη της θεραπείας με Caelyx. Οι ειδικοί σε θέματα υγείας συνιστούν οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιοσδήποτε συνθήκες, έτσι ώστε να αποφύγουν την μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Η επίδραση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Caelyx δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, στις μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες, ζάλη και υπνηλία σχετίζονται όχι συχνά (< 5 %) με τη χορήγηση του Caelyx. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα αυτά πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές για μαστό/ωοθήκες (50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες) ήταν παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία (ΠΠΕ). Η συνολική επίπτωση της ΠΠΕ που αναφέρθηκε ήταν 44,0 % - 46,1 %. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες, με σοβαρά (βαθμός 3) περιστατικά να έχουν αναφερθεί στο 17 % - 19,5 %. Η αναφερθείσα επίπτωση των απειλητικών για τη ζωή (βαθμός 4) περιπτώσεων ήταν < 1 %. Η ΠΠΕ δεν οδήγησε συχνά σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας (3,7 % - 7,0 %). Η ΠΠΕ χαρακτηρίζεται από επώδυνα, κηλιδώδη ερυθρά δερματικά εξανθήματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυτό το συμβάν, γενικά εμφανίζεται μετά από δύο ή τρεις κύκλους θεραπείας. Η βελτίωση συνήθως εμφανίζεται σε μία - δύο εβδομάδες και σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστούν μέχρι 4 εβδομάδες ή περισσότερο για την πλήρη αποκατάσταση. Η πυριδοξίνη σε δόση 50 - 150 mg ανά ημέρα και τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για την προφύλαξη και την θεραπεία της ΠΠΕ, εντούτοις αυτές οι θεραπείες δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες φάσης III. Άλλες στρατηγικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ΠΠΕ περιλαμβάνουν διατήρηση των χεριών και των ποδιών ψυχρών, εκθέτοντάς τα σε κρύο νερό (μούλιασμα, λουτρά ή κολύμβηση), αποφυγή της υπερβολικής ζέστης / ζεστού νερού και να αφήνονται ελεύθερα (χωρίς κάλτσες, γάντια ή υποδήματα με στενή εφαρμογή). Η ΠΠΕ φαίνεται να σχετίζεται αρχικά με το πρόγραμμα των δόσεων και μπορεί να ελαττωθεί επεκτείνοντας το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων κατά 1-2 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2). Εντούτοις αυτή η αντίδραση μπορεί να είναι σοβαρή και να προκαλεί ανικανότητα σε κάποιους ασθενείς και ίσως να απαιτήσει την διακοπή της θεραπείας. Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα και ναυτία αναφέρθηκαν επίσης συχνά σε πληθυσμούς με καρκίνο μαστού/ωοθηκών, ενώ στο Πρόγραμμα AIDS - KS (20 mg/m² κάθε 2 εβδομάδες), μυελοκαταστολή (κυρίως λευκοπενία) ήταν η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια (βλέπε σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας). ΠΠΕ αναφέρθηκε στο 16 % των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx συν βορτεζομίμη. ΠΠΕ Βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 5 % των ασθενών. Δεν αναφέρθηκε καμία ΠΠΕ βαθμού 4. Οι πιο συχνά αναφερθείσες (σχετιζόμενες με το φάρμακο απαιτούσες θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία συνδυασμού (Caelyx + βορτεζομίμη) ήταν ναυτία (40 %), διάρροια (35 %), ουδετεροπενία (33 %), θρομβοπενία (29 %), έμετος (28 %), κόπωση (27 %) και δυσκοιλιότητα (22 %).

Πρόγραμμα καρκίνου του μαστού

509 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο έλαβαν θεραπεία με Caelyx (n=254) σε δόση 50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες ή δοξορουβικίνη (n=225) σε δόση 60 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες, σε μία κλινική δοκιμή φάσης III (I97-328). Οι ακόλουθες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα με τη δοξορουβικίνη παρά με το Caelyx: ναυτία (53 % έναντι 37 %; βαθμός 3/4 5 % έναντι 3 %), έμετος (31 % έναντι 19 %; βαθμός 3/4 4 % έναντι λιγότερο από 1 %), οποιαδήποτε αλωπεκία (66 % έναντι 20 %), σημαντική αλωπεκία (54 % έναντι 7 %) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %; βαθμός 3/4 8 % έναντι 2 %).

Βλεννογονίτιδα (23 % έναντι 13 %; βαθμός 3/4 4 % έναντι 2 %) και στοματίτιδα (22 % έναντι 15 %; βαθμός 3/4 5 % έναντι 2 %) αναφέρθηκαν συχνότερα με το Caelyx παρά με την δοξορουβικίνη. Η μέση διάρκεια των συνηθέστερων σοβαρών (βαθμός 3/4) συμβαμάτων και για τις δύο ομάδες ήταν 30 ημέρες ή λιγότερο. Βλέπε τον Πίνακα 5 για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx.

Η επίπτωση απειλητικών για τη ζωή (βαθμός 4) αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν < 1,0 % και αναφέρθηκε σηψαιμία στο 1 % των ασθενών. Υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες ή με μεταγγίσεις ήταν αναγκαία στο 5,1 % και 5,5 % των ασθενών αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες (βαθμοί 3 και 4) σε αυτή την ομάδα ήταν χαμηλές, με αυξημένη συνολική χολερυθρίνη, AST και ALT να αναφέρονται σε ποσοστό 2,4 %, 1,6 % και < 1 % των ασθενών, αντίστοιχως. Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές καρκίνου του μαστού (50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες) (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx) ανά σοβαρότητα, κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και προτιμώμενο όρο
 Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

ΑΕ ανά σύστημα του σώματος	Καρκίνος του μαστού Όλες οι σοβαρότητες n=254 (≥ 5 %)	Καρκίνος του μαστού Βαθμοί 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Καρκίνος του μαστού n=404 (1-5 %) μη προαναφερθείσες σε κλινικές δοκιμές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	Φαρυγγίτιδα		Θυλακίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη, επιχείλια έλκη (μη ερπητικά), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές		Φαρυγγίτιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Συχνές	Λευκοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	Λευκοπενία, αναιμία	Θρομβοπενία
Όχι συχνές		Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	Ανορεξία		
Συχνές		Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Συχνές	Παραίσθησια	Παραίσθησια	Περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	Υπνηλία		
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές			Δακρύρροια, θαμπή όραση
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές			Κοιλιακή αρρυθμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Συχνές			Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Ναυτία, στοματίτιδα, έμετος		
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, εξέλκωση του στόματος	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, στοματίτιδα	Άλγος του στόματος

Όχι συχνές		Εξέλκωση του στόματος, δυσκοιλιότητα, έμετος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	ΠΠΕ*, αλωπεκία, εξάνθημα	ΠΠΕ*	
Συχνές	Ξηροδερμία, δυσχρωματισμός δέρματος, μελάγχρωση μη φυσιολογική, ερύθημα	Εξάνθημα	Φυσαλιδώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, ερυθματώδες εξάνθημα, διαταραχή των ονύχων, φολιφώδες δέρμα
Όχι συχνές		Μελάγχρωση μη φυσιολογική, ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Συχνές			Μυϊκοί σπασμοί κάτω άκρων, οστικός πόνος, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Συχνές			Μαστοδυνία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	Εξασθένηση, κόπωση, βλεννογονίτιδα ΜΑΚ		
Συχνές	Αδυναμία, πυρετός, πόνος	Εξασθένηση, βλεννογονίτιδα ΜΑΚ	Οίδημα, οίδημα κάτω άκρων
Όχι συχνές		Κόπωση, αδυναμία, πόνος	

* παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία (Σύνδρομο χειρός-ποδός).

Πρόγραμμα καρκίνου των ωοθηκών

512 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών (μια υποομάδα από 876 ασθενείς με συμπαγείς όγκους) έλαβαν θεραπεία με Caelyx σε δόση 50 mg/m² σε κλινικές δοκιμές. Βλέπε Πίνακα 6 για ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx.

Πίνακας 6. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές καρκίνου των ωοθηκών (50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες) (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx) ανά σοβαρότητα, κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και προτιμώμενο όρο
Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

ΑΕ ανά σύστημα του σώματος	Καρκίνος των ωοθηκών Όλες οι σοβαρότητες n=512 (≥ 5 %)	Καρκίνος των ωοθηκών Βαθμοί 3/4 n=512 (≥ 5 %)	Καρκίνος των ωοθηκών n=512 (1-5%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	Φαρυγγίτιδα		Λοίμωξη, μονιλίαση του στόματος, έρπης ζωστήρας, ουρολοιμώξη
Όχι συχνές		Φαρυγγίτιδα	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Λευκοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	Ουδετεροπενία	
Συχνές		Λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία	Υπόχρωμη αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές			Αλλεργική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	Ανορεξία		
Συχνές			Αφυδάτωση, καχεξία
Όχι συχνές		Ανορεξία	
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συχνές			Άγχος, κατάθλιψη, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Συχνές	Παραισθησία, υπνηλία		Κεφαλαλγία, ζάλη, νευροπάθεια, υπέρταση
Όχι συχνές		Παραισθησία, υπνηλία	
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές			Επιπεφυκίτιδα
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές			Καρδιαγγειακή διαταραχή
Αγγειακές διαταραχές			
Συχνές			Αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Συχνές			Δύσπνοια, αυξημένος βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, στοματίτιδα, έμετος		
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, εξέλκωση του στόματος	Ναυτία, στοματίτιδα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια	Εξέλκωση του στόματος, οισοφαγίτιδα, ναυτία και έμετος, γαστρίτιδα, δυσφαγία, ξηροστομία, μετεωρισμός, ουλίτιδα, στρέβλωση γεύσης
Όχι συχνές		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, εξέλκωση του στόματος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	ΠΠΕ*, αλωπεκία, εξάνθημα	ΠΠΕ*	

Συχνές	Ξηροδερμία, δυσχρωματισμός δέρματος	Αλωπεκία, εξάνθημα	Φλυκταινοφουσαλιδώδες εξάνθημα, κνησμός, αποφολιδωτική δερματίτιδα, διαταραχή δέρματος, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εφίδρωση, ακμή, δερματικό έλκος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Συχνές			Οσφυαλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Συχνές			Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Συχνές			Κολπίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	Εξασθένηση, διαταραχή βλεννογόνιου υμένα		
Συχνές	Πυρετός, πόνος	Εξασθένηση, διαταραχή βλεννογόνιου υμένα, πόνος	Ρίγη, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα
Όχι συχνές		Πυρετός	
Παρακλινικές εξετάσεις			
Συχνές			Απώλεια βάρους

* παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (Σύνδρομο χειρός-ποδός).

Η μυελοκαταστολή ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αντιμετωπίσιμη. Σηψαιμία σχετιζόμενη με λευκοπενία δεν παρατηρήθηκε συχνά (< 1 %). Υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες δεν απαιτήθηκε συχνά (< 5 %) και υποστήριξη με μεταγγίσεις απαιτήθηκε σε περίπου στο 15 % των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ένα υποσύνολο 410 ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών, κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες που εμφανίστηκαν σε κλινικές δοκιμές με Caelyx περιελάμβαναν αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης (συνήθως σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις) (5 %) και συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού (5 %). Αυξήσεις της AST αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά (< 1 %).

Ασθενείς με συμπαγείς όγκους: σε ένα μεγαλύτερο σύνολο 929 ασθενών με συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου των ωοθηκών) που αντιμετωπίστηκαν κυρίως με δόση 50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες, το προφίλ ασφάλειας και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι συγκρίσιμα με αυτά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε βασικές δοκιμές καρκίνου του μαστού και καρκίνου των ωοθηκών.

Πρόγραμμα πολλαπλού μυελώματος

Από τους 646 ασθενείς με πολλαπλούν μυελώμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία, 318 ασθενείς έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx 30 mg/m² ως μία μονώρη ενδοφλέβια έγχυση χορηγούμενη την ημέρα 4 μετά από βορτεζομίμη η οποία χορηγείται στα 1,3 mg/m² τις ημέρες 1, 4, 8, και 11, κάθε τρεις εβδομάδες ή με μονοθεραπεία βορτεζομίμης σε μία κλινική δοκιμή φάσης III. Βλ. Πίνακα 7 για ανεπιθύμητες επιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ≥ 5 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx συν βορτεζομίμη.

Ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα αιματολογικά συμβάματα που αναφέρθηκαν και με θεραπεία συνδυασμού Caelyx συν βορτεζομίμη και με μονοθεραπεία βορτεζομίμης. Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 3 και 4 ήταν υψηλότερη στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού απ' ότι στην ομάδα μονοθεραπείας (28 % έναντι 14 %). Η συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας βαθμού 3 και 4 ήταν υψηλότερη στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού απ'

ότι στην ομάδα μονοθεραπείας (22 % έναντι 14 %). Η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας ήταν παρόμοια και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (7 % έναντι 5 %).

Στοματίτιδα αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού (16 %) απ' ό τι στην ομάδα μονοθεραπείας (3 %) και οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν βαθμού 2 ή χαμηλότερου σε σοβαρότητα. Στοματίτιδα βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 2 % των ασθενών στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού. Δεν αναφέρθηκε στοματίτιδα βαθμού 4.

Ναυτία και έμετος αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού (40 % και 28 %) απ' ό τι στην ομάδα μονοθεραπείας (32 % και 15 %) και ήταν κυρίως βαθμού 1 και 2 σε σοβαρότητα.

Τερματισμός της θεραπείας του ενός ή και των δύο παραγόντων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκε στο 38 % των ασθενών. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε τερματισμό της θεραπείας της βορτεζομίμπης και του Caelyx συμπεριλάμβαναν ΠΠΕ, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, θρομβοπενία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κόπωση.

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε κλινική δοκιμή πολλαπλού μυελώματος (Caelyx 30 mg/m² σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη κάθε 3 εβδομάδες) ανά σοβαρότητα, κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και προτιμώμενο όρο
Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

ΑΕ ανά σύστημα του σώματος	Όλες οι σοβαρότητες n=318 (≥ 5 %)	Βαθμοί 3/4** n=318 (≥ 5 %)	Όλες οι σοβαρότητες n=318 (1-5 %)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	Έρπης απλός, έρπης ζωστήρας	Έρπης ζωστήρας	Πνευμονία, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία	
Συχνές	Λευκοπενία	Αναιμία, λευκοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	Ανορεξία		
Συχνές	Μειωμένη όρεξη	Ανορεξία	Αφυδάτωση, υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαίμια, υπονατρίαίμια, υπασβεστιαίμια
Όχι συχνές		Μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συχνές	Αϋπνία		Άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, νευραλγία, κεφαλαλγία		
Συχνές	Νευροπάθεια περιφερική, νευροπάθεια, παραισθησία, πολυνευροπάθεια, ζάλη, δυσγευσία	Νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια	Λήθαργος, υπαισθησία, συγκοπή, δυσαισθησία
Όχι συχνές		Κεφαλαγία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, παραισθησία, ζάλη	
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές			Επιπεφυκίτιδα
Αγγειακές διαταραχές			
Συχνές			Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, υπέρταση, φλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Συχνές	Δύσπνοια		Βήχας, επίσταξη, δύσπνοια μετά κόπωση
Όχι συχνές		Δύσπνοια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα		
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	Ναυτία, διάρροια, έμετος, στοματίτιδα	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, εξέλκωση του στόματος, ξηροστομία, δυσφαγία, αφθώδης στοματίτιδα
Όχι συχνές		Δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	ΠΠΕ*, εξάνθημα		
Συχνές	Ξηροδερμία	ΠΠΕ*	Κνησμός, βλατιδώδες εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, ερύθημα, υπέρχρωση δέρματος, πετέχειες, αλωπεκία, εξάνθημα από φάρμακο
Όχι Συχνές		Εξάνθημα	

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Συχνές	Άλγος στο άκρο		Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Συχνές			Ερύθημα του οσχέου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	Εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία		
Συχνές		Εξασθένιση, κόπωση	Περιφερικό οίδημα, ρίγη, γριπώδης συνδρομή, αίσθημα κακουχίας, υπερθερμία
Όχι συχνές		Πυρεξία	
Παρακλινικές εξετάσεις			
Συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο		Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κλάσμα εξώθησης μειωμένο, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη

* παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισησία (Σύνδρομο χειρός-ποδός).

** Οι βαθμοί 3/4 ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται στους όρους ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των σοβαροτήτων με μία συνολική συχνότητα εμφάνισης $\geq 5\%$ (βλ. ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στην πρώτη στήλη).

Πρόγραμμα σαρκόματος Kaposi σχετιζόμενου με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας
Κλινικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας που ελάμβαναν 20 mg/m² Caelyx, έδειξαν ότι η μυελοκαταστολή αποτελεί την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που θεωρείται σχετιζόμενη με το Caelyx, και η οποία παρουσιάστηκε πολύ συχνά (στο μισό περίπου των ασθενών).

Η λευκοπενία αποτελεί την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάζεται με το Caelyx σ' αυτό τον πληθυσμό. Έχουν παρατηρηθεί ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοκυτταροπενία. Τα συμβάντα αυτά μπορεί να παρουσιαστούν κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας. Η αιματολογική τοξικότητα μπορεί να απαιτήσει μείωση της δοσολογίας ή διακοπή ή καθυστέρηση της θεραπείας. Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το Caelyx σε ασθενείς όταν οι τιμές του ANC είναι $< 1000/\text{mm}^3$ και/ή οι τιμές αιμοπεταλίων $< 50.000/\text{mm}^3$. G-CSF (ή GM-CSF) μπορεί να δοθεί ως ταυτόχρονη θεραπεία προς υποστήριξη των αιματολογικών παραμέτρων όταν ο ANC είναι $< 1000/\text{mm}^3$ σε επόμενους κύκλους. Η αιματολογική τοξικότητα για ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών είναι λιγότερο σοβαρή από εκείνη των ασθενών με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παραπάνω παράγραφο για ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών).

Ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό προέκυψαν συχνά σε κλινικές μελέτες με το Caelyx και μπορεί να σχετίζονται με ευκαιριακές λοιμώξεις στους ασθενείς με AIDS. Ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi συνδεδεμένο με σύνδρομο ανοσολογικής ανεπάρκειας μετά τη χορήγηση του Caelyx και συνήθως παρατηρούνται σε ασθενείς με HIV επαγόμενη ανοσοανεπάρκεια. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ευκαιριακές λοιμώξεις στις κλινικές

μελέτες ήταν καντιντίαση, κυτταρομεγαλοϊός, απλός έρπης, πνευμονία από *Pneumocystis carinii* και σύμπλεγμα από μυκοβακτηρίδιο *avium*.

Πίνακας 8. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας του CIOMS III
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
συχνές	μονιλίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
πολύ συχνές	ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
συχνές	θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
συχνές	ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
όχι συχνές	σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
συχνές	ζάλη
όχι συχνές	παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	
συχνές	αμφιβληστροειδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	
συχνές	αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
συχνές	δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
πολύ συχνές	ναυτία
συχνές	διάρροια, στοματίτιδα, έμετος, εξέλκωση του στόματος, κοιλιακό άλγος, γλωσσίτιδα, δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
συχνές	αλωπεκία, εξάνθημα
όχι συχνές	Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (ΠΠΕ)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
συχνές	εξασθένιση, πυρετός, οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με έγχυση
Παρακλινικές εξετάσεις	
συχνές	απώλεια βάρους

Άλλες λιγότερο συχνά (< 5 %) παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Μετά την κυκλοφορία αναφέρθηκε σπάνια σ' αυτόν τον πληθυσμό φυσαλλιδώδες εξάνθημα.

Κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες προέκυψαν συχνά (≥ 5 %) συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στην αλκαλική φωσφατάση, στην AST και τη χολερυθρίνη οι οποίες θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο και όχι με το Caelyx. Μείωση στην αιμοσφαιρίνη και τα αιμοπετάλια αναφέρθηκε λιγότερο σπάνια (< 5 %). Σηψαιμία σχετιζόμενη με λευκοπενία αναφέρθηκε σπάνια (< 1 %). Ορισμένες από τις ανωμαλίες αυτές πιθανώς να σχετίζονται με την υποκείμενη HIV λοίμωξη και όχι με το Caelyx.

Όλοι οι ασθενείς

Σε 100 από 929 ασθενείς (10,8 %) με συμπαγείς όγκους, περιεγράφησαν κατά τη διάρκεια της αγωγής με Caelyx ως έχοντες μια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, όπως καθορίζεται από τους ακόλουθους Costart όρους: αλλεργική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, άσθμα, οίδημα προσώπου, υπόταση, αγγειοδιαστολή, κνίδωση, οσφυαλγία, θωρακικό άλγος, ρίγη, πυρετός, υπέρταση, ταχυκαρδία, δυσπεψία, ναυτία, ζάλη, δύσπνοια, φαρυγγίτιδα, εξάνθημα, κνησμός, εφίδρωση, αντίδραση στο σημείο της ένεσης και αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος. Μόνιμη διακοπή της θεραπείας αναφέρθηκε όχι συχνά στο 2 %. Παρατηρήθηκε παρόμοιο ποσοστό εμφάνισης αντιδράσεων στην έγχυση (12,4 %) και διακοπή της θεραπείας (1,5 %) στο πρόγραμμα του καρκίνου του μαστού. Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που λαμβάνουν Caelyx συν βορτεζομίμη, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση σε συχνότητα 3 %. Σε ασθενείς με σάρκωμα Karosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, χαρακτηρίζονταν από ερυθρότητα, δύσπνοια, οίδημα προσώπου, κεφαλαλγία, ρίγη, οσφυαλγία, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα και του λαιμού ή/και υπόταση και μπορεί να αναμένονται σε συχνότητα 5 % - 10 %. Πολύ σπάνια, έχουν παρατηρηθεί σπασμοί σχετιζόμενοι με αντιδράσεις κατά την έγχυση. Σε όλους τους ασθενείς, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση εμφανίστηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Προσωρινή διακοπή της έγχυσης συνήθως συνεπάγεται αποκατάσταση αυτών των συμπτωμάτων χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Σε σχεδόν όλους τους ασθενείς, η θεραπεία με Caelyx μπορεί να επαναχορηγηθεί εφόσον όλα τα συμπτώματα υποχωρήσουν, χωρίς επανεμφάνιση. Οι αντιδράσεις στην έγχυση σπάνια επανεμφανίζονται μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας με Caelyx (βλ. παράγραφο 4.2).

Μυελοκαταστολή σχετιζόμενη με αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία και σπανίως εμπύρετη ουδετεροπενία, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx.

Στοματίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχείς εγχύσεις από συμβατική υδροχλωρική δοξορουβικίνη και αναφέρθηκε επίσης συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Caelyx. Δεν παρεμπόδιζε τους ασθενείς στο να ολοκληρώσουν την θεραπεία, ούτε απαιτήθηκε τροποποίηση της δοσολογίας εκτός και αν η στοματίτιδα επηρέαζε την ικανότητα του ασθενούς να φάει. Στην περίπτωση αυτή το μεσοδιάστημα της δόσης αυξήθηκε κατά 1 - 2 εβδομάδες ή μειώθηκε η δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξημένη συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με την θεραπεία με δοξορουβικίνη σε αθροιστικές δόσεις που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του > 450 mg/m² ή σε χαμηλότερες δόσεις για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου. Ενδομυοκαρδιακές βιοψίες στους εννέα από τους δέκα ασθενείς με σάρκωμα Karosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας που έλαβαν αθροιστικές δόσεις Caelyx μεγαλύτερες από 460 mg/m², δεν έδειξαν μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από τις ανθρακυκλίνες. Η συνιστώμενη δόση του Caelyx για ασθενείς με σάρκωμα Karosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας είναι 20 mg/m² κάθε δύο έως τρεις εβδομάδες. Η αθροιστική δοσολογία με την οποία η καρδιοτοξικότητα θα μπορούσε να αποτελέσει λόγο ανησυχίας γι' αυτούς τους ασθενείς με σάρκωμα Karosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (> 400 mg/m²) θα απαιτούσε πάνω από 20 σειρές θεραπείας Caelyx για 40 μέχρι 60 εβδομάδες.

Επιπλέον, έγιναν ενδομυοκαρδιακές βιοψίες σε 8 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης των 509 mg/m² - 1.680 mg/m². Το εύρος των βαθμολογιών στην κλίμακα καρδιοτοξικότητας του Billingham ήταν 0 - 1,5 βαθμοί. Αυτοί οι βαθμοί σχετίζονται με καθόλου ή με ήπια καρδιολογική τοξικότητα.

Στη βασική δοκιμή φάσης III έναντι της δοξορουβικίνης, 58/509 (11,4 %) άτομα που τυχαιοποιήθηκαν (10 έλαβαν θεραπεία με Caelyx σε δόση των 50 mg/m²/κάθε 4 εβδομάδες έναντι 48 που έλαβαν θεραπεία με δοξορουβικίνη σε δόση 60 mg/m²/κάθε 3 εβδομάδες) ικανοποίησαν τα κριτήρια που έθετε το πρωτόκολλο για την καρδιακή τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή/και στην παρακολούθηση. Η καρδιακή τοξικότητα ορίστηκε ως μείωση κατά 20 βαθμούς ή μεγαλύτερη από την αρχική αξιολόγηση αν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά την ανάπαυση παρέμενε στα κανονικά επίπεδα ή μείωση κατά 10 βαθμούς ή μεγαλύτερη αν το LVEF ήταν παθολογικό (λιγότερο από το χαμηλότερο όριο για να είναι κανονικό). Κανένα από τα 10 άτομα του Caelyx που είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF δεν παρουσίασε

σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίθετα, 10 από τα 48 άτομα της δοξορουβικίνης που είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF παρουσίασαν επίσης σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου ενός υποσυνόλου ασθενών με καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, που έλαβε θεραπεία με μία δόση των 50 mg/m²/κύκλο με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του έως 1.532 mg/m², η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν χαμηλή. Από τους 418 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx 50 mg/m²/κύκλο, και έχοντας μία αρχική μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και τουλάχιστον μία επαναληπτική μέτρηση που εκτιμήθηκαν με MUGA scan, 88 ασθενείς είχαν μία αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης > 400 mg/m², ένα επίπεδο έκθεσης που σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής τοξικότητας με συμβατική δοξορουβικίνη. Μόνο 13 από αυτούς τους 88 ασθενείς (15 %) είχαν τουλάχιστον μία κλινικά σημαντική αλλαγή στο LVEF, που ορίστηκε ως μία τιμή LVEF λιγότερο από 45 % ή μία μείωση τουλάχιστον 20 βαθμών από την αρχική. Επιπλέον, μόνο 1 ασθενής (αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης 944 mg/m²), διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης λόγω κλινικών συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Όπως και με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, έχουν αναφερθεί δευτεροπαθής οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλασία σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με δοξορουβικίνη. Επομένως κάθε ασθενής που λαμβάνει θεραπεία με δοξορουβικίνη πρέπει να είναι υπό αιματολογική παρακολούθηση.

Αν και έχει αναφερθεί πολύ σπάνια τοπική νέκρωση μετά από εξαγγείωση, το Caelyx θεωρείται ότι προκαλεί ερεθισμό. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η χορήγηση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης με την μορφή των λιποσφαιρίων μειώνει το ενδεχόμενο βλάβης από εξαγγείωση. Αν παρατηρηθούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης (π.χ. τσούξιμο, ερύθημα) διακόψτε την έγχυση αμέσως και επαναλάβετε σε άλλη φλέβα. Η τοποθέτηση πάγου πάνω από την περιοχή της εξαγγείωσης για περίπου 30 λεπτά μπορεί να καταπραΰνει την τοπική αντίδραση. Το Caelyx δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια.

Αναμνηστική αντίδρασης του δέρματος εξαιτίας της προηγούμενης ακτινοθεραπείας έχει σπάνια αναφερθεί με τη χορήγηση του Caelyx.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την μετά την κυκλοφορία εμπειρία με το Caelyx περιγράφονται στον Πίνακα 9. Οι συχνότητες παρέχονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές ≥ 1/10
Συχνές ≥ 1/100 και < 1/10
Όχι συχνές ≥ 1/1.000 και < 1/100
Σπάνιες ≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Πολύ σπάνιες < 1/10.000 περιλαμβάνοντας μεμονωμένες αναφορές

Πίνακας 9. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την μετά την κυκλοφορία εμπειρία με το Caelyx

<u>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</u>	
πολύ σπάνιες	δευτεροπαθή νεοπλάσματα του στόματος ¹
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>	
όχι συχνές	φλεβική θρομβοεμβολή, περιλαμβάνει θρομβοφλεβίτιδα, φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>	
πολύ σπάνιες	πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση

¹ Περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια (περισσότερο του ενός έτους) έκθεση στο Caelyx ή σε εκείνους που λαμβάνουν συνολική δόση Caelyx μεγαλύτερη από 720 mg/m² (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με υδροχλωρική δοξορουβικίνη επιδεινώνει τις τοξικές επιδράσεις της βλεννογονίτιδας, της λευκοπενίας και της θρομβοκυτταροπενίας. Η θεραπεία της οξείας υπερδοσολογίας στον σοβαρά μυελοκατεσταλμένο ασθενή, συνίσταται από νοσοκομειακή νοσηλεία, αντιβιοτικά, μετάγγιση αιμοπεταλίων και κοκκιοκυττάρων, και συμπτωματική αγωγή για την βλεννογονίτιδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κυτταροτοξικοί παράγοντες (ανθρακυκλίνες και παρεμφερείς ουσίες), κωδικός ATC: L01DB01.

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία του Caelyx είναι η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, ένα κυτταροτοξικό αντιβιοτικό τύπου ανθρακυκλίνης που λαμβάνεται από τον *Streptomyces peucetius var. caesius*. Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της δοξορουβικίνης κατά των όγκων δεν είναι γνωστός. Γενικά, πιστεύεται ότι η αναστολή του DNA, του RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, ευθύνεται για ένα μεγάλο μέρος της κυτταροτοξικής δράσης. Αυτό είναι πιθανώς το αποτέλεσμα της παρεμβολής της ανθρακυκλίνης ανάμεσα σε παραπλήσια ζεύγη βάσεων της διπλής έλικας του DNA, εμποδίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο, την εκτύλιξή τους για αντιγραφή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ολοκληρώθηκε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III του Caelyx έναντι της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε 509 ασθενείς. Επιτεύχθηκε ο στόχος, όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο της απόδειξης της μη-κατωτερότητας μεταξύ του Caelyx και της δοξορουβικίνης. Η σχέση κινδύνου για την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (PFS) ήταν 1,00 (95 % CI για HR=0,82 – 1,22). Η HR της θεραπείας για την PFS προσαρμοσμένο για προγνωστικές μεταβλητές ήταν παρόμοια με την PFS για τον πληθυσμό πρόθεσης για θεραπεία (ITT).

Η πρωταρχική ανάλυση της καρδιοτοξικότητας έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακού επεισοδίου ως συνάρτηση αθροιστικής δόσεως ανθρακυκλίνης ήταν σημαντικά μικρότερος με Caelyx παρά με δοξορουβικίνη (HR=3,16, p < 0,001). Σε αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 450 mg/m² δεν υπήρξαν καρδιακά επεισόδια με το Caelyx.

Μία συγκριτική μελέτη φάσης III του Caelyx έναντι της τοποτεκάνης σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών κατόπιν αποτυχίας της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ολοκληρώθηκε σε 474 ασθενείς. Υπήρξε όφελος ως προς την Συνολική Επιβίωση (OS) για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη όπως ενδείκνυται από μία σχέση κινδύνου (HR) 1,216 (95 % CI: 1,000, 1,478), p=0,050. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 56,3 %, 34,7 % και 20,2 % αντίστοιχα με Caelyx, συγκρινόμενα με 54,0 %, 23,6 % και 13,2 % με τοποτεκάνη.

Για την υποομάδα των ασθενών με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνα η διαφορά ήταν μεγαλύτερη: HR 1,432 (95 % CI: 1,066, 1,923), $p=0,017$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 74,1 %, 51,2 % και 28,4 % αντίστοιχα με Caelyx, συγκρινόμενα με 66,2 %, 31,0 % και 17,5 % με τοποτεκάνη.

Οι θεραπείες ήταν παρόμοιες στην υποομάδα των ασθενών με νόσο ανθεκτική στην πλατίνα: HR 1,069 (95 % CI: 0,823, 1,387), $p=0,618$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 41,5 %, 21,1 % και 13,8 % αντίστοιχα με Caelyx, συγκρινόμενα με 43,2 %, 17,2 % και 9,5 % με τοποτεκάνη.

Μία φάσης III τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού Caelyx συν βορτεζομίμη με τη μονοθεραπεία βορτεζομίμης σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι δεν εμφάνισαν πρόοδο ενόσω ελάμβαναν θεραπεία βασισμένη στις ανθρακυκλίνες διεξήχθη σε 646 ασθενείς. Υπήρξε μία σημαντική βελτίωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την πρόοδο της νόσου (TTP) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Caelyx συν βορτεζομίμη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη όπως φαίνεται από μία μείωση του κινδύνου (RR) κατά 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, βάσει των 407 TTP συμβαμάτων. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με τους 8,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Caelyx συν βορτεζομίμη. Μία ενδιάμεση ανάλυση οριζόμενη από το πρωτόκολλο (βάσει των 249 TTP συμβαμάτων) προκάλεσε πρόωρο τερματισμό της μελέτης λόγω αποτελεσματικότητας. Η ενδιάμεση ανάλυση έδειξε μία μείωση κινδύνου του TTP κατά 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με τους 9,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Caelyx συν βορτεζομίμη. Αυτά τα αποτελέσματα, παρόλο που δεν έχουν ωριμάσει, αποτέλεσαν την τελική ανάλυση οριζόμενη από το πρωτόκολλο. Η τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (OS) που πραγματοποιήθηκε μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 8,6 ετών δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 30,8 μήνες (95% CI: 25,2-36,5 μήνες) για τους ασθενείς με μονοθεραπεία βορτεζομίμης και 33,0 μήνες (95% CI: 28,9-37,1 μήνες) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx με βορτεζομίμη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Caelyx είναι μία μορφή μακράς διάρκειας πεγκυλιωμένης λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα περιέχουν στην επιφάνειά τους εμφυτευμένα τμήματα του υδρόφιλου πολυμερούς μεθοξυπολυαιθυλενικής γλυκόλης (MPEG). Αυτές οι γραμμικές MPEG ομάδες εκτείνονται στην επιφάνεια των λιποσωμάτων, και δημιουργούν ένα προστατευτικό κάλυμμα, που μειώνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λιπιδικής μεμβράνης διπλής στιβάδας και των συστατικών του πλάσματος. Αυτό επιτρέπει στα λιποσώματα του Caelyx να παραμένουν για παρατεταμένη χρονική περίοδο μέσα στην κυκλοφορία του αίματος. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα είναι αρκετά μικρά (μέση διάμετρος τους περίπου 100 nm), ώστε να περνούν ακέραια (να εξαγγειώνονται) διαμέσου των ελαττωματικών αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους όγκους. Η διείσδυση των πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων διαμέσου των αιμοφόρων αγγείων και η είσοδος και συσσώρευσή τους σε όγκους έχει καταδειχθεί σε ποντικούς με όγκους από καρκίνωμα του παχέος εντέρου C-26 και σε διαγονιδιακούς ποντικούς με βλάβες παρόμοιες με εκείνες του σαρκώματος Karosi. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχουν επίσης μία χαμηλής διαπερατότητας λιπιδιακή εσωτερική υποστηρικτική δομή και ένα εσωτερικό υδατικό ρυθμιστικό σύστημα που σε συνδυασμό διατηρούν την υδροχλωρική δοξορουβικίνη εγκλωβισμένη καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής των λιποσωμάτων στην κυκλοφορία.

Η φαρμακοκινητική πλάσματος του Caelyx στους ανθρώπους διαφέρει σημαντικά από αυτή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για πρότυπα σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Σε χαμηλότερες δόσεις ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$), το Caelyx παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική. Πάνω από το δοσολογικό εύρος των $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ το Caelyx επέδειξε μη γραμμική φαρμακοκινητική. Η κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη παρουσίασε εκτεταμένη κατανομή στους

ιστούς (όγκος κατανομής, 700 έως 11000 l/m²) και ταχεία κάθαρση (24 ώρες έως 73 l/m²). Αντιθέτως, το φαρμακοκινητικό προφίλ του Caelyx υποδηλώνει ότι το Caelyx περιορίζεται κυρίως στο αγγειακό υγρό και ότι η κάθαρση της δοξορουβικίνης από το αίμα εξαρτάται από τον λιποσωμιακό φορέα. Η δοξορουβικίνη γίνεται διαθέσιμη αφού τα λιποσφαίρια εξαγγειωθούν και εισέλθουν στους ιστούς.

Σε ισοδύναμες δόσεις, η συγκέντρωση στο πλάσμα και οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για το Caelyx που αντιπροσωπεύουν κυρίως πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή υδροχλωρική δοξορουβικίνη (που περιέχει 90 έως 95 % της μετρούμενης δοξορουβικίνης) είναι σημαντικά υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με τα κλασικά σκευάσματα της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Το Caelyx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η φαρμακοκινητική του Caelyx εκτιμήθηκε σε 120 ασθενείς από 10 διαφορετικές κλινικές δοκιμές χρησιμοποιώντας την προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η φαρμακοκινητική του Caelyx πάνω από το δοσολογικό εύρος των 10 mg/m² έως 60 mg/m² περιγράφηκε καλύτερα από ένα πρότυπο δύο διαμερισμάτων μη γραμμικό, με εισαγωγή μηδενικής τάξης και Michaelis - Menten εξάλειψη. Η μέση ενδογενής κάθαρση του Caelyx ήταν 0,030 l/h/m² (εύρος 0,008 – 0,152 l/h/m²) και ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,93 l/m² (εύρος 0,96 – 3,85 l/m²) προσεγγίζοντας τον όγκο του πλάσματος. Ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής κυμαινόταν μεταξύ 24 – 231 ωρών, με μέσο όρο 73,9 ώρες.

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού

Η φαρμακοκινητική του Caelyx όπως υπολογίστηκε σε 18 ασθενείς με καρκίνωμα του μαστού ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,016 l/ώρα/m² (εύρος 0,009 – 0,027 l/ώρα/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,46 l/m² (εύρος 1,10 – 1,64 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 71,5 ώρες (εύρος 45,2 – 98,5 ώρες).

Ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών

Η φαρμακοκινητική του Caelyx που υπολογίστηκε σε 11 ασθενείς με καρκίνωμα των ωοθηκών ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,021 l/h/m² (εύρος 0,008 – 0,041 l/h/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος της κατανομής ήταν 1,95 l/m² (εύρος 1,67 – 2,40 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 75,0 ώρες (εύρος 36,1 – 125 ώρες).

Ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

Η φαρμακοκινητική του Caelyx στο πλάσμα έχει εκτιμηθεί σε 23 ασθενείς με KS, που έλαβαν εφάπαξ δόσεις 20 mg/m² χορηγούμενες με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Caelyx (που αφορούν κατά κύριο λόγο την πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή υδροχλωρική δοξορουβικίνη και χαμηλά επίπεδα μη ενκαψυλιωμένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης) που παρατηρήθηκαν μετά από δόσεις των 20 mg/m² παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας που έλαβαν Caelyx

Μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα	
Παράμετρος	20 mg/m ² (n=23)
Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα* (μg/ml)	8,34 ± 0,49

Κάθαρση στο πλάσμα (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Όγκος κατανομής (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (μg/ml.h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ χρόνος ημιζωής (ώρες)	5,2 ± 1,4
λ ₂ χρόνος ημιζωής (ώρες)	55,0 ± 4,8

* Μετρήσεις στο τέλος μίας 30λεπτης έγχυσης

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε ζώα, το τοξικολογικό προφίλ του Caelyx, παρουσιάζει μεγάλες ομοιότητες με αυτό που αναφέρθηκε για ανθρώπους οι οποίοι λαμβάνουν επί μακρόν εγχύσεις κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Με το Caelyx, η ενκαψυλίωση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχει ως αποτέλεσμα τα παρακάτω που διαφέρουν όμως σε ένταση ως εξής:

Καρδιοτοξικότητα

Μελέτες σε κουνέλια έδειξαν ότι η καρδιοτοξικότητα του Caelyx είναι μικρότερη σε σύγκριση με τα συμβατικά σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δερματική τοξικότητα

Σε μελέτες που έγιναν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Caelyx σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκαν σοβαρές δερματικές φλεγμονές και σχηματισμοί ελκών που παρατηρήθηκαν σε δοσολογίες ανάλογες με της κλινικής πράξης. Στη μελέτη με σκύλους, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα αυτών των αλλοιώσεων μειώθηκαν μειώνοντας τη δόση ή επιμηκύνοντας τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων. Παρόμοιες δερματικές βλάβες οι οποίες περιγράφονται ως παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς μετά από μακροχρόνια ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναφυλακτοειδής αντίδραση

Κατά τη διάρκεια τοξικολογικών μελετών, με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε σκύλους, παρατηρήθηκε μια οξεία αντίδραση που χαρακτηρίζεται από υπόταση, ωχρή βλεννώδη μεμβράνη, σιελόρροια, έμετο και περιόδους υπερδραστηριότητας που ακολουθούνται από υποδραστηριότητα και λήθαργο μετά από τη χορήγηση πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων (εικονικού φαρμάκου). Μια παρόμοια αλλά λιγότερο σοβαρή αντίδραση σημειώθηκε επίσης σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Caelyx και κλασική δοξορουβικίνη.

Η υπόταση μειώθηκε με χορήγηση αντιισταμινικών προ της θεραπείας. Εν τούτοις η αντίδραση αυτή δεν ήταν απειλητική για τη ζωή και οι σκύλοι ανέκαμψαν γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τοπική τοξικότητα

Μελέτες υποδόριας ανεκτικότητας έδειξαν ότι το Caelyx, αντίθετα από την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη, προξενεί ηπιότερο τοπικό ερεθισμό ή βλάβη στον ιστό μετά από πιθανή εξαγγείωση.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση

Παρ'όλο ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με το Caelyx, η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το φαρμακολογικώς δραστικό συστατικό του Caelyx, είναι μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα εικονικού φαρμάκου δεν είναι ούτε μεταλλαξιογόνα ούτε γονοτοξικά.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Το Caelyx έχει ως αποτέλεσμα ήπια έως μέτρια ατροφία των ωοθηκών και των όρχεων σε ποντίκια μετά από εφάπαξ δόση 36 mg/kg. Μειωμένο ορχικό βάρος και υποσπερμία παρουσιάστηκε σε αρουραίους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις > 0,25 mg/kg/ημέρα καθώς επίσης και διάχυτη εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων και αξιοσημείωτη μείωση της σπερματογένεσης σε σκύλους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.6).

Νεφροτοξικότητα

Μία μελέτη έδειξε ότι το Caelyx σε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μεγαλύτερη της διπλάσιας της κλινικής δόσης προκαλεί νεφρική τοξικότητα σε πιθήκους. Νεφρική τοξικότητα έχει παρατηρηθεί με ακόμα χαμηλότερες εφάπαξ δόσεις HCl δοξορουβικίνης σε αρουραίους και κουνέλια. Από τη στιγμή που μία αξιολόγηση της βάσης δεδομένων ασφάλειας μετά την κυκλοφορία για το Caelyx σε ασθενείς δεν έχει δείξει μία σημαντική ευθύνη του Caelyx για νεφροτοξικότητα, αυτά τα ευρήματα σε πιθήκους μπορεί να μην έχουν σχέση με την εκτίμηση κινδύνου του ασθενούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40 (MPEG-DSPE)
πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (HSPC)
χοληστερόλη
θειϊκό αμμώνιο
σακχαρόζη
ιστιδίνη
ύδωρ για ενέσιμα
υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

20 μήνες.

Μετά την αραίωση:

- Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχειδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.
- Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.
- Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια τύπου I, το κάθε ένα με σιλικονοποιημένο γκρι πώμα από βρωμοβουτύλιο, και σφραγίδα αλουμινίου, με χορηγήσιμο όγκο 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Το Caelyx διατίθεται σε συσκευασία του ενός ή των δέκα φιαλιδίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Να μην χρησιμοποιείτε υλικό που παρουσιάζει ενδείξεις ιζήματος ή άλλη σωματιδιακή ύλη.

Χρειάζεται προσοχή κατά τον χειρισμό του Caelyx. Πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το Caelyx έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, ξεπλύνετε αμέσως καλά με άφθονο σαπούνι και νερό. Το Caelyx πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων, σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Καθορίζεται η δόση του Caelyx που θα χορηγηθεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Κατόπιν, λαμβάνεται ο σωστός όγκος του Caelyx μέσα σε αποστειρωμένη σύριγγα. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσηπτη τεχνική αφού δεν υπάρχουν συντηρητικά ή βακτηριοστατικοί παράγοντες μέσα στο Caelyx. Η κατάλληλη δόση του Caelyx πρέπει να αραιωθεί μέσα σε διάλυμα 5 % (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση πριν τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, αραιώστε το Caelyx σε 250 ml, και για δόσεις ≥ 90 mg, αραιώστε το Caelyx σε 500 ml. Αυτό μπορεί να εγχυθεί μέσα σε 60 ή 90 λεπτά όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Η χρήση άλλου διαλύτη, πέρα από το διάλυμα γλυκόζης 5 % (50 mg/ml) για έγχυση, ή η παρουσία τυχόν βακτηριοστατικού παράγοντος, όπως η βενζυλική αλκοόλη, μπορεί να προκαλέσει την καθίζηση του Caelyx.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Caelyx με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μίας περιφερικής φλέβας. Να μη το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/011/001
EU/1/96/011/002
EU/1/96/011/003
EU/1/96/011/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 1996
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Μαΐου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMEA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

CAELYX ΚΟΥΤΙ 20 mg/10 ml – 1 φιαλίδιο
CAELYX ΚΟΥΤΙ 20 mg/10 ml – 10 φιαλίδια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caelyx 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεγκυλιωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml του Caelyx περιέχει 2 mg πεγκυλιωμένης λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40, πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, χοληστερόλη,θειικό αμμώνιο, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια
20 mg/10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση, μετά την αραίωση σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΝΑ ΜΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Φιαλίδια που έχουν χρησιμοποιηθεί μερικώς πρέπει να απορρίπτονται.

Κυτταροτοξικό

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/011/001 (1 φιαλίδιο)
EU/1/96/011/002 (10 φιαλίδια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Caelyx 20 mg/10 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

CAELYX ΚΟΥΤΙ 50 mg/25 ml – 1 φιαλίδιο
CAELYX ΚΟΥΤΙ 50 mg/25 ml – 10 φιαλίδια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caelyx 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεγκυλιωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml του Caelyx περιέχει 2 mg πεγκυλιωμένης λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40, πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, χοληστερόλη,θειϊκό αμμώνιο, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια
50 mg/25 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση, μετά την αραίωση σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΝΑ ΜΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗΣ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Φιαλίδια που έχουν χρησιμοποιηθεί μερικώς πρέπει να απορρίπτονται.

Κυτταροτοξικό

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/011/003 (1 φιαλίδιο)
EU/1/96/011/004 (10 φιαλίδια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Caelyx 50 mg/25 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

CAELYX ΕΤΙΚΕΤΑ 20 mg/10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Caelyx 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεγκυλωμένη λιποσωμιακή υδροχλωρική δοξορουβικίνη

Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

CAELYX ΕΤΙΚΕΤΑ 50 mg/25 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Caelyx 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Πεγκυλωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη

Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/25 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Caelyx 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Πεγκυλιωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Caelyx και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Caelyx
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Caelyx
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Caelyx
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Caelyx και ποια είναι η χρήση του

Το Caelyx είναι ένας παράγοντας κατά των όγκων.

Το Caelyx χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων. Το Caelyx επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου της ωοθήκης. Χρησιμοποιείται για να θανατώνει τα καρκινικά κύτταρα, να συρρικνώνει το μέγεθος του όγκου, να επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου και να παρατείνει την επιβίωσή σας.

Το Caelyx χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο, τη βορτεζομίμη, για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, ενός καρκίνου του αίματος σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία.

Το Caelyx χρησιμοποιείται επίσης για να βελτιώσει το σάρκωμα του Kaposi συμπεριλαμβανομένων επιπέδωσης, μείωσης, ακόμη και συρρίκνωση του καρκίνου. Άλλα συμπτώματα του σαρκώματος Kaposi όπως οίδημα γύρω από τον όγκο μπορεί επίσης να βελτιωθούν ή να εξαφανιστούν.

Το Caelyx περιέχει ένα δραστικό συστατικό, το οποίο μπορεί να αλληλεπιδρά με τα κύτταρα με τέτοιο τρόπο ώστε να σκοτώνει επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα. Η υδροχλωρική δοξορουβικίνη στο Caelyx είναι κλεισμένη μέσα σε πολύ μικρά σφαιρίδια που ονομάζονται πεγκυλιωμένα λιποσώματα, τα οποία βοηθούν στη μεταφορά του φαρμάκου από το αίμα στους καρκινικούς ιστούς περισσότερο, παρά στον υγιή φυσιολογικό ιστό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Caelyx

Μην χρησιμοποιήσετε το Caelyx

- σε περίπτωση αλλεργίας στην υδροχλωρική δοξορουβικίνη, τα φιστίκια ή τη σόγια, ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε θεραπεία για καρδιακή ή ηπατική νόσο,
- εάν έχετε διαβήτη, γιατί το Caelyx περιέχει ζάχαρη με αποτέλεσμα ίσως να απαιτείται προσαρμογή της αγωγής λαμβάνετε για το διαβήτη,
- εάν έχετε σάρκωμα Kaposi και σας έχει αφαιρεθεί ο σπλήνας,
- εάν παρατηρήσετε έλκη, δυσχρωματισμό ή οποιαδήποτε δυσφορία στο στόμα σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Caelyx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους, επειδή δεν είναι γνωστό πώς θα τα επηρεάσει αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Caelyx

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή,
- σχετικά με οποιεσδήποτε άλλες αντικαρκινικές θεραπείες λαμβάνετε ή έχετε λάβει στο παρελθόν, καθώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με θεραπείες που μειώνουν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Αν δεν είστε σίγουροι σχετικά με τις θεραπείες που έχετε λάβει ή για τυχόν παθήσεις που είχατε, συζητήστε το θέμα με τον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το δραστικό συστατικό του Caelyx, μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια που εσείς ή ο σύντροφός σας παίρνετε το Caelyx καθώς και 6 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας με Caelyx.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη μπορεί να είναι επιβλαβής στα βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας με Caelyx. Οι ειδικοί υγείας συνιστούν ότι οι γυναίκες που φέρουν τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες ώστε να αποφύγουν μετάδοση του HIV.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές εάν αισθάνεσθε κούραση ή υπνηλία από τη θεραπεία με Caelyx.

Το Caelyx περιέχει έλαιο σόγιας και νάτριο

Το Caelyx περιέχει έλαιο σόγιας. Αν είστε αλλεργικός στο φιστίκι ή τη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Caelyx περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Caelyx

Το Caelyx είναι μία μοναδική σύνθεση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Πόσο Caelyx πρέπει να χρησιμοποιηθεί

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, το Caelyx θα χορηγείται σε μία δόση των 50 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες για όσο διάστημα η νόσος δεν εξελίσσεται και είστε σε θέση να ανεχθείτε την αγωγή.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για πολλαπλό μυέλωμα και έχετε ήδη λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία, το Caelyx θα χορηγείται σε μία δόση των 30 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας) ως μία ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας την ημέρα 4

από το σχήμα 3 εβδομάδων βορτεζομίμπης αμέσως μετά την έγχυση βορτεζομίμπης. Η δόση επαναλαμβάνεται εφ' όσον ανταποκρίνεστε ικανοποιητικά και ανέχεστε τη θεραπεία.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για σάρκωμα Kaposi, το Caelyx θα χορηγείται σε μία δόση των 20 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 2 έως 3 εβδομάδες για 2 – 3 μήνες και στη συνέχεια όσο συχνά αυτό είναι απαραίτητο, για να διατηρηθεί η βελτίωση της κατάστασής σας.

Πώς χορηγείται το Caelyx

Το Caelyx θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό σας υπό μορφή ενστάλαξης (έγχυση) στη φλέβα. Ανάλογα με τη δόση και την ένδειξη, αυτή μπορεί να διαρκέσει από 30 λεπτά μέχρι περισσότερο από μία ώρα (π.χ. 90 λεπτά).

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Caelyx από την κανονική

Οξεία υπερδοσολογία επιδεινώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπως στοματικά έλκη ή μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο αίμα. Η θεραπεία θα περιλαμβάνει χορήγηση αντιβιοτικών, μετάγγιση αιμοπεταλίων και χρήση παραγόντων που διεγείρουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων και συμπτωματική αγωγή των στοματικών ελκών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Caelyx, οι παρακάτω αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν: έξαψη στο πρόσωπο, δύσπνοια, πονοκέφαλος, ρίγη, πόνος στην πλάτη, σφίξιμο στο θώρακα ή/και το λαιμό, πόνος στο λαιμό, χαμηλή ή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, πρήξιμο στο πρόσωπο, πυρετός, ζάλη, ναυτία, δυσπεψία, κνησμός, εξάνθημα και εφίδρωση. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν συμβεί σπασμοί. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί τσούξιμο ή πρήξιμο στο δέρμα στο σημείο της ένεσης. Εάν η ενστάλαξη σας τσούζει ή πονά ενώ λαμβάνετε τη δόση του Caelyx, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Επικοινωνείτε αμέσως με το γιατρό σας εάν:

- εμφανίσετε επώδυνη ερυθρότητα στο δέρμα των χεριών και των ποδιών,
- εμφανίσετε επώδυνη ερυθρότητα του δέρματος και/ή φλύκταινες στο σώμα ή μέσα στο στόμα,
- εμφανίσετε καρδιακά προβλήματα,
- εμφανίσετε έλκη στο στόμα,
- εμφανίσετε πυρετό ή οποιοδήποτε άλλο σημείο λοίμωξης,
- εμφανίσετε αιφνίδια δύσπνοια ή οξύ θωρακικό άλγος το οποίο μπορεί να χειροτερέψει με βαθιά εισπνοή ή βήχα,
- εμφανίσετε πρήξιμο, θερμότητα, ή ευαισθησία στους μαλακούς ιστούς του ποδιού σας, ορισμένες φορές με πόνο ο οποίος χειροτερεύει όταν στέκεστε ή περπατάτε.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεταξύ των εγχύσεων, τα παρακάτω μπορεί να συμβούν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ερυθρότητα, οίδημα και πληγές στις παλάμες των χεριών και τις πατούσες των ποδιών. Αυτές οι ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνά και μερικές φορές είναι σοβαρές. Σε σοβαρές περιπτώσεις, αυτές οι ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν ορισμένες καθημερινές δραστηριότητες και μπορεί να διαρκέσουν για 4 εβδομάδες ή περισσότερο πριν υποχωρήσουν πλήρως. Ο γιατρός μπορεί να επιθυμεί να καθυστερήσει την έναρξη και / ή να ελαττώσει τη δόση της επόμενης θεραπείας

(βλέπε Τεχνικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του συνδρόμου χειρός-ποδός, παρακάτω),

- πόνος ή πληγές στο στόμα ή τον φάρυγγα, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, απώλεια ορέξεως, απώλεια βάρους,
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων, που μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης λοίμωξης. Η αναιμία (μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων) μπορεί να προκαλέσει κόπωση και η μείωση των αιμοπεταλίων πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγιών. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι μειωμένες τιμές λευκοκυττάρων μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή λοίμωξη. Λόγω των πιθανών μεταβολών στις τιμές των αιμοποιητικών κυττάρων θα κάνετε αιματολογικές εξετάσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα. Από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με σάρκωμα Karosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας που συνέκρινε το Caelyx με άλλο θεραπευτικό σχήμα (bleomycin/vincristine), μπορεί να υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ορισμένων λοιμώξεων με το Caelyx. Παρόλα αυτά, σε αντίθεση με την εμπειρία με ασθενείς με σάρκωμα Karosi σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, όταν το Caelyx συγκρίθηκε με μία κλασική θεραπεία για προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών (topotecan), ο κίνδυνος λοιμώξεων ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με Caelyx. Ο κίνδυνος χαμηλών αριθμών αιμοσφαιρίων και λοιμώξεων ήταν παρομοίως χαμηλός σε μελέτες καρκίνου του μαστού. Κάποια από αυτά τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να σχετίζονται με την ασθένειά σας και όχι με το Caelyx,
- γενικό αίσθημα κόπωσης, αδυναμία, αίσθημα που μοιάζει με τσίμπημα από βελόνες ή πόνος στα χέρια και τα πόδια.
- τριχόπτωση.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- στομαχικό άλγος,
- στοματικές άφθες(λοίμωξη από μύκητα στο στόμα), πληγές στη μύτη, αιμορραγία από τη μύτη σας, επιχειλίδιο έρπης και φλεγμονή της γλώσσας,
- οι τιμές των εξετάσεων που σχετίζονται με την ηπατική λειτουργία μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Caelyx,
- υπνηλία, ζάλη, λιποθυμία, οστικός πόνος, πόνος στους μαστούς, μη φυσιολογική μυϊκή τάση, μυϊκός πόνος, κράμπες ή πρήξιμο στα κάτω άκρα, γενικό πρήξιμο, φλεγμονή κερατοειδούς (η φωτοευαίσθητη μεμβράνη του ματιού), αυξημένη παραγωγή δακρύων, θολή όραση, αίσθημα που μοιάζει με τσίμπημα από βελόνες ή πόνος στα χέρια και τα πόδια,
- φλεγμονή των τριχοθυλακίων, λεπιώδες δέρμα, φλεγμονή ή εξάνθημα, ανώμαλος χρωματισμός δέρματος και βλάβες των ονύχων,
- καρδιακά προβλήματα, π.χ. ακανόνιστοι κτύποι καρδιάς, διευρυμένα αιμοφόρα αγγεία,
- πυρετός, αυξημένη θερμοκρασία ή άλλο σημείο λοίμωξης που μπορεί να σχετίζεται με τη νόσο,
- αναπνευστικά προβλήματα π.χ. δυσκολία στην αναπνοή ή βήχας που μπορεί να σχετίζεται με λοιμώξεις, ως αποτέλεσμα της νόσου σας,
- μη επαρκές νερό στο σώμα (αφυδάτωση), σημαντική απώλεια βάρους και απώλεια μυϊκής μάζας, χαμηλά επίπεδα ασβέστιου, μαγνήσιου, καλίου ή νάτριου στο αίμα, υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα,
- φλεγμονή του οισοφάγου, φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου, δυσκολία στην κατάποση, ξηροστομία, μετεωρισμός, φλεγμονή των ούλων (ουλίτιδα), μεταβολή της αίσθησης της γεύσης,
- φλεγμονή του κόλπου,
- πόνος κατά την ούρηση
- αν είχατε προηγουμένως δερματικές αντιδράσεις π.χ. πόνο, ερυθρότητα και ξηρότητα του δέρματος κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, αυτό μπορεί να συμβεί και με το Caelyx,
- αρθραλγία, μειωμένη ή μη φυσιολογική αίσθηση στη διέγερση, φλεγμονή του κερατοειδούς, ερυθρότητα του οφθαλμού, ερυθρότητα του όσχεου, πιθανά να συμβούν με ένα συνδυασμό Caelyx και βορτεζομίμπης.

Όταν το Caelyx χρησιμοποιείται μόνο του, ορισμένες από αυτές τις ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν και κάποιες δεν έχουν συμβεί καθόλου.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- σύγχυση,

- φλεγμονή των φλεβών και σχηματισμός θρόμβων αίματος στις φλέβες που θα μπορούσε να οδηγήσει σε απόφραξη της αιματικής ροής στους πνεύμονές σας προκαλώντας δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό άλγος και αίσθημα παλμών.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως εκτεταμένη απολέπιση δέρματος, φλύκταινες καθώς και διάβρωση βλεννογόνιου υμένα (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση),
- καρκίνος του στόματος μπορεί να προκύψει όταν το Caelyx λαμβάνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα (περισσότερο από ένα χρόνο).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Μέθοδοι πρόληψης και θεραπείας του συνδρόμου χειρός - ποδός περιλαμβάνουν:

- μουλιάζετε τα χέρια ή/και τα πόδια σε λεκάνη με κρύο νερό όταν είναι δυνατόν (π.χ. όταν βλέπετε τηλεόραση, διαβάζετε ή ακούτε ραδιόφωνο),
- κρατάτε τα χέρια και τα πόδια ακάλυπτα (όχι γάντια, κάλτσες κλπ.),
- παραμένετε σε δροσερά μέρη,
- κάνετε δροσερά μπάνια κατά τη διάρκεια ζεστού καιρού,
- αποφύγετε την έντονη γυμναστική που μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό στα πόδια (π.χ. τροχάδην),
- αποφύγετε την έκθεση του δέρματος σε πολύ ζεστό νερό (π.χ. υδρομασάζ, σάουνα),
- αποφεύγετε στενά παπούτσια ή παπούτσια με ψηλά τακούνια.

Πυριδοξίνη (Βιταμίνη Β6):

- η βιταμίνη Β6 διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή,
- λάβετε 50 - 150 mg την ημέρα αρχίζοντας με την εμφάνιση των πρώτων σημείων ερυθρότητας ή μυρμηκίασης.

5. Πώς να φυλάσσετε το Caelyx

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Μετά την αραιώση:

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει δειχθεί για 24 ώρες σε 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι παρουσιάζει ενδείξεις καθίζησης ή οποιαδήποτε άλλη σωματιδιακή ύλη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Caelyx

- Η δραστική ουσία είναι υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Ένα ml του Caelyx περιέχει 2 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε μία πεγκυλιωμένη λιποσωματική μορφή.
- Τα άλλα συστατικά είναι άλας νατρίου του α-(2-[1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο(3)φωσφοξυ]αιθυλοκαρβάμυλο)-ω-μεθοξυπολυ(οξυαιθυλενίου)-40 (MPEG-DSPE), πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (HSPC), χοληστερόλη, θεϊκό αμμώνιο, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) και υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH). Βλέπε παράγραφο 2.

Caelyx πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: φιαλίδια τα οποία παρέχουν 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Εμφάνιση του Caelyx και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το διάλυμα προς έγχυση είναι στείρο, ημιδιαφανές και κόκκινο. Το Caelyx διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια σε μονή συσκευασία ή σε συσκευασία των δέκα φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON"Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
2740-262 PORTO SALVO
PORTUGAL
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας (βλέπε παράγραφο 3):

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό του διαλύματος Caelyx. Απαιτείται η χρήση γαντιών. Εάν το Caelyx έλθει σε επαφή με το δέρμα ή το βλεννογόνο, ξεπλύνετε αμέσως καλά με σαπούνι και νερό. Το Caelyx πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Καθορίστε τη δόση του Caelyx που θα χορηγηθεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Λάβετε το σωστό όγκο του Caelyx μέσα σε μία αποστειρωμένη σύριγγα. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσηπτη τεχνική, αφού δεν υπάρχει συντηρητικό ή βακτηριοστατικός παράγοντας στο Caelyx. Η κατάλληλη δόση του Caelyx πρέπει να αραιωθεί σε διάλυμα 5 % (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση πριν τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, αραιώστε το Caelyx σε 250 ml και για δόσεις ≥ 90 mg, αραιώστε το Caelyx σε 500 ml.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση χορηγείται σε ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση από την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις του Caelyx μπορούν να χορηγηθούν μέσα σε μία περίοδο 60 λεπτών.

Στο πρόγραμμα δοκιμών του καρκίνου του μαστού, επιτράπηκε τροποποίηση της έγχυσης για τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση ως ακολούθως: 5% της συνολικής δόσης εγχύονταν αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης διπλασιαζόταν τα επόμενα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή, η έγχυση ολοκληρωνόταν την επόμενη ώρα με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει πρώιμα συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης από την έγχυση, διακόψτε αμέσως την έγχυση, χορηγήστε κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικό ή/και βραχείας διάρκειας δράσης κορτικοστεροειδές) και αρχίστε ξανά σε βραδύτερο ρυθμό.

Η χρήση οποιουδήποτε άλλου διαλύτη εκτός του διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση, ή η παρουσία οποιουδήποτε βακτηριοστατικού παράγοντα όπως η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει καθίζηση του Caelyx.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Caelyx με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μίας περιφερικής φλέβας. Να μην το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.