

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml Caelyx pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid i en pegyleret liposomal formulering.

Caelyx pegylated liposomal er doxorubicinhydrochlorid indkapslet i liposomer med overfladebundet methoxypolyethylenglycol (MPEG). Denne proces er kendt som pegylering og beskytter liposomer fra detektion af det mononukleære fagocytssystem (MPS), hvilket øger cirkulationstiden i blodet.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Produktet indeholder helhydrogeneret sojafosfatidylcholin (fra soyabønner) – se pkt. 4.3.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Dispersionen er steril, gennemsigtig og rød.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Caelyx pegylated liposomal er indiceret:

- Som monoterapi til patienter med metastaserende brystcancer, hvor der er en øget kardiell risiko.
- Til behandling af fremskreden ovariecancer hos kvinder, hvor førstevalgs platinbaseret kemoterapeutisk behandling er mislykket.
- I kombination med bortezomib til behandlingen af progressiv myelomatose hos patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til knoglemarvstransplantation.
- Til behandling af AIDS-relateret Kaposi sarkom (KS) hos patienter med lave CD4-tal (< 200 CD4-lymfocytter/mm³) og udbredt hud-/slimhinde- eller indvoldssygdom.

Caelyx pegylated liposomal kan anvendes som førstevalgs systemisk kemoterapi eller som andenhånds kemoterapi hos AIDS-KS patienter, hvis sygdom har progredieret med, eller hos patienter, der ikke tåler forudgående systemisk kombinationskemoterapi omfattende mindst to af følgende lægemidler: Et vinka-alkaloid, bleomycin og standard doxorubicin (eller andet antracyklin).

4.2 Dosering og administration

Caelyx pegylated liposomal bør kun indgives under opsyn af en kvalificeret onkolog specialiseret i indgift af cytotoxiske midler.

Caelyx pegylated liposomal udviser enestående farmakokinetiske egenskaber og må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Dosering

Brystcancer/ovariecancer

Caelyx pegylated liposomal indgives intravenøst i en dosis på 50 mg/m² én gang hver fjerde uge, så længe sygdommen ikke progredierer, og patienten fortsætter med at tolerere behandlingen.

Myelomatose

Caelyx pegylated liposomal indgives i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 i 3-ugers behandlingen med bortezomib. Caelyx pegylated liposomal gives som en 1-times infusion straks efter bortezomibinfusionen. Behandlingen med bortezomib består af 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge. Dosis bør gentages så længe patienten responderer tilfredsstillende og tåler behandlingen. Dosering af begge lægemidler på dag 4 kan udskydes i op til 48 timer, hvis det er medicinsk nødvendigt. Bortezomibdoser bør gives med mindst 72 timers interval.

AIDS-relateret KS

Caelyx pegylated liposomal indgives intravenøst i en dosis på 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Undgå kortere intervaller end 10 dage, idet lægemiddelakkumulering og øget toksicitet ikke kan udelukkes. Behandling af patienter i to til tre måneder anbefales for at opnå et terapeutisk respons. Fortsæt behandling efter behov for at opretholde et terapeutisk respons.

Alle patienter

Hvis patienten oplever tidlige symptomer eller tegn på infusionsreaktion (se pkt. 4.4 og 4.8), seponer da øjeblikkeligt infusionen, giv hensigtsmæssig præmedicinering (antihistamin og/eller kortvirkende kortikosteroid) og start igen med en langsommere hastighed.

Retningslinjer for dosisjustering af Caelyx pegylated liposomal

For at modvirke bivirkninger som palmopantar erytrodysestesi (PPE) og stomatitis eller hæmatologisk toksicitet kan dosis reduceres eller udskydes. Retningslinjer for Caelyx pegylated liposomal-dosisjustering sekundært til ovennævnte bivirkninger er angivet i tabellerne nedenfor. Graduering af toksiciteten i disse tabeller er baseret på National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabellerne for PPE (tabel 1) og stomatitis (tabel 2) angiver fremgangsmåden, som blev fulgt for dosisjustering i kliniske undersøgelser af bryst- eller ovariecancerbehandling (justering af den anbefalede 4 ugers behandlingscyklus): hvis disse toksiciteter forekommer i patienter med AIDS relateret KS, kan den anbefalede 2 til 3 ugers behandlingscyklus modificeres på tilsvarende vis.

Tabellen for hæmatologisk toksicitet (tabel 3) angiver fremgangsmåden, som blev fulgt for dosisjustering i kliniske undersøgelser af behandling af patienter udelukkende med bryst- eller ovariecancer. Dosisjustering hos patienter med AIDS-KS findes efter tabel 4.

Tabel 1. Palmopantar erytrodysestesi

Grad af toksicitet ved nuværende bedømmelse	Uge efter forudgående Caelyx pegylated liposomal-dosis		
	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Grad 1 (let erytem, hævelse eller deskvamation, som ikke forstyrrer daglige aktiviteter)	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hudtoksicitet, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hudtoksicitet, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval

Grad 2 (erytem, deskvamation eller hævelse, som forstyrrer, men ikke udelukker, normale fysiske aktiviteter; små blister eller sårddannelser mindre end 2 cm i diameter)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval
Grad 3 (blisterdannelse, sårddannelse eller hævelse, som forstyrrer gang eller normale daglige aktiviteter; kan ikke bære almindeligt tøj)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen
Grad 4 (diffus eller lokal proces, som forårsager infektiøse komplikationer eller en sengeliggende tilstand eller hospitalsindlæggelse)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen

Tabel 2. Stomatitis

Grad af toksicitet ved nuværende bedømmelse	Uge efter forudgående Caelyx pegylated liposomal-dosis		
	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Grad 1 (smertefrie sår, erytem eller let ømhed)	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 stomatitis, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 stomatitis, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval eller træk patienten ud af behandlingen i henhold til lægens vurdering
Grad 2 (smertefuldt erytem, ødem eller sår, men kan spise)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4 ugers interval eller træk patienten ud af behandlingen i henhold til lægens vurdering
Grad 3 (smertefuldt erytem, ødem eller sår, men kan ikke spise)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen
Grad 4 (kræver parenteral eller enteral ernæring)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen

Tabel 3. Hæmatologisk toksicitet (neutrofile granulocytter (ANC) eller blodplader) – behandling af patienter med bryst- eller ovariecancer

GRAD	ANC	BLODPLADER	JUSTERING
Grad 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Genoptag behandling uden dosisreduktion.
Grad 2	1.000 – < 1.500	50.000 - < 75.000	Vent til ANC $\geq$ 1.500 og blodplader $\geq$ 75.000; gendoser uden dosisreduktion.
Grad 3	500 – < 1.000	25.000 - < 50.000	Vent til ANC $\geq$ 1.500 og blodplader $\geq$ 75.000; gendoser uden dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25.000	Vent til ANC $\geq$ 1.500 og blodplader $\geq$ 75.000; reducer dosis med 25 % eller fortsæt normaldosering med støtte af vækstfaktor.

For patienter med myelomatose, der bliver behandlet med Caelyx pegylated liposomal i kombination med bortezomib, og som oplever PPE eller stomatitis, bør Caelyx pegylated liposomal-dosis ændres som beskrevet i henholdsvis Tabel 1 og 2 ovenfor. Tabel 4 nedenfor viser det skema, der er fulgt for andre doseringsændringer i den kliniske undersøgelse af kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal og bortezomib af patienter med myelomatose. Der henvises til produktresuméet for bortezomib for mere detaljeret information om bortezomibdosis og dosisjustering.

Tabel 4. Dosisjustering for Caelyx pegylated liposomal + bortezomib kombinationsbehandling – patienter med myelomatose

Patientstatus	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	Indgiv ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4; hvis det er efter dag 4, reducer næste dosis med 25 %.	Reducer næste dosis med 25 %.
På en hvilken som helst dag med indgivelse af medicin efter dag 1 for hver cyklus: Blodpladetæl $< 25.000/\text{mm}^3$ Hæmoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Indgiv ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4; hvis det er efter dag 4, reducer næste dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser, hvis bortezomib er reduceret for hæmatologisk toksicitet.*	Indgives ikke, hvis 2 eller flere doser i en cyklus ikke er givet, reducer dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser.
Grad 3 eller 4 non-hæmatologisk medicinrelateret toksicitet	Indgives ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducer dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.	Indgives ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducer dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.
Neuropatisk smerte eller perifer neuropati	Ingen dosisjustering.	Se produktresuméet for bortezomib.

* Der henvises til produktresuméet for bortezomib for mere information om bortezomibdosis og dosisjustering.

For AIDS-KS-patienter, der behandles med Caelyx pegylated liposomal, kan hæmatologisk toksicitet nødvendiggøre dosisreduktion, seponering eller udsættelse af behandlingen. Afbryd midlertidigt behandlingen med Caelyx pegylated liposomal hos patienter med ANC-tal $< 1000/\text{mm}^3$ og/eller thrombocytaltal $< 50.000/\text{mm}^3$. G-CSF (eller GM-CSF) kan gives som samtidig behandling for at øge antallet af blodlegemer, når ANC-tallet er $< 1000/\text{mm}^3$ i efterfølgende cyklusser.

Nedsat leverfunktion

Caelyx pegylated liposomal farmakokinetik bestemt i et lille antal patienter med forhøjede total-bilirubin værdier afviger ikke fra patienter med normal total-bilirubin; indtil flere erfaringer er opnået, bør Caelyx pegylated liposomal-dosis i patienter med nedsat leverfunktion imidlertid reduceres baseret på erfaringen fra de kliniske ovarieundersøgelelsesprogrammer for bryst- og ovariecancer som følger:

hvis bilirubin er mellem 1,2 – 3,0 mg/dl ved initiering af behandlingen, reduceres den første dosis med 25 %. Hvis bilirubin er > 3,0 mg/dl, reduceres den første dosis med 50 %. Hvis patienten tolererer den første dosis uden en stigning i serum-bilirubin eller leverenzymmer, kan dosis i cyklus 2 forøges til det næste dosisniveau, det vil sige hvis første dosis er reduceret med 25 %, øg til normaldosis i cyklus 2; hvis første dosis er reduceret med 50 %, øg til 75 % af normaldosis i cyklus 2. Dosis kan forøges til normaldosis i efterfølgende cykluser, hvis det tolereres. Caelyx pegylated liposomal kan anvendes til patienter med levermetastaser med samtidig forhøjelse af bilirubin og leverenzymmer op til 4 gange den øvre grænse af normalområdet. Vurder leverfunktionen ved brug af konventionelle kliniske laboratorieundersøgelser såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin før indgift af Caelyx pegylated liposomal.

Nedsat nyrefunktion

Da doxorubicin metaboliseres i leveren og udskilles i galden, bør dosisjustering ikke være nødvendig. Populations-farmakokinetiske data (i det undersøgte område for creatinin clearance 30 - 156 ml/min) viser, at udskillelsen af Caelyx pegylated liposomal ikke påvirkes af nyrefunktionen. Der findes ingen farmakokinetiske data for patienter med creatinin clearance under 30 ml/minut.

Splenektomerede patienter med AIDS-relateret KS

Da der ikke er erfaring med Caelyx pegylated liposomal hos patienter, som har fået foretaget splenektomi, anbefales behandling med Caelyx pegylated liposomal ikke.

Pædiatrisk population

Erfaring med børn er begrænset. Caelyx pegylated liposomal anbefales ikke til patienter under 18 år.

Eldre

Populations-baseret analyse viser, at alder over det undersøgte område (21 – 75 år) ikke signifikant ændrer farmakokinetikken af Caelyx pegylated liposomal.

Administration

Caelyx pegylated liposomal administreres som intravenøs infusion. For yderligere instruktioner om tilberedning og særlige forholdsregler for håndtering (se pkt. 6.6).

Caelyx pegylated liposomal må ikke administreres som bolusinjektion eller ufortyndet dispersion. Det anbefales, at Caelyx pegylated liposomal-infusionsslangen forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %) for at opnå yderligere fortynding og mindske risikoen for trombose og ekstravasation. Infusionen kan gives i en perifer vene. Må ikke administreres med in-line filtre. Caelyx pegylated liposomal må ikke indgives intramuskulært eller subkutan (se pkt. 6.6).

For doser < 90 mg: fortynd Caelyx pegylated liposomal i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

For doser ≥ 90 mg: fortynd Caelyx pegylated liposomal i 500 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Brystcancer/ovariecancer/myelomatose

For at minimere risikoen for infusionsreaktioner indgives den første dosis med en hastighed, som ikke overstiger 1 mg/minut. Hvis der ikke ses en infusionsreaktion, kan efterfølgende Caelyx pegylated liposomal-infusioner indgives over en 60 minutters periode.

Hos patienter, som oplever en infusionsreaktion, bør infusionsmetoden modificeres på følgende måde: 5 % af den totale dosis infunderes langsomt i løbet af de første 15 minutter. Hvis dette tåles uden reaktion, kan infusionshastigheden fordobles de næste 15 minutter. Hvis dette tåles, kan infusionen afsluttes i løbet af den næste time med en total infusionstid på 90 minutter.

AIDS-relateret KS

Caelyx pegylated liposomal-dosen fortyndes i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning og indgives som intravenøs infusion over 30 minutter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Caelyx pegylated liposomal må ikke anvendes til behandling af AIDS-KS, der kan behandles effektivt med lokal terapi eller systemisk alfa-interferon.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af forskelle i farmakokinetiske egenskaber og dosering må Caelyx pegylated liposomal ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Kardiel toksicitet

Det anbefales, at alle patienter, der behandles med Caelyx pegylated liposomal, rutinemæssigt og hyppigt får taget elektrokardiogram. Forbigående EKG-ændringer såsom T-takudfladning, ST-depression og godartede arytmier anses ikke for at være tvingende årsag til seponering af Caelyx pegylated liposomal. Dog anses reduktion af QRS-bølgen som tegn på kardial toksicitet. Indtræder denne ændring, skal den mest definitive test for antracyklin myokardiel skade, en endomyokardiel biopsi, overvejes.

Mere specifikke metoder til evaluering og monitorering af hjertefunktion end EKG er måling af venstre ventrikels ejektionsfraktion ved ekkokardiografi eller endnu bedre ved flervejs-angiografi (MUGA). Disse metoder skal anvendes rutinemæssigt før initiering af Caelyx pegylated liposomal-behandling og bør gentages jævnlige under behandlingen. Vurderingen af venstre ventrikels funktion betragtes som obligatorisk før hver yderligere indgift af Caelyx pegylated liposomal, der overstiger en kumulativ dosis over livstid for antracyklin på 450 mg/m².

De ovenfor beskrevne tests og metoder til monitorering af hjertefunktionen under antracyklin-behandling skal anvendes i følgende rækkefølge: EKG-monitorering, måling af venstre ventrikels ejektionsfraktion og endomyokardiel biopsi. Hvis et prøveresultat tyder på mulig kardiel skade i forbindelse med Caelyx pegylated liposomal-behandling, skal fordelene ved fortsat terapi nøje vurderes over for risikoen for kardiel skade.

Anvend kun Caelyx pegylated liposomal til patienter med behandlingskrævende kardiovaskulær sygdom, hvis fordelene opvejer risikoen for patienten.

Udvis forsigtighed over for patienter med forringet hjertefunktion, der behandles med Caelyx pegylated liposomal.

Ved mistanke om kardiomyopati, det vil sige når venstre ventrikels ejektionsfraktion er faldet væsentligt i forhold til værdierne før behandlingen, og/eller venstre ventrikels ejektionsfraktion er lavere end en prognostisk relevant værdi (for eksempel < 45 %), kan endomyokardiel biopsi overvejes og fordelene ved fortsat behandling skal omhyggeligt vurderes over for risikoen for at udvikle irreversibel skade på hjertet.

Hjerteinsufficiens på grund af kardiomyopati kan forekomme pludseligt uden forudgående ændringer i EKG og kan også forekomme flere uger efter behandlingsophør.

Forsigtighed skal iagttages hos patienter, der har modtaget andre antracykliner. I vurderingen af den samlede dosis doxorubicinhydrochlorid skal også indgå enhver forudgående (eller samtidig) behandling med kardiotoxiske præparater såsom andre antracykliner/antraquinoner eller f.eks. 5-fluorouracil. Kardiotoxicitet kan også forekomme ved kumulative antracyklindoser mindre end 450 mg/m² hos patienter med forudgående mediastinal strålebehandling eller hos patienter i samtidig cyclophosphamidbehandling.

Den kardielle sikkerhedsprofil ved den anbefalede dosering til både bryst- og ovariecancer (50 mg/m²) svarer til 20 mg/m² profilen for patienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8).

Myelosuppression

Mange patienter, der behandles med Caelyx pegylated liposomal, har *baseline*-myelosuppression som følge af faktorer såsom deres præeksisterende hiv-sygdom eller adskillige samtidige eller forudgående medicinske behandlinger eller tumorer involverende knoglemarven. I den centrale undersøgelse hos patienter med ovariecancer behandlet med en dosis på 50 mg/m², var myelosuppression generelt let til moderat, reversibel og var ikke forbundet med episoder af neutropenisk infektion eller sepsis. Ydermere, i en kontrolleret klinisk undersøgelse af Caelyx pegylated liposomal sammenlignet med topotecan var hyppigheden af behandlingsrelateret sepsis betydelig mindre i Caelyx pegylated liposomal-behandlede ovariecancerpatienter i forhold til topotecan behandlingsgruppen. En lignende lav forekomst af myelosuppression sås hos patienter med metastaserende brystcancer, som fik Caelyx pegylated liposomal i en klinisk undersøgelse med dette som førstevalgspræparat. I modsætning til erfaringen med bryst- eller ovariecancerpatienter synes myelosuppression at være den dosisbegrænsende bivirkning hos patienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8). På grund af risikoen for knoglemarvssuppression skal regelmæssige blodtællinger foretages under behandling med Caelyx pegylated liposomal, og som minimum før hver dosis af Caelyx pegylated liposomal.

Vedvarende alvorlig myelosuppression kan medføre superinfektion eller blødning.

I kontrollerede kliniske undersøgelser med patienter med AIDS-KS var opportunistiske infektioner tilsyneladende mere hyppige under behandling med Caelyx pegylated liposomal sammenlignet med bleomycin/vincristin behandling. Patienter og læger skal være klar over denne højere forekomst og handle herefter.

Sekundære hæmatologiske maligniteter

Som for andre DNA-beskadigende antineoplastiske stoffer har sekundære akutte myeloide leukæmier og myelodysplasier været rapporteret hos patienter, der har fået kombinationsbehandling med doxorubicin. Enhver patient, behandlet med doxorubicin, bør derfor holdes under hæmatologisk overvågning.

Sekundære orale neoplasmer

Der er i yderst sjældne tilfælde rapporteret om sekundær oral cancer hos patienter efter langvarig (over et år) eksponering for Caelyx pegylated liposomal og hos patienter, der fik en kumulativ dosis Caelyx pegylated liposomal over 720 mg/m². Der er diagnosticeret tilfælde af sekundær oral cancer såvel under behandling med Caelyx pegylated liposomal og i op til 6 år efter den sidste dosis. Patienterne bør undersøges regelmæssigt for forekomst af mundsår eller andre orale gener, der kan være tegn på sekundær oral cancer.

Infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlige og nogle gange livstruende infusionsreaktioner, som er karakteriseret ved allergilignende eller anafylaktoid-lignende reaktioner med symptomer omfattende astma, rødme, urticaria-udslæt, brystsmerte, feber, hypertension, takykardi, kløe, svedtendens, kortåndethed, ansigtsødem, kulderystelser, rygsmerter, sammensnørende fornemmelse over thorax og hals og/eller hypotension, kan forekomme inden for minutter efter start af infusionen af Caelyx pegylated liposomal. I meget sjældne tilfælde har kramper også været set i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Midlertidig afbrydelse af infusionen afhjælper sædvanligvis disse symptomer uden yderligere behandling. Medicin til at behandle disse symptomer (såsom antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin og krampestillende midler) samt nødudstyr bør imidlertid være til rådighed for akut brug. Hos de fleste patienter kan behandling genoptages, efter at alle symptomer er ophørt, uden recidiv. Infusionsreaktioner kommer sjældent igen efter den første behandlingscyklus. For at minimere risikoen for infusionsreaktioner bør den første dosis indgives med en hastighed, der ikke overstiger 1 mg/minut (se pkt. 4.2).

Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom (PPE)

PPE er karakteriseret ved smertefuldt, plettet rødmende hududslæt. Hos patienter, der oplever denne reaktion, ses det generelt efter to eller tre behandlingscykler. Bedring forekommer normalt efter 1-2 uger, men i nogle tilfælde kan det tage op til 4 uger eller længere før komplet resolution. Pyridoxin i en dosis på 50 - 150 mg om dagen og kortikosteroider er blevet anvendt forebyggende og til behandling af PPE, men disse behandlinger er ikke blevet evalueret i fase III-forsøg. Andre måder til at forebygge og behandle PPE inkluderer at holde hænder og fødder kolde ved at udsætte dem for køligt vand (iblødlægning, bade eller svømning), at undgå overdreven varme/varmt vand og at holde dem uden beklædning (ingen strømper, handsker eller stramtsiddende sko). PPE forekommer at være relateret primært til doseringsplanen, og kan reduceres ved at forlænge dosisintervallet 1 - 2 uger (se pkt. 4.2). Denne reaktion kan imidlertid være alvorlig og svækkende hos nogle patienter og kan påkræve afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.8).

Ekstravasation

Selvom lokal nekrose efter ekstravasation kun meget sjældent har været rapporteret, betragtes Caelyx pegylated liposomal stadig som en irritationskilde. Dyreforsøg tyder på, at indgift af doxorubicinhydrochlorid i form af liposomer reducerer risikoen for ekstravasationsskader. Hvis der opstår tegn eller symptomer på ekstravasation (f.eks. svien eller erytem) skal infusionen straks afbrydes og genstartes i en anden vene. Det kan mildne den lokale reaktion, hvis man holder is mod ekstravasationsstedet i omkring 30 minutter. Caelyx pegylated liposomal må ikke indgives intramuskulært eller subkutant.

Diabetespatienter

Bemærk, at hvert hætteglas Caelyx pegylated liposomal indeholder saccharose og dosis indgives i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

For almindelige bivirkninger, der krævede ændringer i dosis eller afbrydelse henvises til pkt. 4.8.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført egentlige lægemiddelinteraktionsstudier med Caelyx pegylated liposomal, dog er der udført fase II kombinationsundersøgelser med konventionelle kemoterapeutiske stoffer hos patienter med ondartede gynækologiske sygdomme. Udvis forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler med kendt interaktion over for standard doxorubicinhydrochlorid. Caelyx pegylated liposomal kan, som andre doxorubicinhydrochlorid-præparater, potentielt øge toksiciteten af anden cancerbehandling. I kliniske undersøgelser hos patienter med massive tumorer (inklusive bryst- og ovariecancer), som samtidig har fået cyclophosphamid eller taxaner, sås ingen yderligere toksiciteter. Hos patienter med AIDS er forværring af cyclophosphamid-induceret hæmoragisk cystitis og forstærkning af 6-merkaptopurins levertoksiske virkning rapporteret for standard doxorubicinhydrochlorid. Forsigtighed skal udvises ved samtidig indgift af ethvert andet cytotoxisk stof og i særdeleshed ved stoffer med toksisk virkning på knoglemarven.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Doxorubicinhydrochlorid er mistænkt for at forårsage alvorlige fosterskader, hvis det anvendes under graviditet. Caelyx pegylated liposomal bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal rådes til at undgå graviditet, mens de eller deres mandlige partner behandles med Caelyx pegylated liposomal samt i de første seks måneder efter seponering af Caelyx pegylated liposomal-behandling (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke, om Caelyx pegylated liposomal udskilles i modermælk. Da mange lægemidler, inklusive antracykliner, udskilles i modermælk og på grund af muligheden for alvorlige uønskede reaktioner hos diende spædbørn skal mødre derfor ophøre med at amme før påbegyndelse af Caelyx pegylated liposomal-behandling. Sundhedseksperter anbefaler, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af hiv.

Fertilitet

Virkningen af doxorubicinhydrochlorid på human fertilitet er ikke undersøgt (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Caelyx pegylated liposomal påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid i kliniske undersøgelser indtil dato i sjældne tilfælde (< 5 %) set svimmelhed og døsighed ved behandling med Caelyx pegylated liposomal. Patienter, der oplever sådanne virkninger, skal undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger ($\geq 20\%$) var neutropeni, kvalme, leukopeni, anæmi og træthed.

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3/4, som forekom hos $\geq 2\%$ af patienterne) var neutropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anæmi, trombocytopeni, stomatitis, træthed, diarré, opkastning, kvalme, pyreksi, dyspnø og pneumoni. Mindre hyppigt rapporterede alvorlige bivirkninger omfattede pneumocystis jirovecii pneumoni, abdominal smerte, cytomegalovirus-infektion inklusive cytomegalovirus chorioretinitis, asteni, hjertestop, hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, lungeemboli, tromboflebitis, venøs trombose, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 5 indeholder en oversigt over de bivirkninger, der er forekommet blandt 4.231 patienter, som fik Caelyx pegylated liposomal til behandling af brystcancer, ovariecancer, myelomatose og AIDS-relateret KS. Bivirkninger, der er forekommet efter markedsføringen, er også medtaget. Dette er angivet med "b". Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad.

Tabel 5: Bivirkninger hos patienter behandlet med Caelyx pegylated liposomal

Systemorgan-klasse	Hyppighed, alle grader	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Sepsis
		Pneumoni
		Pneumocystis jirovecii pneumoni
		Cytomegalovirus-infektion, inklusive cytomegalovirus chorioretinitis
		Mycobacterium avium complex-infektion
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Urinvejsinfektion
		Infektion
		Infektion i øvre luftveje
		Oral candidiasis
		Folikulitis

	Ikke almindelig	Pharyngitis
		Nasopharyngitis
		Herpes simplex
		Svampeinfektion
	Sjælden	Opportunistisk infektion (inklusive <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke kendt	Akut myeloid leukæmi ^b
		Myelodysplastisk syndrom ^b
		Orale tumorer ^b
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni
		Neutropeni
		Lymfopeni
		Anæmi (inklusive hypokrom)
	Almindelig	Trombocytopeni
		Febril neutropeni
	Ikke almindelig	Pancytopeni
Trombocytose		
Sjælden	Knoglemarvssvigt	
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
		Anafylaktisk reaktion
	Sjælden	Anafylaktoid reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Appetitløshed
	Almindelig	Kakeksi
		Dehydrering
		Hypokaliæmi
		Hyponatriæmi
		Hypocalcæmi
	Ikke almindelig	Hyperkaliæmi
Hypomagnesiæmi		
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Forvirring
		Angst
		Depression
		Søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig	Perifer neuropati
		Perifer sensorisk neuropati
		Neuralgi
		Paræstesi
		Hypæstesi
		Dysgeusi
		Hovedpine
		Sløvhed
		Svimmelhed
	Ikke almindelig	Polyneuropati
		Kramper
		Synkope
Dysæstesi		
Somnolens		
Øjne	Almindelig	Konjunktivitis
	Ikke almindelig	Sløret syn

		Øget tåreflåd
	Sjælden	Retinitis
Hjerte ^a	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Palpitationer
		Hjertestop
		Hjerteinsufficiens
		Kongestiv hjerteinsufficiens
		Kardiomyopati
		Kardiotoksicitet
		Sjælden
		Højresidig grenblok
		Ledningsforstyrrelse
	Atrioventrikulært blok	
	Cyanose	
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
		Hypotension
		Rødme
	Ikke almindelig	Lungeemboli
		Nekrose på infusionsstedet (herunder bløddelsnekrose og hudnekrose)
		Flebitis
		Ortostatisk hypotension
	Sjælden	Tromboflebitis
		Venøs trombose
		Vasodilation
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
		Aktivitetsfremkaldt dyspnø
		Næseblod
		Hoste
	Ikke almindelig	Astma
		Trykken for brystet
	Sjælden	Sammensnøring i halsen
		Mave-tarm-kanalen
Kvalme		
Opkastning		
Diarré		
Obstipation		
Almindelig	Gastritis	
	Stomatitis med blegner	
	Mundsår	
	Dyspepsi	
	Dysfagi	
	Øsofagitis	
	Abdominal smerte	
	Øvre abdominal smerte	
	Oral smerte	
	Mundtørhed	
	Ikke almindelig	
Gingivitis		
Sjælden	Glossitis	
	Sår på læberne	
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom ^a
		Udslæt (inklusive erytematøst, makulopapuløst og papuløst)

		Alopeçi
	Almindelig	Hudeksfoliering
		Blister
		Tør hud
		Erytem
		Pruritus
		Hyperhidrose
		Hyperpigmentering af hud
	Ikke almindelig	Dermatitis
		Eksfoliativ dermatitis
		Acne
		Sår på huden
		Allergisk dermatitis
		Urticaria
		Misfarvning af huden
		Petekkier
		Pigmenteringsdefekt
		Negledefekt
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse
		Erytem multiforum
		Bulløs dermatitis
		Lichenoid keratose
	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom ^b
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerte i bevægeapparatet (inklusive smerte i bevægeapparatet i brystregionen, rygsmerte, smerte i ekstremitet)
	Almindelig	Muskelkrampe
		Myalgi
		Artralgi
		Knoglesmerter
	Ikke almindelig	Muskulær svaghed
Nyrer og urinveje	Almindelig	Dysuri
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Smerter i brysterne
	Sjælden	Vaginal infektion
		Testikelerytem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi
		Træthed
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion
		Smerter
		Brystsmerter
		Influenzalignende sygdom
		Kulderystelser
		Slimhindeinfektion
		Asteni
		Utilpashed
		Ødem
		Perifert ødem
	Ikke almindelig	Ekstravasation på administrationsstedet
		Reaktion på injektionsstedet
		Ansigtsødem
		Hypertermi
	Sjælden	Lidelser i mukøse membraner

Undersøgelser	Almindelig	Nedsat vægt
	Ikke almindelig	Nedsat ejektionsfraktion
	Sjælden	Unormal leverfunktionsprøve (inklusive forhøjet blodbilirubin, forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase) Forhøjet blodkreatinin
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Radiation recall-fænomen ^a

^a Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

^b Bivirkning efter markedsføringen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Palmopplantar erythrodysestesi

Den hyppigst rapporterede bivirkning i bryst/ovariecancer kliniske undersøgelser var palmopplantar erythrodysestesi (PPE). Den totale rapporterede forekomst af PPE var 41,3 % og 51,1 % i de kliniske forsøg med henholdsvis ovariecancer og brystcancer. De fleste af disse bivirkninger var lette, med alvorlige tilfælde (grad 3) rapporteret hos 16,3 % og 19,6 % af patienterne. Incidensen af rapporterede livstruende tilfælde (grad 4) var < 1 %. PPE resulterede sjældent i permanent afbrydelse af behandlingen (1,9 % og 10,8 %). PPE blev rapporteret hos 16 % af patienterne med myelomatose, der blev behandlet med Caelyx pegylated liposomal og bortezomib kombinationsbehandling. Grad 3 PPE blev rapporteret hos 5 % af patienterne. Ingen Grad 4 PPE blev rapporteret. Hyppigheden af PPE var markant lavere i AIDS-KS-populationen (alle grader 1,3 %, grad 3 PPE 0,4 %, ingen grad 4 PPE). Se afsnit 4.4.

Opportunistiske infektioner

Bivirkninger i åndedrætssystemet forekom almindeligt i kliniske undersøgelser med Caelyx pegylated liposomal og kan være relateret til opportunistiske infektioner (OI'er) i AIDS-populationen. Opportunistiske infektioner er iagttaget hos KS-patienter efter indgivelse af Caelyx pegylated liposomal og er hyppigt forekommende hos patienter med hiv-induceret immuninsufficiens. De hyppigst forekommende OI'er i kliniske undersøgelser var candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, Pneumocystis jirovecii pneumoni og mycobacterium avium kompleks.

Kardiel toksicitet

En øget forekomst af hjereteinsufficiens er forbundet med doxorubicin-behandling ved kumulative livstidsdoser > 450 mg/m² eller ved lavere doser hos patienter med kardielle risikofaktorer. Endomyokardie-biopsier på ni ud af ti AIDS-KS patienter, som fik kumulative doser af Caelyx pegylated liposomal på mere end 460 mg/m², viste ingen tegn på antracyklin-induceret kardiomyopati. Den anbefalede Caelyx pegylated liposomal-dosis til AIDS-KS patienter er 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Den kumulative dosis, hvor kardiotoxicitet kunne give grund til betænkning hos disse AIDS-KS patienter (> 400 mg/m²) ville kræve mere end 20 serier Caelyx pegylated liposomal-behandling over en 40 - 60 ugers periode.

Derudover blev der foretaget endomyokardiebiopsier hos 8 patienter med massive tumorer med kumulative antracyklin-doser på 509 mg/m²– 1.680 mg/m². Omfanget af kardiotoxiciteten efter Billingham-skalaen var grad 0 - 1,5. Disse scoringer er ensbetydende med ingen eller let kardiotoxicitet.

I den pivotale fase III undersøgelse over for doxorubicin opfyldte 58/509 (11,4 %) randomiserede patienter (10 behandlet med Caelyx pegylated liposomal i en dosis på 50 mg/m²/hver 4. uge mod 48 behandlet med doxorubicin i en dosis på 60 mg/m²/hver 3. uge) de protokoldefinerede kriterier for kardiel toksicitet under behandling og/eller opfølgning. Kardiel toksicitet blev defineret som et fald på 20 points eller mere fra *baseline*, hvis venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) i hvile forblev inden for normalområdet, eller et fald på 10 points eller mere, hvis LVEF blev unormal (lavere end den nedre grænse af normalområdet). Ingen af de 10 patienter på Caelyx pegylated liposomal, som havde kardiel toksicitet ifølge LVEF kriterierne, udviklede tegn og symptomer på hjereteinsufficiens. I

modsatning hertil udviklede 10 af 48 doxorubicin patienter, som havde kardiell toksicitet ifølge LVEF kriterierne, også tegn og symptomer på hjerterinsufficiens.

Hos patienter med solide tumorer, omfattende en undergruppe af patienter med bryst- og ovariecancer, behandlet med en dosis på 50 mg/m²/cyklus med livstidskumulative antracyklindoser på op til 1.532 mg/m², var hyppigheden af klinisk signifikante kardielle funktionsfejl lav. Af de 418 patienter behandlet med Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/cyklus, hvor *baseline*-målinger af LVEF og mindst én opfølgende måling blev vurderet med MUGA-scanning, havde 88 patienter en kumulativ antracyklindosis på > 400 mg/m², et eksponeringsniveau forbundet med en forøget kardiiovaskulær toksicitet med konventionel doxorubicin. Kun 13 af disse 88 patienter (15 %) havde mindst én klinisk signifikant forandring i deres LVEF, defineret som en LVEF-værdi mindre end 45 % eller et fald på mindst 20 points fra *baseline*. Desuden stoppede kun 1 patient (kumulativ antracyklin dosis på 944 mg/m²) forsøgsbehandlingen på grund af kliniske symptomer på hjerterinsufficiens.

Radiation recall-fænomen

Genopblussen af hudreaktion forårsaget af tidligere stråleterapi er set med hyppigheden ikke almindelig ved Caelyx pegylated liposomal-behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Akut overdosering med doxorubicinhydrochlorid forværrer de toksiske virkninger af mucositis, leukopeni og trombocytopeni. Behandling af akut overdosering af den udtalt knoglemarvssupprimerede patient omfatter hospitalsindlæggelse, antibiotika, trombocyt- og granulocyttransfusioner samt symptomatisk behandling af mucositis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytotoksiske stoffer (antracykliner og relaterede substanser), ATC-kode: L01DB01.

Virkningsmekanisme

Det aktive indholdsstof i Caelyx pegylated liposomal er doxorubicinhydrochlorid, et cytotoxisk antracyklin-antibiotikum, der er udvundet af *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Den eksakte virkningsmekanisme for doxorubicins tumorhæmmende effekt er ikke kendt. Det er en almen opfattelse, at hæmning af DNA, RNA og proteinsyntesen er ansvarlig for hovedparten af den cytotoxiske effekt. Dette skyldes formentlig indføjelse af antracyklin mellem tilstødende basepar i DNA dobbelt helix, hvorved udfoldelsen af DNA forud for replikationen hæmmes.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret fase III-forsøg af Caelyx pegylated liposomal mod doxorubicin til patienter med metastaserende brystcancer blev gennemført med 509 patienter. Det protokoldefinerede mål, at påvise at Caelyx pegylated liposomal ikke var ringere end doxorubicin, blev nået, hazard ratio (HR) for progressionsfri overlevelse (PFS) var 1,00 (95 % CI for HR=0,82 - 1,22). Behandlings-HR for PFS,

når denne justeres for prognostiske variabler, var i overensstemmelse med PFS for ITT populationen.

Den primære analyse af kardiell toksicitet viste, at risikoen for udvikling af kardielle tilfælde som en funktion af den kumulative antracyklindosis var signifikant lavere med Caelyx pegylated liposomal end med doxorubicin (HR=3,16, $p < 0,001$). Ved kumulative doser på over 450 mg/m² var der ingen kardielle hændelser med Caelyx pegylated liposomal.

Et fase III-studie, der sammenlignede Caelyx pegylated liposomal mod topotecan hos patienter med epitelial ovariecancer efter svigt af førstehånds, platinbaseret kemoterapi, blev fuldført hos 474 patienter. Der var en forbedring i total overlevelse (OS) for Caelyx pegylated liposomal-behandlede patienter i forhold til topotecan-behandlede patienter indikeret ved en *hazard* ratio (HR) på 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 56,3 %, 34,7 % og 20,2 % for Caelyx pegylated liposomal sammenlignet med henholdsvis 54,0 %, 23,6 % og 13,2 % for topotecan.

For undergruppen af patienter med platinsensitiv sygdom var forskellen større: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 74,1 %, 51,2 % og 28,4 % for Caelyx pegylated liposomal sammenlignet med henholdsvis 66,2 %, 31,0 % og 17,5 % for topotecan.

Behandlingerne var sammenlignelige i undergruppen af patienter med platinrefraktær sygdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 41,5 %, 21,1 % og 13,8 % for Caelyx pegylated liposomal sammenlignet med henholdsvis 43,2 %, 17,2 % og 9,5 % for topotecan.

I en randomiseret fase III open-label multicenter-undersøgelse med parallelgruppe, der blev udført hos 646 patienter, blev sikkerhed og effekt af kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal og bortezomib sammenlignet med bortezomib monoterapi hos patienter med myelomatose. Patienterne havde fået mindst 1 tidligere behandling, og der sås ingen sygdomsforværring, imens de fik antracyklin-baseret behandling. Der var en signifikant forbedring i det primære endepunkt, tid til progression (TTP), for patienter, der blev behandlet med kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal og bortezomib, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med bortezomib-monoterapi, indikeret ved en risikoreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baseret på 407 TTP tilfælde. Median-TTP var 6,9 måneder for patienterne, der fik bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 8,9 måneder for patienterne, der fik kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. En protokol-defineret interimanalyse (baseret på 249 TTP tilfælde) udløste tidlig studieterminering for effekt. Denne interimanalyse viste en risikoreduktion i TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Median-TTP var 6,5 måneder for patienterne, der fik bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 9,3 måneder for de patienter, der fik Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib-kombinationsbehandling. Disse resultater udgjorde den protokoldefinerede endelige analyse, selvom de ikke er mature. Den endelige analyse af total overlevelse (OS), der blev udført efter en median opfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Median-OS var 30,8 måneder (95 % CI: 25,2-36,5 måneder) for patienter i monoterapi med bortezomib, og 33,0 måneder (95 % CI: 28,9-37,1 måneder) for patienter i kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Caelyx pegylated liposomal er en langtidscirkulerende pegyleret liposomal formulering af doxorubicinhydrochlorid. Pegylerede liposomer indeholder overfladeforædlede segmenter af den hydrofile polymer, methoxypolyethylenglykol (MPEG). Disse lineære MPEG-grupper udgår fra overfladen af liposomerne og danner derved en beskyttende kappe, der reducerer interaktioner mellem den tolagede lipidmembran og plasmakomponenterne. Dette giver Caelyx pegylated liposomal liposomerne mulighed for at cirkulere i blodet gennem længere perioder. Pegylerede liposomer er tilstrækkeligt små (gennemsnitsdiameter cirka 100 nm) til i intakt tilstand at kunne passere (ekstravasere) gennem beskadigede blodkar som forsyner tumorer. Beviser på penetrering af pegylerede liposomer fra blodkar og deres indgang og ophobning i tumorer er set i mus med C-26 kolon karcinom-tumorer og i transgene mus med KS-lignende læsioner. De pegylerede liposomer

har også en lav-permeabel lipidmatrix og et internt vandigt buffersystem, der sammen holder doxorubicinhydrochlorid indkapslet under liposomets tilstedeværelse i blodbanen.

De farmakokinetiske forhold i plasma for Caelyx pegylated liposomal hos mennesker adskiller sig væsentligt fra de farmakokinetiske forhold, der i litteraturen er rapporteret for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer. Ved lavere doser (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) udviser Caelyx pegylated liposomal lineær farmakokinetik. Over dosisintervallet 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 udviser Caelyx pegylated liposomal non-lineær farmakokinetik. Standard doxorubicinhydrochlorid udviser udbredt vævsdistribution (distributionsvolumen 700 til 1.100 liter/m^2) og en hurtig eliminationsclearance (24 til $73 \text{ liter/time/m}^2$). I modsætning hertil indikerer den farmakokinetiske profil for Caelyx pegylated liposomal, at Caelyx pegylated liposomal fortrinsvis er begrænset til blodbanen, og at eliminationen af doxorubicin fra blodet er afhængig af liposomet som transportør. Doxorubicin bliver tilgængeligt, efter at liposomerne har forladt karbanen og er trængt ind i vævsområderne.

Ved ækvivalente doser er plasmakoncentrationen og AUC-værdierne for Caelyx pegylated liposomal, der primært repræsenterer pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid (indeholdende 90 % til 95 % af det målte doxorubicin), betydeligt højere end de tilsvarende værdier for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer.

Caelyx pegylated liposomal må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetikken af Caelyx pegylated liposomal blev vurderet i 120 patienter fra 10 forskellige kliniske undersøgelser ved brug af fremgangsmåden for populations-farmakokinetik. Farmakokinetikken af Caelyx pegylated liposomal over dosisintervallet 10 mg/m^2 til 60 mg/m^2 blev bedst beskrevet ved en to-kompartiment non-lineær model med nulte ordens input og Michaelis-Menten elimination. Den gennemsnitlige intrinsic clearance af Caelyx pegylated liposomal var $0,030 \text{ liter/time/m}^2$ (interval fra $0,008$ til $0,152 \text{ liter/time/m}^2$) og den gennemsnitlige centrale fordelingsvolumen var $1,93 \text{ liter/m}^2$ (interval fra $0,96$ – $3,85 \text{ liter/m}^2$) nærmende sig plasmavolumen. Den tilsyneladende halveringstid varierer fra 24 – 231 timer, med et gennemsnit på $73,9$ timer.

Brystcancerpatienter

Farmakokinetikken for Caelyx pegylated liposomal bestemt hos 18 patienter med brystcarcinom svarede til farmakokinetikken bestemt i den større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Gennemsnitlig intrinsic clearance var $0,016 \text{ l/time/m}^2$ (interval fra $0,008$ - $0,027 \text{ l/time/m}^2$), gennemsnitlig centrale fordelingsvolumen var $1,46 \text{ l/m}^2$ (interval fra $1,10$ – $1,64 \text{ l/m}^2$). Gennemsnitlig tilsyneladende halveringstid var $71,5$ timer (interval fra $45,2$ – $98,5$ timer).

Ovariecancerpatienter

Farmakokinetikken af Caelyx pegylated liposomal bestemt i 11 patienter med ovariecarcinom svarede til farmakokinetikken bestemt i en større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Den gennemsnitlige intrinsic clearance var $0,021 \text{ liter/time/m}^2$ (interval fra $0,009$ – $0,041 \text{ liter/time/m}^2$), den gennemsnitlige centrale fordelingsvolumen var $1,95 \text{ liter/m}^2$ (interval fra $1,67$ – $2,40 \text{ liter/m}^2$). Den gennemsnitlige tilsyneladende halveringstid var $75,0$ timer (interval fra $36,1$ - 125 timer).

AIDS-relateret KS-patienter

De farmakokinetiske forhold i plasma for Caelyx pegylated liposomal blev undersøgt hos 23 patienter med KS, der modtog engangsdoser på 20 mg/m^2 , indgivet som en 30 minutters infusion. De farmakokinetiske parametre for Caelyx pegylated liposomal (primært udgørende pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid og lave niveauer af uindkapslet doxorubicinhydrochlorid), målt efter doserne på 20 mg/m^2 er angivet i tabel 6.

Tabel 6. Farmakokinetiske parametre hos Caelyx pegylated liposomal-behandlede patienter med AIDS-relateret KS

	Gennemsnit $\pm$ Standardafvigelse
Parameter	20 mg/m^2 (n=23)

Maksimal plasmakonzentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (liter/time/m ²)	0,041 ± 0,004
Fordelingsvolumen (liter/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·time)	590,00 ± 58,7
λ ₁ halveringstid (timer)	5,2 ± 1,4
λ ₂ halveringstid (timer)	55,0 ± 4,8

*Målt ved afslutningen af en 30 minutters infusion

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ved undersøgelser med gentagne doser hos dyr synes toksicitetsprofilen for Caelyx pegylated liposomal at svare til den, som er rapporteret efter længere tids infusioner af standard doxorubicinhydrochlorid hos mennesker. Med Caelyx pegylated liposomal resulterer indkapslingen af doxorubicin i pegylerede liposomer i, at disse virkninger har en anden styrke, som angivet nedenfor.

Kardiotoksicitet

Undersøgelser i kaniner har vist, at kardiotoksiciteten af Caelyx pegylated liposomal er reduceret i forhold til konventionelle doxorubicinhydrochlorid præparationer.

Dermal toksicitet

Ved undersøgelser udført efter gentagen indgift af Caelyx pegylated liposomal i rotter og hunde forekom alvorlig inflammation og ulcerationer ved klinisk relevante doser. Ved undersøgelsen hos hunde kunne forekomsten og sværhedsgraden af disse læsioner nedsættes ved at nedsætte dosis eller forlænge doseringsintervallerne mellem doserne. Lignende hudlæsioner, kendt som palmoplantar erytrodyseæstesi, rapporteres også hos patienter efter langtids intravenøs infusion (se pkt. 4.8).

Anafylaktoid reaktion

I toksikologistudier hos hunde med gentagne doser iagttog man et akut respons efter indgift af pegylerede liposomer (placebo), der karakteriseredes af hypotension, blege slimhinder, spytafsondring, emesis og perioder med hyperaktivitet fulgt af hypoaktivitet og letargi. Et lignende, men mindre udtalt respons, forekom også hos hunde, der behandlede med Caelyx pegylated liposomal og standard-doxorubicin.

Det hypotensive respons blev reduceret i størrelse ved forbehandling med antihistaminer. Responset var imidlertid ikke livstruende, og hundene kom sig hurtigt efter behandlingens ophør.

Lokal toksicitet

Undersøgelser vedrørende subkutan tolerance tyder på, at Caelyx pegylated liposomal sammenlignet med standard doxorubicinhydrochlorid forårsager mindre lokal irritation eller skade på vævet i tilfælde af ekstravasation.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Selvom ingen undersøgelser er udført med Caelyx pegylated liposomal, er doxorubicinhydrochlorid, det farmakologisk aktive stof i Caelyx pegylated liposomal, mutagent og karcinogent. Pegylerede placebo liposomer er hverken mutagene eller genotoksiske.

Reproduktionstoksicitet

Caelyx pegylated liposomal resulterede i let til moderat ovarie- og testisatrofi i mus efter en enkelt dosis på 36 mg/kg. Nedsat testikelvægt og hypospermi var tilstede i rotter efter gentagne doser ≥ 0,25 mg/kg/dag og diffus degeneration af de semniferøse tubuli og et markant fald i spermatogenesis blev observeret i hunde efter gentagne doser på 1 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Nefrotoksicitet

En undersøgelse har vist, at Caelyx pegylated liposomal i en enkelt intravenøs dosis på mere end to gange den kliniske dosis bevirker nyretoksicitet hos aber. Nyretoksicitet er blevet set med selv lavere enkelt-doser af doxorubicinhydrochlorid hos rotter og kaniner. Da en vurdering af post-marketing sikkerhedsdatabasen for Caelyx pegylated liposomal hos patienter ikke har tydet på en signifikant

tilbøjelighed til nefrotoksicitet ved Caelyx pegylated liposomal, vil disse fund hos aber måske ikke have relevans for vurdering af patientrisiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE)
helhydrogeneret sojafosfatidylcholin (HSPC)
kolesterol
ammoniumsulfat
saccharose
histidin
vand til injektionsvæsker
saltsyre (til justering af pH)
natriumhydroxid (til justering af pH).

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

20 måneder.

Efter fortynding:

- Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for 24 timer ved 2°C - 8°C.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og skal ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C.
- Delvis brugte hætteglas skal bortkastes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1 hætteglas med en silikoneret, grå bromobutylprop og et aluminiumsforsegling, med et anvendeligt volumen på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal leveres som en enkeltpakning eller pakninger med 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvend ikke præparatet ved tegn på bundfald eller anden partikeldannelse.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Caelyx pegylated liposomal-dispersion. Anvendelse af handsker er påkrævet. Såfremt Caelyx pegylated liposomal kommer i berøring med hud eller slimhinder, skal man straks vaske området omhyggeligt med vand og sæbe. Caelyx pegylated

liposomal skal håndteres og bortskaffes i henhold til retningslinjerne for håndtering af andre lægemidler mod kræft i overensstemmelse med lokale krav.

Beregn den dosis af Caelyx pegylated liposomal, der skal indgives (baseret på den anbefalede dosis og patientens overfladeareal). Sug den beregnede mængde Caelyx pegylated liposomal op i en steril sprøjte. Aseptisk teknik skal nøje overholdes, da der ikke er konserverende eller bakteriostatisk stoffer i Caelyx pegylated liposomal. Den opsugede dosis af Caelyx pegylated liposomal skal fortyndes i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning før indgivelse. For doser < 90 mg, fortyndes Caelyx pegylated liposomal i 250 ml, og for doser ≥ 90 mg, fortyndes Caelyx pegylated liposomal i 500 ml. Dette kan infunderes over 60 eller 90 minutter som beskrevet i pkt. 4.2.

Anvendelse af andet opløsningsmiddel end glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning eller tilstedeværelse af bakteriostatisk stoffer som f.eks. benzylalkohol kan forårsage udfældning af Caelyx pegylated liposomal.

Det anbefales, at Caelyx pegylated liposomal-infusionsslangen forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan gives i en perifer vene. Må ikke anvendes sammen med in-line filtre.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE /FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. juni 1996
Dato for seneste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01/2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.