

1. LEGEMIDLETS NAVN

Caelyx 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml Caelyx inneholder 2 mg doksorubicinhydroklorid i en pegylert liposomal formulering.

Caelyx, som er en liposomformulering, består av doksorubicinhydroklorid innkapslet i liposomer med overflatebundet metoksypropylglykolyk (MPEG). Denne prosessen kalles pegylering og beskytter liposomene mot å bli gjenkjent av det mononukleære fagocyttsystemet (MFS), noe som øker tiden i blodsirkulasjonen.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Inneholder fullhydrogenert soyafosfatidylkolin (fra soyabønne) – se pkt. 4.3.

Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Suspensjonen er steril, gjennomskinnelig og rød.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Caelyx er indisert:

- Som monoterapi for pasienter med metastaserende brystkreft hvor det er økt risiko for hjertekomplikasjoner.
- For behandling av fremskreden ovarialkreft hos kvinner der førstelinje platinumbasert kjemoterapiregime har sviktet.
- I kombinasjon med bortezomib for behandling av progressiv multippelt myelom hos pasienter som tidligere har fått minst én behandling og som allerede har gjennomgått eller ikke er egnet til benmargstransplantasjon.
- For behandling av AIDS-relatert Kaposi sarkom (KS) hos pasienter med lavt CD4-nivå (< 200 CD4 lymfocytter/mm³) og omfattende mukokutan eller visceral sykdom.
Caelyx kan anvendes som førstelinje systemisk kjemoterapi eller som andrelinje kjemoterapi hos AIDS-KS pasienter med sykdom som har progrediert med, eller hos pasienter med intoleranse mot tidligere systemisk kombinasjonskjemoterapi som omfatter minst to av følgende midler: et vinkaalkaloid, bleomycin og standard doksorubicin (eller et annet antracyklin).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Caelyx må administreres kun under tilsyn av en onkolog spesialisert på administrering av cytotoksiske midler.

Caelyx har unike farmakokinetiske egenskaper og må ikke byttes ut med andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid.

Dosering

Brystkreft/Ovarialkreft

Caelyx administreres intravenøst i en dose på 50 mg/m² en gang hver 4. uke så lenge sykdommen ikke forverres og pasienten fortsetter å tåle behandlingen.

Multipelt myelom

Caelyx administreres som en 1-times infusjon i en dose på 30 mg/m² umiddelbart etter bortezomib-infusjonen på dag 4 i det 3 uker lange bortezomib-regimet. Bortezomib-regimet består av 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uke. Dosen skal gjentas så lenge som pasienten responderer tilfredsstillende og tolererer behandlingen. Dosen på dag 4 for begge legemidlene kan utsettes opp til 48 timer om medisinsk nødvendig. Det bør gå minst 72 timer mellom to bortezomib-doser.

AIDS-relatert KS

20 mg/m² Caelyx administreres intravenøst hver andre til tredje uke. Unngå kortere intervall enn 10 dager ettersom akkumulering av legemiddel og økt toksisitet ikke kan utelukkes. Det anbefales at pasienter behandles i to til tre måneder for å oppnå terapeutisk respons. Om nødvendig forlenges behandlingen for å opprettholde terapeutisk respons.

For alle pasienter

Dersom pasienten opplever tidlige symptomer eller tegn på infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8) skal infusjonen avbrytes omgående og passende premedisinering gis (antihistamin og/eller kortidsvirkende kortikosteroid). Gjenoppta infusjonen med en lavere hastighet.

Retningslinjer for dosejustering av Caelyx

For å håndtere bivirkninger som palmar-plantar erytrodysestesi (PPE), stomatitt eller hematologisk toksisitet kan dosen reduseres eller utsettes. Retningslinjer for dosejustering av Caelyx på grunn av disse bivirkningene er gitt i tabellene nedenfor. Graderingen av toksisiteten i disse tabellene er basert på "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" (NCI-CTC).

Tabellene for PPE (tabell 1) og stomatitt (tabell 2) viser tidsskjemaet som ble fulgt for dosejustering i kliniske studier ved behandling av bryst- eller ovarialkreft (justering av den anbefalte behandlingssyklusen på 4 uker). Dersom disse toksisitetene oppstår hos pasienter med AIDS-relatert KS, kan den anbefalte behandlingssyklusen på 2 til 3 uker justeres på lignende måte.

Tabellen for hematologisk toksisitet (tabell 3) viser det tidsskjema som ble fulgt i kliniske studier ved behandling av pasienter med kun bryst- eller ovarialkreft. Dosejustering for pasienter med AIDS-KS beskrives i pkt. 4.8.

Tabell 1. Palmar-Plantar erytrodysestesi

Grad av toksisitet ved nåværende vurdering	Uke etter forrige dose av Caelyx		
	Uke 4	Uke 5	Uke 6
Grad 1 (lett erytem, hevelse eller flassing som ikke påvirker daglige aktiviteter)	Gjenta dosering såfremt ikke pasienten tidligere har hatt en hudtoksisitet grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Gjenta dosering såfremt ikke pasienten tidligere har hatt en hudtoksisitet grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4 ukers intervall

Grad 2 (erytem, flassing eller hevelse som påvirker men ikke hindrer normale fysiske aktiviteter, små blemmer eller sår med en diameter mindre enn 2 cm)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4 ukers intervall
Grad 3 (blemmer, sår eller hevelse som påvirker gange eller vanlige, daglige aktiviteter; kan ikke bruke vanlige klær)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen
Grad 4 (utbredt eller lokal prosess som forårsaker infeksiose komplikasjoner eller som gjør pasienten sengeliggende eller hospitalisert)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen

Tabell 2. Stomatitt

Grad av toksisitet ved nåværende vurdering	Uke etter forrige dose av Caelyx		
	Uke 4	Uke 5	Uke 6
Grad 1 (smertefrie sår, erytem eller lett ømhet)	Gjenta doseringen såfremt ikke pasienten tidligere har hatt stomatitt grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Gjenta doseringen såfremt ikke pasienten tidligere har hatt stomatitt grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4-ukers intervall eller avslutt behandlingen etter legens vurdering
Grad 2 (smertefullt erytem, ødem eller sår, men kan spise)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4-ukers intervall eller avslutt behandlingen etter legens vurdering
Grad 3 (smertefullt erytem, ødem eller sår, men kan ikke spise)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen
Grad 4 (trenger næringstillegg parenteralt eller enteralt)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen

Tabell 3. Hematologisk toksisitet (absolute neutrophil count [anc] eller trombocytter) – håndtering av pasienter med bryst- eller ovarialkreft

GRAD	ANC	TROMBO-CYTTER	JUSTERING
Grad 1	1500 – 1900	75000 – 150 000	Gjenoppta behandling uten reduksjon av dose.
Grad 2	1000 – < 1500	50000 – < 75 000	Vent til ANC \geq 1500 og trombocytterne er \geq 75 000 og gjenta dosering uten reduksjon av dosen.
Grad 3	500 – < 1000	25000 – < 50 000	Vent til ANC \geq 1500 og trombocytterne er \geq 75 000 og gjenta dosering uten reduksjon av dosen.
Grad 4	< 500	< 25 000	Vent til ANC \geq 1500 og trombocytterne er \geq 75 000 og reduser dosen med 25 % eller fortsett full dosering sammen med vekstfaktor tillegg.

For pasienter med multipelt myelom behandlet med Caelyx i kombinasjon med bortezomib som får PPE eller stomatitt, bør Caelyx-dosen justeres som beskrevet i henholdsvis tabell 1 og 2 over. Tabell 4 under viser skjemaet som ble fulgt for andre dosejusteringer i den kliniske studien i behandling av pasienter med multipelt myelom som fikk Caelyx og bortezomib kombinasjonsterapi. For mer detaljert informasjon om bortezomib-dosering og dosejusteringer se preparatomtalen (SPC) for bortezomib.

Tabell 4. Dosejusteringer for Caelyx + bortezomib kombinasjonsterapi – pasienter med multipelt myelom

Pasientstatus	Caelyx	Bortezomib
Feber \geq 38°C og ANC < 1000/mm ³	Dersom før dag 4: dosér ikke denne syklusen. Dersom etter dag 4 reduser neste dose med 25 %.	Reduser neste dose med 25 %.
Til enhver tid under legemiddeladministrasjon etter dag 1 i hver syklus: Blodplater < 25 000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Dersom før dag 4: dosér ikke denne syklusen. Dersom etter dag 4 reduser neste dose med 25 % i de påfølgende syklusene dersom bortezomib er redusert for hematologisk toksisitet.*	Dosér ikke. Dersom 2 eller flere doser ikke er gitt i en syklus reduser dosen med 25 % i påfølgende sykluser.
Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk legemiddelrelatert toksisitet	Dosér ikke før bedring til grad < 2. Reduser dosen med 25 % for alle påfølgende doser.	Dosér ikke før bedring til grad < 2. Reduser dosen med 25 % for alle påfølgende doser.
Nevropatisk smerte eller perifer nevropati	Ingen dosejusteringer.	Se preparatomtalen (SPC) for bortezomib.

*for mer informasjon om bortezomib-dosering og dosejusteringer, se preparatomtalen (SPC) for bortezomib

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til Caelyx undersøkt hos et lite antall pasienter med forhøyet nivå av totalbilirubin skiller seg ikke fra pasienter med normal totalbilirubin. Inntil ytterligere erfaring foreligger, skal imidlertid doseringen av Caelyx reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på erfaring fra de kliniske studieprogrammene for bryst- og ovarialkreft, bør dosereduksjon skje på følgende måte: Dersom bilirubinet er mellom 1,2 – 3,0 mg/dl når behandlingen starter, skal den første dosen reduseres med 25 %. Dersom bilirubinet er > 3,0 mg/dl skal den første dosen reduseres med 50 %. Dersom pasienten tolererer den første dosen uten noen økning av bilirubin eller leverenzymmer i serum, kan dosen for syklus 2 økes til neste dosenivå, dvs. dersom den første dosen reduseres med 25 %, kan

dosen økes til full dose ved syklus 2 eller dersom den første dosen reduseres med 50 %, kan dosen økes til 75 % av full dose ved syklus 2. Doseringen kan økes til full dose ved neste syklus dersom den tolereres. Caelyx kan gis til pasienter med levermetastaser med samtidig økning av bilirubin og leverenzymmer opp til 4 x den øvre normalgrensen. Før Caelyx gis, skal leverfunksjonen undersøkes ved hjelp av vanlige kliniske laboratorietester som ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin.

Nedsatt nyrefunksjon

Da doksorubicin metaboliseres i leveren og utskilles i gallen, kreves det ingen dosejustering av Caelyx. Populasjonsbaserte farmakokinetiske data (testet i intervallet 30 - 156 ml/min kreatininclearance) viser at Caelyx-clearance ikke påvirkes av nyrefunksjonen. Det foreligger ingen farmakokinetiske data for pasienter med en kreatininclearance under 30 ml/min.

AIDS-relaterte KS pasienter med splenektomi

På grunn av manglende erfaring med Caelyx hos pasienter med operativt fjernet milt, anbefales ikke behandling med Caelyx.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset med erfaring hos barn. Caelyx er ikke anbefalt til pasienter under 18 års alder.

Eldre

Populasjonsbasert analyse viser at alder, i testet aldersgruppe (21 – 75 år), ikke signifikant påvirker farmakokinetikken til Caelyx.

Administrasjonsmåte

Caelyx administreres som en intravenøs infusjon. For ytterligere instruksjoner vedrørende tilberedning og spesielle forholdsregler for håndtering, se pkt. 6.6.

Caelyx skal ikke administreres som bolusdose eller ufortynnet. Det anbefales at infusjonsslangen for Caelyx koples via sideporten til en intravenøs infusjon av glukose 50 mg/ml (5 %) for å få en videre fortynning. Dette reduserer risikoen for trombose og ekstravasasjon. Infusjonen kan gis i en perifer vene. Skal ikke brukes sammen med "in-line" filtre. Caelyx må ikke administreres intramuskulært eller subkutant (se pkt. 6.6).

For doser på < 90 mg: Caelyx fortynnes i 250 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.
For doser på ≥ 90 mg: Caelyx fortynnes i 500 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Brystkreft/Ovarialkreft/Multippelt myelom

For å minimere risikoen for infusjonsreaksjoner administreres den første dosen med en hastighet på høyst 1 mg/minutt. Dersom ingen infusjonsreaksjoner observeres kan de påfølgende Caelyx-infusjonene administreres i løpet av en 60-minutters periode.

For pasienter som opplever infusjonsreaksjoner bør infusjonen endres som følger:

5 % av den totale dosen bør infunderes sakte i løpet av de første 15 minuttene. Dersom dette tolereres uten reaksjon, kan infusjonshastigheten doubles i de etterfølgende 15 minuttene. Hvis dette også tolereres, kan infusjonen fullføres i løpet av den neste timen med en total infusjonstid på 90 minutter.

AIDS-relatert KS

Dosen med Caelyx fortynnes i 250 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning og administreres via en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter eller soya, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Caelyx må ikke brukes for å behandle AIDS-KS som kan behandles effektivt med lokalbehandling eller systemisk alfa-interferon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av forskjellen i farmakokinetiske egenskaper og dosering skal Caelyx og andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid ikke brukes om hverandre.

Kardiotoksisitet

Det anbefales at alle pasienter som får Caelyx rutinemessig gjennomgår hyppige EKG-undersøkelser. Forbigående endringer i EKG som utflating av T-bølge, S-T-segment depresjon og benign arytmie er ikke vurdert som obligatoriske grunner for å avbryte behandlingen med Caelyx. Reduksjon av QRS komplekset betraktes imidlertid mer som bevis på kardiotoksisitet. Hvis denne endringen oppstår, må en endelig test for å undersøke skade på hjerte forårsaket av antracyclin, dvs. ved endomyokardbiopsi, vurderes.

Mer spesifikke metoder for evaluering og overvåkning av hjertefunksjon sammenlignet med EKG, er å måle venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ved ekkokardiografi eller som foretrukket ved Multigated Angiography (MUGA). Disse metodene må anvendes rutinemessig før initiering av Caelyx behandlingen og repeteres jevnlig under behandling. Vurdering av venstre ventrikkelfunksjon er obligatorisk før hver administrering av ytterligere doser av Caelyx som overskrider en livslang kumulativ antracyclin dose på 450 mg/m².

Evalueringstester og metoder som er nevnt over for overvåkning av hjertefunksjonen under antracyclinbehandling bør anvendes i følgende rekkefølge: EKG overvåkning, måling av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, endomyokardbiopsi. Dersom testresultat indikerer en mulig skade på hjertet assosiert med Caelyx-behandling, bør fordelene ved å fortsette behandlingen veies nøye opp mot risikoen for skade på hjertet.

Pasienter med behandlingstrengende kardiovaskulær sykdom bør bare behandles med Caelyx dersom fordelene oppveier mulig risiko for pasienten.

Forsiktighet bør utvises ved behandling med Caelyx av pasienter med nedsatt hjertefunksjon.

Ved mistanke om kardiomyopati, dvs. hvis venstre ventrikulære ejeksjonsfraksjon er vesentlig redusert i forhold til verdier målt før behandlingsstart og/eller venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon er lavere enn prognostisk relevant verdi (f.eks. < 45 %), bør en endomyokardbiopsi vurderes. Fordelene med å fortsette behandlingen må vurderes nøye opp mot risikoen for å utvikle irreversibel skade på hjertet.

Hjertesvikt på grunn av kardiomyopati kan opptre plutselig, uten forutgående EKG forandringer og kan også utvikles flere uker etter avsluttet behandling.

Forsiktighet må utvises for pasienter som har fått andre antracycliner. Den totale dosen av doksorubicinhydroklorid skal også inkludere enhver tidligere (eller samtidig) terapi med kardiotoksiske forbindelser som andre antracycliner/antrakinoner eller f.eks. 5-fluorouracil. Hjertetoksisitet kan også oppstå ved kumulative doser av antracyclin lavere enn 450 mg/m² hos pasienter som tidligere har gjennomgått mediastenal stråling eller hos de som samtidig får behandling med cyklofosamid.

Den kardiale sikkerhetsprofilen for den anbefalte dosen ved både bryst- og ovarialkreft (50 mg/m²) er lignende den for 20 mg/m² hos pasienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8).

Myelosuppresjon

Mange pasienter som blir behandlet med Caelyx har en eksisterende myelosuppresjon forårsaket av deres underliggende HIV sykdom eller flere samtidig eller tidligere administrerte medikamenter, eller tumorer som involverer benmargen. I den pivotale studien med pasienter med ovarialkreft behandlet med en dose på 50 mg/m² var myelosuppresjonen generelt mild til moderat, reversibel og ikke forbundet med tilfeller av neutropen infeksjon eller sepsis. I en kontrollert klinisk studie hvor Caelyx

ble sammenlignet med topotecan var dessuten forekomsten av behandlingsrelatert sepsis betydelig lavere hos ovarialkreftpasienter behandlet med Caelyx sammenlignet med pasientgruppen behandlet med topotecan. En lignende lav insidens av myelosuppresjon ble sett hos pasienter med brystkreftmetastaser som fikk Caelyx i en klinisk førstelinjestudie. I motsetning til erfaringen hos pasienter med brystkreft eller ovarialkreft synes myelosuppresjon å være den dosebegrensende bivirkningen hos pasienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8). På grunn av potensialet for benmargssuppresjon må blodstatus utføres jevnlig under behandling med Caelyx, og minimum før hver dose av Caelyx.

Vedvarende alvorlig myelosuppresjon kan føre til superinfeksjoner eller blødning.

I kontrollerte kliniske studier med pasienter med AIDS-KS sammenlignet med en bleomycin/vinkristin kombinasjon, var opportunistiske infeksjoner tilsynelatende mer vanlig ved behandling med Caelyx. Pasienter og leger må være klar over denne høyere forekomsten, og tiltak må settes i gang dersom nødvendig.

Sekundær hematologisk malignitet

Som for andre DNA-skadende antineoplastiske midler har sekundære akutte myeloide leukemier og myelodysplasier blitt rapportert hos pasienter som har fått kombinasjonsbehandling med doksorubicin. Alle pasienter som er behandlet med doksorubicin bør derfor være under hematologisk overvåkning.

Sekundære orale neoplasmer

Svært sjeldne tilfeller av sekundær oralkreft er rapportert hos pasienter ved langtidseksponering (mer enn ett år) for Caelyx eller de som får en kumulativ Caelyx-dose over 720 mg/m². Tilfeller av sekundær oralkreft ble diagnostisert både under behandling med Caelyx og inntil 6 år etter siste dose. Pasienter bør undersøkes regelmessig for munnsår eller oralt ubehag som kan indikere sekundær oralkreft.

Infusjonsassosierte reaksjoner

Alvorlige og iblant livstruende infusjonsrelaterte reaksjoner som karakteriseres som allergilignende eller anafylaktoid-lignende reaksjoner, med symptomer som inkluderer astma, rødme, urtikarielt utslett, brystmerter, feber, hypertensjon, takykardi, kløe, svetting, kortpustethet, ansiktsødem, frysninger, ryggmerter, sammensnøring i bryst og hals og/eller hypotensjon kan oppstå innen minutter etter oppstart av Caelyx-infusjonen. I svært sjeldne tilfeller har også kramper blitt observert i forbindelse med infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8). Et midlertidig avbrudd i infusjonen opphever vanligvis disse symptomene uten ytterligere behandling. Legemidler til å behandle disse symptomene (f.eks. antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin og antiepileptika), i tillegg til førstehjelpsutstyr, skal imidlertid være tilgjengelig for umiddelbar bruk. Hos de fleste pasienter kan behandlingen fortsette etter at alle symptomene har opphørt, uten at reaksjonen kommer tilbake. Infusjonsreaksjoner oppstår sjelden etter første behandlingssyklus. For å minimere risikoen for infusjonsreaksjoner, skal startdosen administreres med en maksimal hastighet på 1 mg/minutt (se pkt. 4.2).

Diabetespasienter

For behandling av diabetikere bør det tas hensyn til at hvert hetteglass med Caelyx inneholder sukrose og administreres i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

For vanlige bivirkninger som krever dosejusteringer eller seponering se pkt. 4.8.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier er utført med Caelyx, selv om fase II kombinasjonsstudier med konvensjonell kjemoterapi er utført hos pasienter med gynekologiske maligniteter. Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å interagere med standardpreparat med doksorubicinhydroklorid. Caelyx kan, i likhet med andre doksorubicinpreparater, potensere den toksiske effekten av andre kreftbehandlinger. I kliniske studier med pasienter med solide tumorer (inkludert bryst- og ovarialkreft) som samtidig ble behandlet med cyklofosamid eller taxaner, ble det ikke sett noen nye additive toksisiteter. Hos pasienter med AIDS

er det rapportert om forverret cyklofosamid-indusert hemorragisk cystitt og økt hepatotoksisitet av 6-merkaptourin ved bruk av standard doksorubicinhydroklorid. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av andre cytotoksiske midler, spesielt myelotoksiske midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Doksorubicinhydroklorid mistenkes å forårsake alvorlige misdannelser ved bruk under graviditet. Caelyx skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal anbefales å unngå graviditet mens de eller deres mannlige partner blir behandlet med Caelyx og i seks måneder etter avsluttet Caelyx-behandling (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om Caelyx går over i morsmelk. Mange legemidler, inkludert antracykliner, går over i morsmelk, og på grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos barnet som ammes må mødre derfor avslutte ammingen før oppstart av Caelyx-behandling. Helseeksperter anbefaler at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendigheter ammer sine spedbarn. Dette for å unngå overføring av HIV.

Fertilitet

Effekten av doksorubicinhydroklorid på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Caelyx har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. I kliniske studier har imidlertid svimmelhet og søvnighet i sjeldne tilfeller vært observert (< 5 %) ved bruk av Caelyx. Pasienter som lider av disse bivirkningene bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligst rapporterte bivirkningen i kliniske studier av bryst-/ovarialkreft (50 mg/m² hver 4. uke) var palmar-plantar erytrodysestesi (PPE). Totalinsidensen av PPE var 44,0 % - 46,1 %. Disse effektene var hovedsakelig milde, med alvorlige tilfeller (grad 3) rapportert hos 17 % - 19,5 %. Den rapporterte insidensen av livstruende tilfeller (grad 4) var < 1 %. PPE resulterte sjelden i permanent behandlingsavbrudd (3,7 % - 7,0 %). PPE karakteriseres ved smertefullt, rødflekket hudutslett. Hos pasienter som får denne reaksjonen sees den vanligvis etter to eller tre behandlingssykluser. Forbedring inntreffer vanligvis i løpet av en til to uker, og det kan i enkelte tilfeller ta opptil 4 uker eller lenger til reaksjonene forsvinner fullstendig. Pyridoksin gitt i en dose på 50 - 150 mg daglig og kortikosteroider er blitt brukt som profylakse og behandling av PPE. Disse behandlingene er imidlertid ikke undersøkt i fase III kliniske studier. Andre måter å forebygge og behandle PPE inkluderer å holde hender og føtter kalde ved å ha dem i kaldt vann (vannbad, bad eller svømming), unngå overdreven hete/varmt vann og ha hender og føtter bare (ingen sokker, hansker eller sko som sitter tett). PPE synes primært å være relatert til doseringsregime og kan reduseres ved å utvide doseintervallet 1 - 2 uker (se pkt. 4.2). For noen pasienter kan reaksjonen imidlertid være alvorlig og svekkende, og behandlingen må stoppes. Stomatitt /mukositt og kvalme var også vanlig rapportert hos pasienter med bryst-/ovarialkreft mens ved AIDS-KS-programmet (20 mg/m² hver 2. uke) var myelosuppresjon (for det meste leukopeni) den vanligst rapporterte bivirkningen (se AIDS-KS). PPE ble rapportert hos 16 % av pasienter med multipelt myelom behandlet med Caelyx pluss bortezomib i kombinasjonsterapi. PPE grad 3 ble rapportert hos 5 % av pasientene. Ingen PPE grad 4 ble rapportert. De hyppigst rapporterte (legemiddelrelaterte i behandling) bivirkningene i kombinasjonsterapi (Caelyx + bortezomib) var kvalme (40 %), diaré (35 %), nøytropeni (33 %), trombocytopeni (29 %), oppkast (28 %), tretthet (27 %) og forstoppelse (22 %).

Brystkreftprogram

509 pasienter med fremskreden brystkreft som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi for metastaserende sykdom ble behandlet i en fase III klinisk studie (I97-328) med Caelyx (n=254) i en dose på 50 mg/m² hver 4. uke, eller doksorubicin (n=255) i en dose på 60 mg/m² hver 3. uke. Følgende vanlige bivirkninger ble rapportert oftere med doksorubicin enn med Caelyx: kvalme (53 % vs. 37 %, grad 3/4 5 % vs. 3 %), oppkast (31 % vs. 19 %, grad 3/4 4 % vs. mindre enn 1 %), enhver alopesi (66 % vs. 20 %), uttalt alopesi (54 % vs. 7 %) og neutropeni (10 % vs. 4 %, grad 3/4 8 % vs. 2 %).

Mukositt (23 % vs. 13 %, grad 3/4 4 % vs. 2 %) og stomatitt (22 % vs. 15 %, grad 3/4 5 % vs. 2 %) ble rapportert oftere med Caelyx enn med doksorubicin. De mest vanlige alvorlige (grad 3/4) bivirkningene for begge gruppene hadde en gjennomsnittlig varighet på 30 dager eller mindre. Se tabell 5 for en komplett liste over bivirkninger rapportert av pasienter behandlet med Caelyx.

Livstruende (grad 4) hematologiske effekter ble rapportert med en insidens på < 1,0 % og sepsis ble rapportert av 1 % av pasientene. Tilskudd av vekstfaktor eller transfusjon var nødvendig hos henholdsvis 5,1 % og 5,5 % av pasientene (se pkt. 4.2).

Klinisk signifikante unormale laboratorieverdier (grad 3 og 4) i denne gruppen var lave. Økning i total bilirubin, ASAT og ALAT ble rapportert hos henholdsvis 2,4 %, 1,6 % og < 1 %. Det ble ikke rapportert noen klinisk signifikant økning i serumkreatinin.

Tabell 5. Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske studier med brystkreft (50 mg/m² hver 4. uke) (Caelyx-behandlede pasienter) klassifisert etter alvorlighet, MedDRA system organklasse og foretrukket terminologi
Svært vanlige (≥ 1/10); Vanlige (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanlige (≥ 1/1000, < 1/100)

CIOMS III

Bivirkninger etter organsystem	Brystkreft Alle alvorlighetsgrader n=254 (≥ 5 %)	Brystkreft Grad 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Brystkreft n=404 (1-5 %) ikke tidligere rapportert i kliniske studier
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Vanlige	Faryngitt		Follikulitt, soppinfeksjon, forkjølelsessår (ikke forårsaket av herpes), øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige		Faryngitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Vanlige	Leukopeni, anemi, nøytropeni, trombocytopeni	Leukopeni, anemi	Trombocytopeni
Mindre vanlige		Nøytropeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	Anoreksi		
Vanlige		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer			
Vanlige	Parestesi	Parestesi	Perifer nevropati

Mindre vanlige	Søvnighet		
Øyesykdommer			
Vanlige			Lakrimasjon, tåkesyn
Hjertesykdommer			
Vanlige			Ventrikulær arytmi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Vanlige			Neseblod
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	Kvalme, stomatitt, oppkast		
Vanlige	Abdominale smerter, forstoppelse, diaré, dyspepsi, sår i munnen	Abdominale smerter diaré, kvalme, stomatitt	Smerter i munnen
Mindre vanlige		Sår i munnen, forstoppelse, oppkast	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	PPE*, alopesi, utslett	PPE*	
Vanlige	Tørr hud, misfarging av huden, unormal pigmentering, erytem	Utslett	Utbrudd av bulløst utslett, dermatitt, erytematøst utslett, neglforstyrrelse, skjellete hud
Mindre vanlige		Unormal pigmentering, erytem	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Vanlige			Kramper i bena, smerter i bena, muskel-skjelettsmerter
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
Vanlige			Brystsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	Asteni, tretthet, uspesifikk slimhinnebetennelse		
Vanlige	Svakhet, feber, smerter	Asteni, uspesifikk slimhinnebetennelse	Ødem, leggødem
Mindre vanlige		Tretthet, svakhet, smerter	

* palmar-plantar erytrodysestesi (Hånd-fot syndrom).

Ovarialkreftprogram

512 pasienter med ovarialkreft (en undergruppe av 876 pasienter med solide tumorer) ble behandlet med Caelyx med en dose på 50 mg/m². Se tabell 6 for bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Caelyx.

Tabell 6 Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske studier med ovarialkreft (50 mg/m² hver 4. uke) (Caelyx-behandlede pasienter) klassifisert etter alvorlighet, MedDRA system organklasse og foretrukket terminologi
Svært vanlige (≥ 1/10); Vanlige (≥ 1/100, < 1/10); Mindre vanlige (≥ 1/1000, < 1/100)

CIOMS III

Bivirkninger etter organsystem	Ovarialkreft Alle alvorlighetsgrader n=512 (≥ 5 %)	Ovarialkreft Grad 3/4 n=512 (≥ 5 %)	Ovarialkreft n=512 (1-5%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Vanlige	Faryngitt		Infeksjon, oral kandidose, herpes zoster, urinveisinfeksjon
Mindre vanlige		Faryngitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	Leukopeni, anemi, nøytropeni, trombocytopeni	Nøytropeni	
Vanlige		Leukopeni, anemi, trombocytopeni	Hypokromisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige			Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	Anoreksi		
Vanlige			Dehydrering, kakeksi
Mindre vanlige		Anoreksi	
Psykiatriske lidelser			
Vanlige			Angst, depresjon, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer			
Vanlige	Parestesi, søvnighet		Hodepine, svimmelhet, nevropati, hypertoni
Mindre vanlige		Parestesi, søvnighet	
Øyesykdommer			
Vanlige			Konjunktivitt
Hjertesykdommer			
Vanlige			Kardiovaskulær forstyrrelse
Karsykdommer			
Vanlige			Vasodilatasjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Vanlige			Dyspné, økt hoste
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	Forstoppelse, diaré, kvalme, stomatitt, oppkast		

Vanlige	Abdominal smerte, dyspepsi, munnsår	Kvalme, stomatitt, oppkast, magesmerte, diaré	Munnsår, øsofagitt, kvalme og oppkast, gastritt, dysfagi, munntørrhet, flatulens, tannkjøttbetennelse, smaksforandring
Mindre vanlige		Forstoppelse, dyspepsi, munnsår	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	PPE*, alopesi, utslett	PPE*	
Vanlige	Tørr hud, misfarging av huden	Alopesi, utslett	Vesikobulløst utslett, pruritus, eksfoliativ dermatitt, hudforstyrrelse, makulopapulært utslett, svetting, akne, åpne sår på huden
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Vanlige			Ryggsmerter, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier			
Vanlige			Dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
Vanlige			Vaginitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	Asteni, slimhinneforstyrrelse		
Vanlige	Feber, smerter	Asteni, slimhinneforstyrrelse, smerter	Frysninger, brystsmerter, sykdomsfølelse, perifert ødem
Mindre vanlige		Feber	
Undersøkelser			
Vanlige			Vekttap

* palmar-plantar erytrodysestesi (Hånd-fot-syndrom).

Myelosuppresjon var hovedsakelig mild eller moderat og lett å kontrollere. Sepsis relatert til leukopeni ble sett sjelden (< 1 %). Støttebehandling med vekstfaktor var sjeldent nødvendig (< 5 %) og transfusjoner var nødvendig hos ca. 15 % av pasientene (se pkt. 4.2).

De klinisk signifikante laboratorieavvikene i en undergruppe av 410 pasienter med ovarialkreft, observert i kliniske studier med Caelyx, inkluderte en økning i totalbilirubin, (vanligvis hos pasienter med levermetastaser) (5 %) og serumkreatinin-nivåer (5 %). Økning i ASAT ble rapportert mer sjelden (< 1 %).

Pasienter med solide tumorer: i en større kohortstudie med 929 pasienter med solide tumorer (inkludert brystkreft og ovarialkreft) hovedsakelig behandlet med en dose på 50 mg/m² hver 4 uke, er sikkerhetsprofilen og bivirkninger sammenlignbare med de for pasienter behandlet i de pivotale kliniske studiene med brystkreft og ovarialkreft.

Multipelt myelom-program

Av 646 pasienter med multipelt myelom som tidligere hadde fått minst 1 behandling, fikk 318 pasienter kombinasjonsterapi med Caelyx 30 mg/m² som en én-times intravenøs infusjon administrert på dag 4 etter bortezomib i dosen 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11, hver 3. uke eller

bortezomib monoterapi i en fase III klinisk studie. Se Tabell 7 for bivirkninger rapportert hos $\geq 5\%$ av pasienter behandlet med Caelyx pluss bortezomib i kombinasjonsterapi.

Nøytropeni, trombocytopeni og anemi var de hyppigst rapporterte hematologiske hendelsene rapportert ved både kombinasjonsterapi med Caelyx pluss bortezomib og bortezomib monoterapi. Forekomsten av nøytropeni grad 3 og 4 var høyere i kombinasjonsterapi-gruppen enn i monoterapi-gruppen (28 % vs. 14 %). Forekomsten av trombocytopeni grad 3 og 4 var høyere i kombinasjonsterapi-gruppen enn i monoterapi-gruppen (22 % vs. 14 %). Forekomsten av anemi var nesten den samme i begge behandlingsgrupper (7 % vs. 5 %).

Stomatitt ble rapportert hyppigere i gruppen som fikk kombinasjonsterapi (16 %) enn i monoterapi-gruppen (3 %), og de fleste tilfeller var av grad 2 eller lavere i alvorlighet. Stomatitt grad 3 ble rapportert hos 2 % av pasientene i kombinasjonsterapi-gruppen. Ingen stomatitt grad 4 ble rapportert.

Kvalme og oppkast ble rapportert hyppigere i kombinasjonsterapi-gruppen (40 % og 28 %) enn i monoterapi-gruppen (32 % og 15 %) og var hovedsakelig av grad 1 og 2 i alvorlighet.

Seponering av én eller begge legemidlene på grunn av bivirkninger ble sett hos 38 % av pasientene. Vanlige bivirkninger som førte til seponering av bortezomib og Caelyx inkluderte PPE, nevralgi, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, trombocytopeni, redusert ejsjonsfraksjon og tretthet.

Tabell 7. Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i klinisk studie på multipelt myelom (Caelyx 30 mg/m² i kombinasjon med bortezomib hver 3. uke) etter alvorlighet, MedDRA organklassesystem og foretrukket terminologi
Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

CIOMS III			
Bivirkninger etter organsystem	Alle alvorlighetsgrader n=318 ($\geq 5\%$)	Grad 3/4** n=318 ($\geq 5\%$)	Alle alvorlighetsgrader n=318 (1-5 %)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Vanlige	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Pneumoni, rhinofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, oral kandidose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	Anemi, nøytropeni, trombocytopeni	Nøytropeni, trombocytopeni	
Vanlige	Leukopeni	Anemi, leukopeni	Febril nøytropeni, lymfopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	Anoreksi		
Vanlige	Nedsatt appetitt	Anoreksi	Dehydrering, hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi, hyponatremi, hypokalsemi
Mindre vanlige		Nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser			
Vanlige	Insomni		Angst
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	Perifer sensorisk nevropati, nevralgi, hodepine		

Vanlige	Perifer nevropati, nevropati, parestesi, polynevropati, svimmelhet, dysgeusi	Nevralgi, perifer nevropati, nevropati	Letargi, hypoestesi, synkope, dysestesi
Mindre vanlige		Hodepine, perifer sensorisk nevropati, parestesi, svimmelhet	
Øyesykdommer			
Vanlige			Konjunktivitt
Karsykdommer			
Vanlige			Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming, hypertensjon, flebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Vanlige	Dyspné		Hoste, neseblod, anstrengelsesutløst dyspné
Mindre vanlige		Dyspné	
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	Kvalme, diaré, oppkast, forstoppelse, stomatitt		
Vanlige	Abdominale smerter, dyspepsi	Kvalme, diaré, oppkast, stomatitt	Øvre abdominale smerter, sår i munnen, munntørrehet, dysfagi, aftøs stomatitt
Mindre vanlige		Forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	PPE*, utslett		
Vanlige	Tørr hud	PPE*	Pruritus, papuløst utslett, allergisk dermatitt, erytem, hyperpigmentering, petekkier, alopeci, legemiddelutløst erupsjon
Mindre vanlige		Utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Vanlige	Smerter i ekstremiteter		Artralgi, myalgi, muskelspasmer, muskelsvakheter, muskel-skjelettsmerter, muskel-skjelett-brystmerter
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
Vanlige			Skrotal erytem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	Asteni, tretthet, pyreksi		
Vanlige		Asteni, tretthet	Perifert ødem, frysninger, influensaliknende sykdom, sykdomsfølelse, hypertermi

Mindre vanlige		Pyreksi	
Undersøkelser			
Vanlige	Vekttap		Økt aspartataminotransferase, redusert ejeksjonsfraksjon, økt blodkreatinin, økt alaninaminotransferase

* Palmar-plantar erytrodysestesi (Hånd-fot-syndrom).

** Bivirkninger av Grad 3/4 er basert på bivirkningstermer for alle alvorlighetsgrader med en total forekomst $\geq 5\%$ (se bivirkninger oppført i første kolonne).

AIDS-relatert KS-program

Kliniske studier med AIDS-KS pasienter, behandlet med Caelyx 20 mg/m², viser at myelosuppresjon er den mest frekvente bivirkningen som anses å være relatert til Caelyx og oppstår veldig ofte (hos cirka halvparten av de behandlede pasientene).

Leukopeni er den mest frekvente bivirkningen med Caelyx i denne populasjonen; nøytropeni, anemi og trombocytopeni er også observert. Disse bivirkningene kan inntreffe tidlig i behandlingsfasen. Hematologisk toksisitet kan føre til at dosen må reduseres, eller at behandlingen må opphøre eller utsettes. Behandlingen med Caelyx skal midlertidige avbrytes hos pasienter hvor ANC-verdien $< 1000/\text{mm}^3$ og/eller trombocyttdverdien er $< 50\,000/\text{mm}^3$. G-CSF (eller GM-CSF) kan gis som samtidig støttebehandling i de påfølgende sykluser når ANC-verdien $< 1000/\text{mm}^3$. Den hematologiske toksisiteten for pasienter med ovarialkreft er mindre alvorlig enn hos pasienter med AIDS-KS (se avsnitt ovenfor om ovarialkreft).

Respiratoriske bivirkninger oppsto vanligvis i kliniske studier med Caelyx og kan være relatert til opportunistiske infeksjoner i AIDS-populasjonen. Opportunistiske infeksjoner er observert hos KS-pasienter etter administrering av Caelyx, og er ofte sett hos pasienter med HIV-indusert immunsvikt. De mest frekvente opportunistiske infeksjonene i kliniske studier er candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis carinii* pneumoni og mykobakterium avium kompleks.

Tabell 8. Bivirkninger observert hos pasienter med AIDS-relatert KS ifølge CIOMS III frekvenskategorier

Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	oral kandidose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	nøytropeni, anemi, leukopeni
Vanlige	trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	anoreksi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	svimmelhet
Mindre vanlige	parestesi
Øyesykdommer	
Vanlige	retinitt
Karsykdommer	
Vanlige	vasodilatasjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	dyspné

Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	kvalme
Vanlige	diaré, stomatitt, oppkast, munnsår, abdominale smerter, glossitt, forstoppelse, kvalme og oppkast
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	alopesi, utslett
Mindre vanlige	palmar-plantar erytrodysestesi (PPE)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	asteni, feber, infusjonsrelaterte akutte reaksjoner
Undersøkelser	
Vanlige	vekttap

Andre mindre frekvente (< 5 %) bivirkninger observert, inkluderte overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner. Etter markedsføring er bulløse utslett rapportert i sjeldne tilfeller i denne populasjonen.

Klinisk signifikante avvik i laboratorieparametre er ofte ($\geq 5\%$) observert, inkludert økning av alkalisk fosfatase, ASAT og bilirubin, noe som sannsynligvis er relatert til den underliggende sykdommen og ikke forårsaket av Caelyx. Reduksjon i hemoglobin og trombocytverdi oppstår mindre frekvent (< 5 %). Sepsis relatert til leukopeni ble sjeldent observert (< 1 %). Noen av disse avvikene kan være relatert til den underliggende HIV infeksjonen og ikke til Caelyx.

Alle pasienter

Hos 100 av 929 pasienter (10,8 %) med solide tumorer var infusjonsrelaterte reaksjoner under Caelyx-behandlingen karakterisert av følgende Costart-termer: allergisk reaksjon, anafylaktisk reaksjon, astma, ansiktsødem, hypotensjon, vasodilatasjon, urtikaria, ryggsmarter, brystsmarter, frysninger, feber, hypertensjon, takykardi, dyspepsi, kvalme, svimmelhet, dyspné, faryngitt, utslett, kløe, svetting, reaksjon på injeksjonsstedet og legemiddelinteraksjon. Permanent behandlingsavbrudd ble sjeldent rapportert på 2 %. En lignende insidens av infusjonsreaksjoner (12,4 %) og behandlingsavbrudd (1,5 %) ble sett i de pivotale brystkreftstudiene. Hos pasienter med multippelt myelom som fikk Caelyx pluss bortezomib, ble infusjonsrelaterte reaksjoner rapportert med en rate på 3 %. Hos pasienter med AIDS-KS, ble infusjonsrelaterte reaksjoner karakterisert ved rødme, kortpustethet, ansiktsødem, hodepine, frysninger, ryggsmarter, sammensnøring i bryst og hals og/eller hypotensjon og kan forventes med en hyppighet på 5 % til 10 %. Kramper har i svært sjeldne tilfeller blitt observert i forbindelse med infusjonsreaksjoner. Hos alle pasientene oppsto infusjonsrelaterte reaksjoner hovedsakelig under første behandlingssyklus. Ved midlertidige pauser i infusjonen opphører vanligvis disse symptomene uten ytterligere behandling. Hos nesten alle pasienter kan behandlingen med Caelyx gjenopptas etter at alle symptomene har opphørt, uten at reaksjonene kommer tilbake. Infusjonsreaksjoner oppstår sjelden etter den første behandlingssyklusen med Caelyx (se pkt. 4.2).

Myelosuppresjon assosiert med anemi, trombocytopeni, leukopeni, og sjelden febril nøytropeni er blitt rapportert hos pasienter behandlet med Caelyx.

Stomatitt har blitt rapportert hos pasienter som får kontinuerlige infusjoner av konvensjonell doksorubicinhydroklorid og ble ofte rapportert hos pasienter som fikk Caelyx. Det hindret ikke at pasienter fikk fullført behandlingen og det kreves normalt ingen dosejustering med mindre stomatitten påvirker pasientens evne til å spise. I tilfeller hvor det er behov for dosejustering, kan doseintervallet utvides med 1 - 2 uker eller dosen kan reduseres (se pkt. 4.2).

Økt insidens av hjertesvikt er assosiert med standard doksorubicin terapi ved kumulative livslange doser på $> 450 \text{ mg/m}^2$ eller ved lavere doser hos pasienter med kardiale risikofaktorer. Endomyokardbiopsi på ni av ti AIDS-KS pasienter som mottok kumulative doser med Caelyx større enn 460 mg/m^2 viste ingen tegn til antracyklinindusert kardiomyopati. anbefalt dosering av Caelyx ved behandling av AIDS-KS pasienter er 20 mg/m^2 hver andre til tredje uke. Kumulativ dose, hvor kardiotoksisitet kan

oppstå hos disse AIDS-KS pasientene ($> 400 \text{ mg/m}^2$), vil kreve mer enn 20 behandlinger over 40 til 60 uker.

I tillegg ble endomyokardiale biopsier utført på 8 pasienter med solide tumorer behandlet med kumulative antacyklindoser på $509 \text{ mg/m}^2 - 1680 \text{ mg/m}^2$. Intervallet for "Billingham cardiotoxicity score" var grad 0 - 1,5. Disse graderingene stemmer overens med ingen eller mild kardiotoksisitet.

I den pivotale fase III studien med Caelyx versus doksorubicin, oppfylte 58 av 509 randomiserte pasienter (11,4 %) de protokoll-definerte kriteriene for kardiotoksisitet i løpet av behandling og/eller oppfølging (10 behandlet med Caelyx i en dose på 50 mg/m^2 hver 4. uke mot 48 behandlet med doksorubicin i en dose på 60 mg/m^2 hver 3. uke). Kardiotoksisitet ble definert som en reduksjon fra utgangsverdi på 20 poeng eller mer dersom venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon (LVEF) ved hvile forble innenfor normale verdier, eller en reduksjon fra utgangsverdi på 10 poeng eller mer dersom LVEF ble unormal (mindre enn den nedre grense for normal). Ingen av de 10 Caelyx-pasientene som hadde kardiotoksisitet ved LVEF-kriteriene utviklet tegn eller symptomer på kongestiv hjertesvikt. I motsetning utviklet 10 av de 48 doksorubicinpasientene som hadde kardiotoksisitet ved LVEF-kriterier også tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Hos pasienter med solide tumorer, inkludert en subpopulasjon av pasienter med bryst- og ovarialkreft, behandlet med en dose på 50 mg/m^2 /syklus med livslange kumulative antracyklindoser opptil 1532 mg/m^2 , var forekomsten av klinisk signifikante hjertedysfunksjoner lav. Av de 418 pasientene behandlet med Caelyx 50 mg/m^2 /syklus som hadde utgangsmålinger av venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon (LVEF) og minst en oppfølgingsmåling målt ved "MUGA-scan", hadde 88 pasienter en kumulativ antracyklindose på $> 400 \text{ mg/m}^2$, et eksponeringsnivå forbundet med økt risiko for kardiovaskulær toksisitet med konvensjonell doksorubicin. Kun 13 av disse 88 pasientene (15 %) hadde minst én klinisk signifikant endring av deres LVEF, definert som en LVEF-verdi mindre enn 45 % eller en reduksjon på minst 20 poeng i forhold til utgangsverdien. Videre avbrøt kun 1 pasient (kumulativ antracyklindose på 944 mg/m^2) behandlingen på grunn av kliniske symptomer på kongestiv hjertesvikt.

I en samlet analyse av 4231 pasienter som fikk Caelyx mot brystkreft, ovarialkreft, multipelt myelom eller AIDS-relatert KS, ble ventrikelarytmi, palpitasjoner, hjertesvikt, hjertestans, høyresidig grenblokk og redusert ejeksjonsfraksjon rapportert som mindre vanlige, og AV-blokk, cyanose og ledningsforstyrrelser ble rapportert som sjeldne.

Som for andre DNA-skadende antineoplastiske midler er sekundære akutte myelogen leukemier og myelodysplasier blitt rapportert hos pasienter som har fått kombinasjonsbehandling med doksorubicin. Alle pasienter som ble behandlet med doksorubicin bør derfor være under hematologisk overvåkning.

Selv om lokal nekrose etter ekstravasasjon svært sjelden er rapportert, bør Caelyx likevel betraktes som et middel med irriterende effekt. Dyrestudier indikerer at administreringen av doksorubicinhydroklorid som en liposomal formulering reduserer potensialet for ekstravasal skade. Ved tegn eller symptomer på ekstravasasjon (f.eks. smerter, erytem) skal infusjonen umiddelbart avsluttes og gjenstartes i en annen vene. Lokal reaksjon kan dempes ved å legge is på det ekstravasale området i ca. 30 minutter. Caelyx må ikke administreres intramuskulært eller subkutant.

Fremkalling av hudreaksjoner på grunn av tidligere stråleterapi er sett i sjeldne tilfeller med Caelyx.

Erfaring etter markedsføring

Bivirkninger identifisert etter markedsføring av Caelyx er beskrevet i tabell 9. Frekvenser er angitt i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ og $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ og $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$, inkludert isolerte tilfeller

Tabell 9. Bivirkninger identifisert etter markedsføring av Caelyx

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Svært sjeldne	sekundære orale svulster ¹
Karsykdommer	
Mindre vanlige	venøs tromboembolisme, inkludert tromboflebitt, venetrombose og lungeemboli
Hud- og underhudssykdommer	
Sjeldne	lichenoid keratose
Svært sjeldne	erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

¹ Tilfeller av sekundær oralkreft er rapportert hos pasienter ved langtidsbehandling (mer enn ett år) for Caelyx eller de som får en kumulativ Caelyx-dose over 720 mg/m² (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering med doksorubicinhydroklorid forverrer den toksiske effekten av mucositt, leukopeni og trombocytopeni. Behandlingen av akutt overdosering hos pasienter med alvorlig myelosuppresjon består av sykehusinnleggelse, antibiotikabehandling, trombocyt- og granulocyttransfusjoner og symptomatisk behandling av mucositt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytotoksiske antibiotika og lignende substanser (antracycliner og lignende substanser). ATC-kode: L01DB01.

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Caelyx er doksorubicinhydroklorid, et cytotoxisk antracyklin antibiotikum isolert fra *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Den eksakte virkningsmekanismen for doksorubicins antitumor aktivitet er ikke kjent. Man antar at inhibering av DNA-, RNA- og proteinsyntesen er hovedårsaken til legemidlets cytotoxiske effekt. Denne er trolig resultatet av interkalering av antracyklinet mellom tilstøtende basepar i DNAs dobbeltspiral, som på denne måten forhindrer deres frigjøring for replikasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

509 pasienter med metastaserende brystkreft fullførte en sammenlignende fase III studie med Caelyx og doksorubicin. Studien oppfylte det protokollspesifiserte formålet, nemlig å vise at det ikke er noen forskjell mellom behandlingene Caelyx og doksorubicin. Hazard ratio (HR) for progresjonsfri overlevelse var 1,00 (95 % konfidensintervall for HR=0,82 – 1,22). Behandlingens hazard ratio ved progresjonsfri overlevelse justert med hensyn på prognostiske variabler var konsistent med progresjonsfri overlevelse for "intention to treat"-populasjonen.

Den primære analyse av kardiotoxisitet viste at risiko for å utvikle en kardiotoxisk hendelse som funksjon av kumulativ antracyklindose var signifikant lavere med Caelyx enn med doksorubicin (HR=3,16, p < 0,001). Ved kumulative doser over 450 mg/m² var det ingen kardiotoxiske hendelser med Caelyx.

En sammenlignende fase III studie med Caelyx mot topotecan hos pasienter med epitelial ovarialkreft, der førstelinje platinumbasert kjemoterapi hadde sviktet, ble utført på 474 pasienter. Pasienter behandlet med Caelyx hadde høyere total overlevelse sammenlignet med topotecanbehandlede pasienter, vist ved en hazard ratio (HR) på 1,216 (95 % konfidensintervall: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Overlevelseshastighetene ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 56,3 %, 34,7 % og 20,2 % for Caelyx sammenlignet med 54,0 %, 23,6 % og 13,2 % for topotecan.

Hos undergruppen av pasienter med en platinumsensitiv sykdom var forskjellen større: HR på 1,432 (95 % konfidensintervall: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Overlevelseshastighetene ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 74,1 %, 51,2 % og 28,4 % for Caelyx sammenlignet med 66,2 %, 31,0 % og 17,5 % for topotecan.

Behandlingene var like i undergruppen av pasienter med platinumrefraktær sykdom: HR på 1,069 (95 % konfidensintervall: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Overlevelseshastighetene ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 41,5 %, 21,1 % og 13,8 % for Caelyx sammenlignet med 43,2 %, 17,2 % og 9,5 % for topotecan.

En fase III, randomisert, parallellgruppe-, open label-, multisenter-studie med 646 pasienter sammenlignet sikkerhet og effekt av Caelyx pluss bortezomib kombinasjonsterapi med bortezomib monoterapi hos pasienter med multipelt myelom som tidligere hadde fått minst 1 behandling og som ikke hadde progresjon på antracyklinbasert behandling. Det var en signifikant bedring i det primære endepunktet av tid til progresjon (TTP), for pasienter behandlet med Caelyx pluss bortezomib kombinasjonsterapi sammenlignet med pasienter behandlet med bortezomib monoterapi, indikert ved en risikoreduksjon (RR) på 35 % (95 % konfidensintervall: 21-47 %), $p<0,0001$, basert på 407 TTP - tilfeller. Median TTP var 6,9 måneder for pasienter som fikk bortezomib monoterapi sammenlignet med 8,9 måneder for pasienter som fikk Caelyx pluss bortezomib kombinasjonsbehandling. En protokoll-definert interimanalyse av effekt (basert på 249 TTP tilfeller) førte til en tidlig avslutning av studien. Denne interimanalysen viste en risikoreduksjon for TTP på 45 % (95 % konfidensintervall: 29-57 %), $p<0,0001$. Median TTP var 6,5 måneder for pasienter som fikk bortezomib monoterapi sammenlignet med 9,3 måneder for pasienter som fikk Caelyx pluss bortezomib kombinasjonsterapi. Disse resultatene, dog ikke modne, utgjorde den protokolldefinerte endelige analysen. Endelig analyse av totaloverlevelse (OS) gjennomført etter en median oppfølging på 8,6 år viste ingen signifikant forskjell i OS mellom de to behandlingsgruppene. Median OS var 30,8 måneder (95 % konfidensintervall: 25,2-36,5 måneder) for pasienter som fikk bortezomib monoterapi og 33,0 måneder (95 % konfidensintervall: 28,9-37,1 måneder) for pasienter som fikk Caelyx pluss bortezomib kombinasjonsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Caelyx er en langtidssirkulerende pegylert liposomal formulering av doksorubicinhydroklorid. Pegylerte liposomer inneholder overflatetransplanterte segmenter av den hydrofile polymeren metoksypolyetylen glykol (MPEG). Disse lineære MPEG gruppene går ut fra liposomoverflaten og danner et beskyttende lag som reduserer interaksjoner mellom den lipide dobbeltmembranen og plasmakomponentene. Dette gjør at Caelyx liposomene kan sirkulere over lengre tid i blodstrømmen. Pegylerte liposomer er tilstrekkelig små (gjennomsnittlig diameter på cirka 100 nm) til å intakte passere gjennom (ekstravasere) defekte blodårer som går til tumorer. Bevis på penetrasjonen av pegylerte liposomer fra blodårer og deres penetrasjon og akkumulering i tumorer er sett hos mus med C-26 kolonkarcinomtumorer og hos transgene mus med KS-lignende lesjoner. De pegylerte liposomene har også en lipid matriks med lav permeabilitet og et internt vannbasert buffersystem som sammen sørger for at doksorubicinhydroklorid er innkapslet under oppholdet i sirkulasjonen.

Farmakokinetikken i plasma for Caelyx hos mennesker skiller seg signifikant fra det rapportert i litteraturen for standard behandling med doksorubicinhydroklorid. Ved lavere doser (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) viser Caelyx lineær farmakokinetikk. I doseintervallet 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 viser Caelyx ikke-linjær farmakokinetikk. Standardpreparat med doksorubicinhydroklorid viser stor grad av distribusjon til vev (distribusjonsvolum: $700 - 1100 \text{ l/m}^2$) og en rask elimineringsclearance ($24 - 73 \text{ l/h/m}^2$). Den farmakokinetiske profilen til Caelyx viser derimot at Caelyx stort sett er begrenset til vaskulært væskevolum og at clearance av doksorubicin fra blod er avhengig av den

liposomale bæreren. Doksorubicin frigjøres etter at liposomene ekstraheres og kommer ut til det omliggende vevet.

Ved ekvivalente doser er plasmakonsentrasjonen og AUC-verdiene for Caelyx, som representerer hovedsakelig liposominnkapslet doksorubicinhydroklorid (representerer 90 % til 95 % av det målte doksorubicin), signifikant høyere enn de som oppnås med standard formuleringen av doksorubicinhydroklorid.

Caelyx og andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid skal ikke brukes om hverandre.

Populasjonsfarmakokinetikk

Farmakokinetikken til Caelyx ble vurdert hos 120 pasienter fra 10 ulike kliniske studier ved å bruke en populasjonsfarmakokinetisk tilnærming. Farmakokinetikken til Caelyx i doseintervallet 10 mg/m² til 60 mg/m² kunne best beskrives gjennom en ikke-lineær to-kompartiment modell med "zero order input" og Michaelis-Menten eliminasjon. Den gjennomsnittlige intrinsic clearance av Caelyx var 0,030 l/h/m² (variasjonsbredde 0,008 til 0,152 l/h/m²) og det gjennomsnittlige sentrale distribusjonsvolumet var 1,93 l/h/m² (variasjonsbredde 0,96 - 3,85 l/m²) noe som nærmer seg plasmavolumet. Den tilsynelatende halveringstiden var 24 til 231 timer, med et gjennomsnitt på 73,9 timer.

Pasienter med brystkreft

Farmakokinetikken til Caelyx, undersøkt hos 18 pasienter med brystkarsinom, lignet farmakokinetikken som ble undersøkt i en større populasjon på 120 pasienter med ulike typer kreft. Den gjennomsnittlige intrinsic clearance var 0,016 l/t/m² (variasjonsbredde 0,008 - 0,027 l/t/m²) og det gjennomsnittlige sentrale distribusjonsvolumet var 1,46 l/m² (variasjonsbredde 1,10 – 1,64 l/m²). Den tilsynelatende halveringstiden var 71,5 timer (variasjonsbredde 45,2 – 98,5 timer).

Pasienter med ovarialkreft

Farmakokinetikken til Caelyx, undersøkt hos 11 pasienter med ovariekarsinom, lignet farmakokinetikken som ble undersøkt i en større populasjon på 120 pasienter med ulike typer kreft. Den gjennomsnittlige intrinsic clearance var 0,021 l/h/m² (variasjonsbredde 0,009 til 0,041 l/h/m²) og det gjennomsnittlige sentrale distribusjonsvolumet var 1,95 l/m² (variasjonsbredde 1,67 – 2,40 l/m²). Den tilsynelatende halveringstiden var 75,0 timer (variasjonsbredde 36,1 - 125 timer).

Pasienter med AIDS-relatert KS

Farmakokinetikken til Caelyx i plasma ble vurdert hos 23 pasienter med KS som fikk engangsdoser på 20 mg/m² administrert som en 30 minutters infusjon. De farmakokinetiske parametrene for Caelyx (hovedsakelig pegylert liposomalt doksorubicinhydroklorid og lave nivåer av ikke innkapslet doksorubicinhydroklorid) observert etter dosen på 20 mg/m² er gjengitt i tabell 10.

Tabell 10. Farmakokinetiske parametre hos Caelyx-behandlede AIDS-KS pasienter

Parameter	Gjennomsnittsverdi ± Standardavvik
	20 mg/m ² (n=23)
Maksimal plasmakonsentrasjon* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Distribusjonsvolum (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ halveringstid (timer)	5,2 ± 1,4
λ ₂ halveringstid (timer)	55,0 ± 4,8

*Målt på slutten av en 30-minutters infusjon

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier med gjentatt dosering er toksisitetsprofilen for Caelyx svært lik den som sees hos mennesker som får langtidsinfusjon av standardpreparat med doksorubicinhydroklorid. Med Caelyx

resulterer innkapslingen av doksorubicinhydroklorid i pegylerte liposomer i at følgende forandringer skiller i styrke:

Kardiotoksisitet

Studier med kaniner viser at kardiotoksisiteten av Caelyx er redusert sammenlignet med konvensjonell behandling med doksorubicinhydroklorid.

Dermal toksisitet

Det er observert alvorlige dermale inflammasjoner og sårdannelse etter gjentatt dosering av klinisk relevante doser til rotter og hunder. I studien på hunder ble forekomst og alvorlighetsgraden av disse lesjonene redusert ved å senke dosen eller forlenge intervallet mellom dosene. Lignende dermale lesjoner beskrevet som palmar-plantar erytrodysestesi er også observert hos pasienter etter langtidsinfusjon (se pkt. 4.8).

Anafylaktoide reaksjoner

I en gjentatt dosering-toksikologistudie av pegylerte liposomer (placebo) til hunder ble det observert en akutt respons karakterisert ved hypotensjon, bleke slimhinner, spyttutskillelse, kvalme og perioder med hyperaktivitet etterfulgt av hypoaktivitet samt letargi. En lignende, men mindre alvorlig respons, ble også sett ved administrering av Caelyx og standardpreparat med doksorubicin på hunder.

Den hypotensive reaksjonen ble svakere ved profylaktisk behandling med antihistaminer. Reaksjonen var imidlertid ikke livstruende, og hundene ble raskt bedre etter seponering av behandling.

Lokal toksisitet

Subkutane toleranstudier indikerer at Caelyx etter en mulig ekstravasasjon forårsaker svakere lokale irritasjoner eller skader på vev sammenlignet med standard doksorubicinhydroklorid.

Mutagenitet og karsinogenitet

Selv om ingen studier er blitt utført med Caelyx, har doksorubicinhydroklorid, den farmakologisk aktive substansen i Caelyx, mutagene og carcinogene effekter. Pegylerte placebo liposomer er verken mutagene eller genotoksiske.

Reproduksjonstoksitet

Dyrestudier med mus viste at administrering av enkeltdoser med Caelyx på 36 mg/kg resulterte i en mild til moderat ovarial- og testikulær atrofi. Redusert testikkelvekt og hypospermi er observert i rotter etter repeterte doser på $\geq 0,25$ mg/kg/dag. En diffus degenerering av semniferøst tubuli og markert reduksjon i spermatogenesis er observert i hunder etter gjentatt dosering av 1 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Nyretoksisitet

En studie har vist at Caelyx, gitt som en enkelt intravenøs dose på mer enn det dobbelte av den kliniske dosen, gir nyretoksisitet hos aper. Nyretoksisitet er blitt observert ved enda lavere enkeltdoser av doksorubicinhydroklorid hos rotter og kaniner. En evaluering av sikkerhetsdata for Caelyx samlet etter markedsføring viser ingen signifikant nyretoksisitet for Caelyx. Rapportene for aper er derfor antagelig ikke relevant for pasienters risikovurdering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glysero(3)fosfooksy]etylkarbamoyl)- ω -metoksypoly(oksyetylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE)
fullhydrogenert soyafosfatidylkolin (HSPC)
kolesterol
ammoniumsulfat
sukrose

histidin
vann til injeksjonsvæsker
saltsyre (til pH-justering)
natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

20 måneder.

Etter fortynning:

- Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for 24 timer ved 2°C til 8°C.
- Fra et mikrobiologiske synspunkt, skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar, og bør ikke være lengre enn i 24 timer ved 2°C til 8°C.
- Restinnhold i hetteglass skal kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass med silikondekket grå brombutylpropp, forseglet med aluminiumforsegling og med et uttakbart volum på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Caelyx finnes som enkle pakninger eller i pakninger på 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparater med synlig utfelling eller andre partikler skal ikke benyttes.

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Caelyx-oppløsningen. Hansker skal brukes. Dersom Caelyx kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann. Caelyx skal håndteres og destrueres på samme måte som andre legemidler mot kreft i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av cytostatika.

Bestem den dosen av Caelyx som skal gis (basert på anbefalt dose og på pasientens kroppsoverflate). Trekk beregnet volum av Caelyx opp i en steril sprøyte. Fordi Caelyx ikke inneholder konserveringsmiddel eller bakteriestatisk middel skal fortynningen utføres strengt aseptisk. Den beregnede dosen av Caelyx skal fortynnes med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning før administrering. For doser < 90 mg skal Caelyx fortynnes med 250 ml, og for doser på ≥ 90 mg skal Caelyx fortynnes med 500 ml. Infusjonen kan så gis i løpet av 60 eller 90 minutter som beskrevet i pkt. 4.2.

Bruk av andre fortynningsvæsker enn glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller nærvær av bakteriestatiske midler som benzyllalkohol kan forårsake utfelling av Caelyx.

Det anbefales at infusjonsslangen for Caelyx koples via sideporten til intravenøs infusjon av glukose 50 mg/ml (5 %). Infusjonen kan gis i en perifer vene. Skal ikke brukes sammen med "in-line" filter.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 1996
Dato for siste fornyelse: 19. mai 2006

10. OPPDATERINGSDATO

09/2019

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.