

Caelyx pegylated liposomal

R EF**Baxter**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml
(Dispersionen är steril, halvgenomskinlig och röd)

Cytostatikum

Aktiv substans:

Doxorubicin

ATC-kod:

L01DB01

Läkemedel från Baxter omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 08/2023.

Indikationer

Caelyx pegylated liposomal är indicerad:

- Som monoterapi till patienter med metastaserande bröstcancer hos vilka en ökad kardiologisk risk föreligger.

- För behandling av framskriden ovarialcancer hos kvinnor som har sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi.
- I kombination med bortezomib för behandling av progredierande multipelt myelom hos patienter som erhållit åtminstone en tidigare behandlingsregim och som redan genomgått eller inte är lämpliga för benmärgstransplantation.
- För behandling av AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) hos patienter med låg CD4-nivå ($< 0,2 \times 10^9/L$ CD4 lymfocyter) och omfattande mukokutan eller visceral sjukdom.

Caelyx pegylated liposomal kan användas som första linjens systemisk kemoterapi eller som andra linjens kemoterapi hos AIDS-KS-patienter med sjukdom som progredierat med, eller hos patienter med intolerans mot, tidigare systemisk kombinationskemoterapi omfattande minst två av följande medel: en vinca-alkaloid, bleomycin och standardpreparat med doxorubicin (eller annat antracyklin).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter eller soja, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Caelyx pegylated liposomal ska ej användas för behandling av AIDS-KS som kan behandlas effektivt med lokalbehandling eller systemiskt alfa-interferon.

Dosering

Caelyx pegylated liposomal ska bara administreras under överinseende av en onkolog specialiserad på administrering av cytotoxiska medel.

Caelyx pegylated liposomal uppvisar unika farmakokinetiska egenskaper och får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

Dosering

Bröstcancer/Ovarialcancer

Caelyx pegylated liposomal administreras intravenöst i en dos på 50 mg/m^2 en gång var 4:e vecka så länge sjukdomen inte progredierar och patienten fortsätter att tolerera behandlingen.

Multipelt myelom

Caelyx pegylated liposomal i en dos på 30 mg/m^2 administreras som en timmes infusion dag 4 av bortezomibs 3-veckors regim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. Bortezomibregimen ges som $1,3 \text{ mg/m}^2$ dag 1, 4, 8 och 11 var tredje vecka. Dosen ska upprepas så länge som patienterna svarar tillfredställande och tolererar behandlingen. Dag 4 doseringen för båda läkemedlen kan senareläggas upp till 48 timmar om det anses medicinskt nödvändigt. Bortezomibdoserna ska ges med minst 72 timmars mellanrum.

AIDS-relaterad KS

Caelyx pegylated liposomal administreras intravenöst i en dos på 20 mg/m^2 varannan till var tredje vecka. Undvik intervaller kortare än 10 dagar eftersom ackumulering av läkemedlet och ökad toxicitet inte kan uteslutas. Det rekommenderas att patienten behandlas i två till tre månader för att kunna uppnå terapeutiskt svar. Fortsätt behandlingen efter behov för att bibehålla det terapeutiska svaret.

För alla patienter

Om patienten upplever tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar) ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig premedicinering ges (antihistaminer och/eller korttidsverkande kortikosteroider) och infusionen återupptas med en lägre hastighet.

Riktlinjer för Caelyx pegylated liposomal dosjustering

För att hantera biverkningar som palmopplantar erytrodysestesi (PPE), stomatit eller hematologisk toxicitet kan dosen reduceras eller fördröjas. Riktlinjer för dosjustering av Caelyx pegylated liposomal på grund av dessa biverkningar ges i tabellerna nedan. Graderingen av toxiciteten i dessa tabeller baseras på "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" (NCI-CTC).

Tabellerna för PPE (tabell 1) och stomatit (tabell 2) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av bröst- eller ovarialcancer (justering av den rekommenderade behandlingscykeln på 4 veckor). Om dessa biverkningar uppträder hos patienter med AIDS-relaterad KS kan den rekommenderade behandlingscykeln på 2 till 3 veckor justeras på ett liknande sätt.

Tabellen för hematologisk toxicitet (tabell 3) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av patienter med enbart bröst- eller ovarialcancer. Dosjusteringar för patienter med AIDS-KS visas i tabell 4.

Tabell 1. Palmopplantar erytrodysestesi

	Vecka efter föregående dos av Caelyx pegylated liposomal
--	---

Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Grad 1 (lätt erytem, svullnad eller deskvamation som inte påverkar dagliga aktiviteter)	Upprepa doseringen såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Upprepa doseringen såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall
Grad 2 (erytem, deskvamation eller svullnad som påverkar men inte hindrar normal fysisk aktivitet; små blåsor eller sår med en diameter mindre än 2 cm)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall
Grad 3 (blåsor, sår eller svullnad som påverkar gång eller normala dagliga	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen

aktiviteter; kan inte ha normala kläder)			
Grad 4 (diffus eller lokal process som orsakar infektiösa komplikationer eller som gör patienten sängbunden eller hospitaliserad)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen

Tabell 2. Stomatit

	Veckor efter föregående dos av Caelyx pegylated liposomal		
Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Grad 1 (smärtfria sår, erytem eller lätt ömhet)	Upprepa doseringen såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Upprepa doseringen såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall eller sätt ut behandlingen enligt läkares bedömning

Grad 2 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan äta)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckors intervall eller sätt ut behandlingen enligt läkares bedömning
Grad 3 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan inte äta)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen
Grad 4 (kräver parenteralt eller enteralt tillägg)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen

Tabell 3. Hematologisk toxicitet (absolut antal neutrofiler (ANC) eller trombocyter) – Handhavande av patienter med bröst- eller ovarialcancer

GRAD	ANC	TROMBOCYTER	JUSTERING
Grad 1	1,5 - 1,9 celler x $10^9/L$	75 - 150 celler x $10^9/L$	Återuppta behandling utan dosreduktion
Grad 2	1 - < 1,5 celler x $10^9/L$	50 - < 75 celler x $10^9/L$	Vänta till ANC är $\geq 1,5$ celler x $10^9/L$ och

			trombocyterna är ≥ 75 celler x $10^9/L$ och upprepa doserin g utan dosreduk tion
Grad 3	0,5 - < 1 celler x $10^9/L$	25 - < 50 celler x $10^9/L$	Vänta till ANC är $\geq 1,5$ celler x $10^9/L$ och trombocyterna är ≥ 75 celler x $10^9/L$ och upprepa doserin g utan dosreduk tion.
Grad 4	< 0,5 celler x $10^9/L$	< 25 celler x $10^9/L$	Vänta till ANC är $\geq 1,5$ celler x $10^9/L$ och trombocyterna är ≥ 75 celler x $10^9/L$ och minska dosen med 25 % eller fortsätt med full dos med tillägg av tillväxtfaktorer.

För patienter med multipelt myelom behandlade med Caelyx pegylated liposomal i kombination med bortezomib som upplever PPE eller stomatit, ska Caelyx pegylated liposomal-dosen anpassas enligt beskrivning i tabell 1 respektive 2 ovan. I tabell 4 nedan tillhandahålls schemat som följs för andra dosjusteringar i den kliniska studien på patienter med multipelt myelom som erhåller kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal och bortezomib. För mer detaljerad information om dosering och dosjustering av bortezomib, se SPC för bortezomib.

Tabell 4. Dosjustering vid kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal + bortezomib – Patienter med multipelt myelom

Patientstatus	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ och ANC < 1 celler $\times 10^9/\text{L}$	Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 %.	Sänk nästa dos med 25 %.
Oavsett dag för administrering av läkemedel efter dag 1 i varje cykel: Antal trombocyter < 25 celler $\times 10^9/\text{L}$ Hemoglobin < 8 g/dl ANC $< 0,5$ celler $\times 10^9/\text{L}$	Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 % under följande cykler om bortezomibdosen sänks p.g.a. hematologisk toxicitet. .*	Ge inte läkemedel; om 2 eller fler doser inte ges under en cykel, sänk dosen med 25 % följande cykler.

Grad 3 eller 4 icke-hematologisk läkemedelsrelaterad toxicitet	Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % alla följande cykler.	Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % alla följande cykler.
Neuropatisk smärta eller perifer neuropati	Ingen dosjustering.	Se SPC för bortezomib.

*för mer information om dosering och dosjustering för bortezomib se SPC för bortezomib

För AIDS-KS-patienter behandlade med Caelyx pegylated liposomal kan hematologisk toxicitet kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts eller senareläggs. Behandlingen med Caelyx pegylated liposomal ska tillfälligt avbrytas hos patienter där granulocytvärdet är $< 1 \text{ celler} \times 10^9/\text{L}$ och/eller trombocytvärdet är $< 50 \text{ celler} \times 10^9/\text{L}$. G-CSF (eller GM-CSF) kan ges som samtidig stödbehandling när granulocytvärdet är $< 1 \text{ celler} \times 10^9/\text{L}$ i efterföljande cykler.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal fastställt hos ett litet antal patienter med förhöjda nivåer av totalbilirubin skiljer sig inte från patienter med normalt totalbilirubin. Till dess ytterligare erfarenhet föreligger ska emellertid doseringen av Caelyx pegylated liposomal reduceras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på erfarenheter från de kliniska prövningsprogrammen för bröst- och ovarialcancer bör dosreduceringen ske enligt följande: om bilirubinet är mellan 1,2 – 3,0 mg/dl när behandlingen påbörjas ska den första dosen reduceras med 25 %. Om bilirubinet är $> 3,0 \text{ mg/dl}$ ska den första

dosen reduceras med 50 %. Om patienten tolererar den första dosen utan någon ökning av bilirubin eller leverenzymmer i serum kan dosen för cykel 2 ökas till nästa dosnivå, dvs. om den första dosen reduceras med 25 % kan dosen ökas till full dos vid cykel 2 eller om den första dosen reduceras med 50 % kan dosen ökas till 75 % av full dos vid cykel 2. Doseringen kan ökas till full dos vid nästa cykel om den tolereras. Caelyx pegylated liposomal kan ges till patienter med levermetastaser med samtidig förhöjning av bilirubin och leverenzymmer upp till 4 x av den övre normalgränsen. Innan Caelyx pegylated liposomal ges ska leverfunktionen fastställas med hjälp av sedvanliga kliniska laborietester såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatas och bilirubin.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom doxorubicin metaboliseras i levern och utsöndras i gallan, bör det inte krävas någon dosjustering.

Populationsfarmakokinetikdata (med testat kreatininclearance inom intervallet 30-156 ml/min) visar att clearance av Caelyx pegylated liposomal inte påverkas av njurfunktionen. Inga farmakokinetikdata finns tillgängliga för patienter med ett kreatininclearance på mindre än 30 ml/min.

Splenektomerade AIDS-relaterade KS-patienter

Eftersom erfarenhet saknas avseende Caelyx pegylated liposomal hos splenektomerade patienter rekommenderas ej behandling med Caelyx pegylated liposomal.

Pediatrik population

Erfarenhet från barn är begränsad. Caelyx pegylated liposomal rekommenderas inte till patienter under 18 år.

Äldre

Populationsbaserad analys visar att ålder i det område som testats (21-75 år) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal.

Administreringssätt

Caelyx pegylated liposomal ges som en intravenös infusion. För ytterligare instruktioner avseende beredning och särskilda försiktighetsmått vid hantering (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Caelyx pegylated liposomal ska inte ges som en bolusinjektion eller som utspädd dispersion. Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx pegylated liposomal ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %) för att uppnå ytterligare utspädning och minimera risken för trombos och extravasering. Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter. Caelyx pegylated liposomal får inte ges intramuskulärt eller subkutant (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

För doser < 90 mg spädes Caelyx pegylated liposomal i 250 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

För doser $\geq$ 90 mg spädes Caelyx pegylated liposomal i 500 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Bröstcancer/Ovarialcancer/Multipelt Myelom

För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen ges i en hastighet av högst 1 mg/minut. Om inga infusionsreaktioner observeras kan följande infusioner av Caelyx pegylated liposomal ges under en 60-minuters period.

Hos de patienter som får en infusionsreaktion ska infusionssättet modifieras enligt följande:

5 % av den totala dosen ska infunderas långsamt under de första 15 minuterna. Om detta tolereras utan reaktion kan infusionshastigheten ökas till det dubbla under de följande 15 minuterna. Om detta tolereras kan infusionen slutföras under nästföljande timme för en total infusionstid på 90 minuter.

AIDS-relaterad KS

Dosen Caelyx pegylated liposomal spädes i 250 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning och administreras via en intravenös infusion under 30 minuter.

Varningar och försiktighet

Med tanke på skillnader i farmakokinetiska egenskaper och dosering får Caelyx pegylated liposomal inte bytas ut mot andra formuleringar med doxorubicinhydroklorid.

Kardiologisk toxicitet

Det rekommenderas att alla patienter som erhåller behandling med Caelyx pegylated liposomal rutinmässigt genomgår frekventa EKG-undersökningar. Övergående EKG-förändringar som T-vågsavflackning, S-T-sänkning och benigna arytmier anses inte utgöra tvingande skäl för att avbryta behandlingen med Caelyx pegylated liposomal. En reducerad QRS-våg betraktas däremot mer som ett tecken på kardiologisk toxicitet. Om en sådan förändring

uppträder, ska användning av det mest specifika testet på antracyklinframkallad myokardskada övervägas, dvs. endomyokardbiopsi.

Mer specifika metoder för utvärdering och monitorering av hjärtfunktionen, jämfört med EKG, är en mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion genom ekokardiografi eller hellre med isotopscintografi (MUGA). Dessa metoder ska användas rutinmässigt innan behandling med Caelyx pegylated liposomal initieras och bör upprepas periodiskt under behandlingen. Utvärderingen av vänstra kammarfunktionen anses nödvändig före varje ytterligare administrering av Caelyx pegylated liposomal som överstiger en kumulativ livstidsdos av antracyklin på 450 mg/m².

De utvärderingstester och metoder som nämnts ovan avseende monitorering av hjärtfunktionen under antracyklinbehandling ska användas i följande ordning: EKG-monitorering, mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion, endomyokardbiopsi. Om testresultaten tyder på eventuell hjärtskada på grund av Caelyx pegylated liposomal-behandling, ska nyttan av fortsatt behandling nogt vägas mot risken för myokardskada.

Hos patienter med behandlingskrävande kardiologisk sjukdom, ska Caelyx pegylated liposomal administreras endast om nyttan överväger riskerna för patienten.

Iaktta försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion som erhåller Caelyx pegylated liposomal.

Närhelst kardiomyopati misstänks, dvs. vänstra kammarens ejektionsfraktion har minskat väsentligt jämfört med värdet före

behandling och/eller vänstra kammarens ejektionsfraktion är lägre än ett prognostiskt relevant värde (t.ex. $< 45 \%$), kan endomyokardbiopsi övervägas och nyttan av fortsatt behandling måste noga vägas mot risken att utveckla en irreversibel hjärtskada.

Hjärtsvikt på grund av kardiomyopati kan uppträda plötsligt, utan föregående EKG-förändring men kan också uppträda flera veckor efter avslutad behandling.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som har erhållit andra antracykliner. Den totala dosen av doxorubicinhydroklorid ska också ta i beräkning eventuell tidigare (eller pågående) behandling med kardiotoxiska medel som andra antracykliner/antrakinoner eller t.ex. 5-fluorouracil. Hjärttoxicitet kan också uppträda vid kumulativa doser av antracyclin lägre än 450 mg/m^2 hos patienter som tidigare erhållit mediastenal strålning eller hos de som får samtidig behandling med cyklofosamid.

Den kardiella säkerhetsprofilen för den rekommenderade dosering en för både bröst- och ovarialcancer (50 mg/m^2) liknar den för 20 mg/m^2 hos patienter med AIDS-KS (se avsnitt Biverkningar).

Myelosuppression

Många patienter som behandlas med Caelyx pegylated liposomal har myelosuppression i utgångsläget till följd av faktorer som deras befintliga HIV-sjukdom eller samtidig eller tidigare medicinering med många andra läkemedel eller tumörer som involverar benmärgen. I den pivotala studien på patienter med ovarialcancer behandlade med en dos på 50 mg/m^2 var myelosuppressionen

generellt lätt till måttlig, reversibel och förknippades inte med episoder av neutropen infektion eller sepsis. I en kontrollerad klinisk studie där Caelyx pegylated liposomal jämfördes med topotecan var incidensen av behandlingsrelaterad sepsis väsentligt lägre för patienter med ovarialcancer som behandlats med Caelyx pegylated liposomal jämfört med patienter behandlade med topotecan. En liknande låg incidens av myelosuppression sågs hos patienter med metastaserande bröstcancer som fick Caelyx pegylated liposomal som förstahandspreparat i en klinisk studie. I motsats till erfarenheten hos patienter med bröst- eller ovarialcancer tycks myelosuppressionen vara den dosbegränsande biverkningen för patienter med AIDS-KS (se avsnitt Biverkningar). På grund av risken för benmärgssuppression, ska blodstatus följas frekvent under behandlingen med Caelyx pegylated liposomal och åtminstone före varje dos av Caelyx pegylated liposomal .

Långvarig svår myelosuppression, kan leda till superinfektion eller blödning.

I kontrollerade kliniska studier på patienter med AIDS-KS mot en bleomycin/vinkristin kombination var opportunistiska infektioner mycket vanligare vid behandling med Caelyx pegylated liposomal. Patienter och läkare ska vara medvetna om denna högre incidens och vidta nödvändiga åtgärder.

Sekundära hematologiska maligniteter

Såsom med andra DNA-skadande antineoplastiska medel har sekundära akuta myeloiska leukemier och myelodysplasier rapporterats hos patienter som fått kombinationsbehandling med doxorubicin. Alla patienter som behandlas med doxorubicin bör därför stå under hematologisk övervakning.

Sekundära orala neoplasier

Mycket sällsynta fall av sekundär oral cancer har rapporterats hos patienter med långvarig (mer än ett år) exponering för Caelyx pegylated liposomal, eller hos de som fått en kumulativ Caelyx pegylated liposomal-dos större än 720 mg/m^2 . Fall av sekundär oral cancer diagnostiserades både vid behandling med Caelyx pegylated liposomal och upp till 6 år efter den sista dosen. Patienter bör regelbundet undersökas för förekomst av sårbildning i munnen eller något obehag i munnen som kan tyda på sekundär oral cancer.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga och ibland livshotande infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av symtom liknande allergiska eller anafylaktiska reaktioner, inklusive astma, vällningar, urtikariella utslag, bröstsmärta, feber, hypertension, takykardi, pruritus, svettningar, andfåddhet, ansiktsödem, frossa, ryggvärk, trång känsla i bröstet eller i halsen och/eller hypotension kan uppkomma inom några minuter efter påbörjad infusion med Caelyx pegylated liposomal. I mycket sällsynta fall har också kramper observerats i samband med infusionsreaktioner. Att temporärt avbryta infusionen upphäver vanligtvis dessa symtom utan ytterligare behandling. Emellertid ska läkemedel för behandling av dessa symtom (t.ex. antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin och antiepileptika) såväl som akututrustning finnas tillgängliga för omedelbar användning. Hos de flesta patienter kan behandlingen fortsätta efter att alla symtom har upphört, utan recidiv. Infusionsreaktioner återkommer sällan efter första behandlingscykeln. För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen inte administreras i en hastighet högre än 1 mg/minut (se avsnitt Dosering).

Palmoplantar erythrodysestesi syndrom (PPE)

PPE karakteriseras av smärtsamma, rödfläckiga hudutslag. Hos patienter som får denna reaktion ses den i allmänhet efter två eller tre behandlingscykler. Förbättring sker vanligtvis efter 1 – 2 veckor och i vissa fall kan det ta upp till 4 veckor eller längre för fullständig läkning. Pyridoxin givet i en dos på 50 – 150 mg per dag och kortikosteroider har använts som profylax och behandling av PPE, dock har dessa behandlingar inte utvärderats i fas III studier. Andra metoder för att förhindra och behandla PPE inkluderar att hålla händer och fötter kalla genom att ha dem i kallt vatten (blötläggning, bad eller simning), undvika överdriven hetta/varmt vatten och hålla dem bara (inga sockor, handskar eller skor som sitter tätt). PPE verkar primärt vara relaterat till doseringsschemat och kan reduceras genom att förlänga dosintervallet med 1 – 2 veckor (se avsnitt Dosering). Denna reaktion kan dock vara svår och försvagande hos vissa patienter och kan kräva att behandlingen avbryts (se avsnitt Biverkningar).

Interstitiell lungsjukdom (ILS)

Interstitiell lungsjukdom (ILS), som kan ha en akut debut, har observerats hos patienter som får pegylerat liposomalt doxorubicin, inklusive fall med dödlig utgång (se avsnitt Biverkningar). Om patienter får förvärrade luftvägssymtom såsom dyspné, torrhosta och feber ska uppehåll göras med Caelyx pegylated liposomal och patienten ska undersökas omgående. Om ILS bekräftas ska Caelyx pegylated liposomal sättas ut och patienten få lämplig behandling.

Extravasering

Även om lokala nekroser i samband med extravasering har rapporterats mycket sällsynt betraktas Caelyx pegylated liposomal som ett irriterande medel. Djurstudier tyder på att administrering av doxorubicinhydroklorid som en liposomal beredning minskar risken för extravaseringsskador. Om något tecken på extravasering uppkommer (t.ex. sveda, erytem), ska infusionen omedelbart avbrytas för att åter inledas i en annan ven. Att lägga is över extravaseringsstället under cirka 30 minuter kan bidra till att lindra den lokala reaktionen. Caelyx pegylated liposomal får ej ges intramuskulärt eller subkutant.

Diabetespatienter

Notera att varje Caelyx pegylated liposomal-injektionsflaska innehåller sackaros och administreras i glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För vanliga biverkningar som krävde dosanpassning eller utsättning, se avsnitt Biverkningar.

Interaktioner

Inga regelrätta läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med Caelyx pegylated liposomal, även om fas II kombinationsstudier med konventionella kemoterapipreparat har utförts på patienter med gynekologiska maligniteter. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att interagera med standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Caelyx pegylated liposomal kan, i likhet med andra

doxorubicinpreparat, förstärka toxiciteten av andra cancerbehandlingar. I kliniska studier med patienter med solida tumörer (inklusive bröst- och ovarialcancer) som samtidigt behandlats med cyklofosfamid eller taxaner, sågs inga nya additiva toxiciteter. Hos patienter med AIDS har försämring av cyklofosfamid-inducerad blödning vid cystit och ökning av hepatotoxiciteten med 6-merkaptopurin rapporterats med doxorubicinhydroklorid-standardpreparat. Försiktighet ska iakttas när andra cytotoxiska medel, särskilt myelotoxiska medel, administreras samtidigt.

Graviditet

Graviditet

Doxorubicinhydroklorid misstänks orsaka allvarliga fosterskador om det ges under graviditet. Caelyx pegylated liposomal ska därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder för män och kvinnor

På grund av den genotoxiska potentialen hos doxorubicinhydroklorid (se avsnitt Prekliniska uppgifter) ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmetoder så länge de behandlas med Caelyx pegylated liposomal och i 8 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas använda effektiva preventivmetoder och inte göra någon gravid så länge de får Caelyx pegylated liposomal och i 6 månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om Caelyx pegylated liposomal utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel, inklusive antracykliner, utsöndras i modersmjölk och med tanke på risken för allvarliga

biverkningar hos ammade barn måste mödrar därför upphöra med amningen innan behandlingen med Caelyx pegylated liposomal börjar. Experter rekommenderar att HIV-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av HIV.

Fertilitet

Effekten av doxorubicinhydroklorid på fertiliteten hos människa har inte utvärderats (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Caelyx pegylated liposomal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Emellertid har yrsel och sömnhet i vissa fall (< 5 %) förknippats med Caelyx pegylated liposomal-administrering i hittills utförda kliniska studier. Patienter som besvärar av dessa biverkningar, bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) var neutropeni, illamående, leukopeni, anemi och trötthet.

Allvarliga biverkningar (biverkningar av grad 3/4 som förekom hos ≥ 2 % av patienterna) var neutropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni, stomatit, trötthet, diarré, kräkningar, illamående, pyrexia, dyspné och pneumoni. Mer sällan rapporterade allvarliga biverkningar inkluderade *Pneumocystis jirovecii* pneumoni, buksmärta, cytomegalovirusinfektion inklusive cytomegalovirus korioretinit, asteni, hjärtstillestånd, hjärtsvikt,

lungemboli, tromboflebit, ventrombos, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom.

Tabell över biverkningar

Tabell 5 sammanfattar de biverkningar som förekom hos 4 231 patienter som fick Caelyx pegylated liposomal som behandling mot bröstcancer, ovarialcancer, multipelt myelom och AIDS-relaterat KS. Även biverkningar rapporterade efter marknadsföring är inkluderade, indikerade med "b". Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad, där det är relevant.

Tabell 5: Biverkningar hos patienter behandlade med Caelyx pegylated liposomal

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Sepsis
		Pneumoni
		Pneumocystis jirovecii pneumoni
		Cytomegalovirusinfektion, inklusive cytomegalovirus korioretinit
		Mycobacterium avium-komplex infektion
		Kandidos
		Herpes zoster

		Urinvägsinfektion
		Infektion
		Övre luftvägsinfektion
		Oral candidainfektion
		Follikulit
		Faryngit
		Nasofaryngit
	Mindre vanliga	Herpes simplex
		Svampinfektion
	Sällsynta	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
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Akut myeloid leukemi ^b
		Myelodysplastiskt syndrom ^b
		Orala neoplasier ^b
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni
		Neutropeni
		Lymfopeni
		Anemi (inklusive hypokrom anemi)
	Vanliga	Trombocytopeni
		Febril neutropeni

	Mindre vanliga	Pancytopeni
		Trombocytos
	Sällsynta	Benmärgssvikt
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
		Allergisk reaktion
	Sällsynta	Anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Vanliga	Kakexi
		Dehydrering
		Hypokalemi
		Hyponatremi
		Hypokalcemi
	Mindre vanliga	Hyperkalemi
		Hypomagnesemi
Psykiska störningar	Vanliga	Förvirring
		Ångest
		Depression
		Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati
		Perifer sensorisk neuropati
		Neuralgi
		Parestesier
		Hypoestesi
		Smakrubbning
		Huvudvärk
		Letargi
		Yrsel
	Mindre vanliga	Polyneuropati

		Kramper
		Synkope
		Dysestesi
		Somnolens
Ögon	Vanliga	Konjunktivit
	Mindre vanliga	Dimsyn
		Ökad lakrimation
	Sällsynta	Retinit
Hjärtat ^a	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Palpitationer
		Hjärtstillestånd
		Hjärtsvikt
		Kardiomyopati
		Kardiotoxicitet
	Sällsynta	Ventrikulär arytm
		Högersidigt grenblock
		Sjukdom i retledningssystemet
		Atrioventrikulär block
		Cyanos
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
		Hypotoni
		Vallningar
	Mindre vanliga	Lungemboli
		Nekros vid infusionsstället (inklusive nekros i mjukdelar och hud)
		Flebit

		Ortostatisk hypotoni
	Sällsynta	Tromboflebit
		Ventrombos
		Vasodilatation
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Vanliga	Dyspné
		Ansträngningsutlöst d yspné
		Epistaxis
		Hosta
	Mindre vanliga	Astma
		Obehag i bröstet
	Sällsynta	Trånghets känsla i strupen
	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Stomatit
		Illamående
		Kräkningar
		Diarré
		Förstoppning
	Vanliga	Gastrit
		Aftös stomatit
		Munsår
		Dyspepsi
		Dysfagi
		Esofagit
		Buksmärta
		Övre buksmärta
		Oral smärta

		Muntorrhet
	Mindre vanliga	Flatulens
		Gingivit
	Sällsynta	Glossit
		Sårbildning på läpparna
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Palmoplantar erytrodysestesi syndrom ^a
		Utslag (inklusive erytematösa, makulopapulösa, och papulösa)
		Alopeci
	Vanliga	Fjällande hud
		Blåsor
		Torr hud
		Erytem
		Pruritus
		Hyperhidros
		Hyperpigmentering av huden
	Mindre vanliga	Dermatit
		Exfoliativ dermatit
		Akne
		Sår på huden
		Allergisk dermatit
		Urtikaria
		Hudmissfärgning

		Petekier
		Onormal pigmentering
		Nagelproblem
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys
		Erythema multiforme
		Bullös dermatit
		Likenoid keratos
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom ^b
	Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta (inklusive muskuloskeletal bröstsmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteterna)
		Vanliga
		Muskelkramp
		Myalgi
		Artralgi
		Skelettsmärta
	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Dysuri
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Mindre vanliga	Smärta i bröstet
	Sällsynta	Vaginit
		Skrotalt erytem
	Mycket vanliga	Pyrexia
		Trötthet
	Vanliga	

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-ställe t		Infusionsrelaterade reaktioner
		Smärta
		Bröstsmärta
		Influensaliknande sjukdom
		Frossa
		Mukosit
		Asteni
		Sjukdomskänsla
		Ödem
		Perifert ödem
	Mindre vanliga	Extravasering vid administreringsstället
		Reaktion vid injektionsstället
		Ödem i ansiktet
		Hypertermi
	Sällsynta	Sjukdom i slemhinnorna
Undersökningar	Vanliga	Viktnedgång
	Mindre vanliga	Sänkt ejektionsfraktio n
	Sällsynta	Avvikande resultat på leverfunktionstest (inklusive förhöjt bilir ubin i blodet, förhöjt a laninaminotransferas (ALAT) och förhöjt asp

		artataminotransferas (ASAT))
		Förhöjt kreatinin i blodet
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	Mindre vanliga	Uppblossande av strålinducerad reaktion ^a

^a Se Beskrivning av utvalda biverkningar

^b Biverkningar rapporterade efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Palmopplantar erythrodysestesi

Den vanligaste biverkningen som rapporterats i kliniska studier på bröst-/ovarialcancer var palmopplantar erythrodysestesi (PPE). Den totala rapporterade incidensen av PPE var 41,3 % och 51,1 % i de kliniska studierna på ovarialcancer respektive bröstcancer. Dessa biverkningar var mestadels milda med svåra (grad 3) fall rapporterade hos 16,3 % och 19,6 % av patienterna. Den rapporterade incidensen av livshotande (grad 4) fall var < 1 %. PPE resulterade sällan i permanent avbrytande av behandlingen (1,9 % och 10,8 %). PPE rapporterades hos 16 % av patienterna med multipelt myelom som behandlades med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling. Grad 3 PPE rapporterades hos 5 % av patienterna. Ingen grad 4 PPE rapporterades. Andelen som fick PPE var märkbart lägre i AIDS-KS-populationen (1,3 % alla grader, 0,4 % grad 3 PPE, ingen grad 4 PPE). Se avsnitt Varningar och försiktighet.

Opportunistiska infektioner

Respiratoriska biverkningar var vanligt förekommande i kliniska studier med Caelyx pegylated liposomal och kan tänkas vara relaterade till opportunistiska infektioner (OI) i patientgruppen med AIDS. Opportunistiska infektioner kan iakttas hos KS-patienter efter administrering av Caelyx pegylated liposomal och ses frekvent hos patienter med HIV-inducerad immunbrist. De vanligaste iakttagna OI i kliniska studier var kandidos, cytomegalovirus, herpes simplex, Pneumocystis jirovecii pneumoni och mycobacterium avium-komplex.

Hjärttoxicitet

En ökad incidens av hjärtsvikt förekommer vid behandling med doxorubicin vid kumulativa livstidsdoser på $> 450 \text{ mg/m}^2$ eller vid lägre doser för patienter med kardiella riskfaktorer.

Endomyokardbiopsier på nio av tio patienter med AIDS-KS, vilka erhållit kumulativa doser Caelyx pegylated liposomal överstigande 460 mg/m^2 , gav inga tecken på antracyklininducerad kardiomyopati. Rekommenderad dos av Caelyx pegylated liposomal för AIDS-KS-patienter är 20 mg/m^2 varannan till var tredje vecka. Den kumulativa dos vid vilken kardiologisk toxicitet kan bli ett bekymmer för dessa AIDS-KS-patienter ($> 400 \text{ mg/m}^2$) skulle kräva över 20 behandlingscykler med Caelyx pegylated liposomal över en tidsrymd av 40 till 60 veckor.

Dessutom utfördes endomyokardiella biopsier på 8 patienter med solida tumörer med kumulativa antracyklindoser på 509 mg/m^2 - 1680 mg/m^2 . Spridningen i "Billingham cardiotoxicity score" var från grad 0 - 1,5. Denna spridning överensstämmer med ingen eller mild hjärttoxicitet.

I den pivotala fas III-studien mot doxorubicin, uppfyllde 58/509 (11,4 %) randomiserade patienter (10 behandlade med Caelyx pegylated liposomal med en dos på 50 mg/m² var 4:e vecka mot 48 behandlade med doxorubicin med en dos på 60 mg/m² var 3:e vecka) de protokolldefinierade kriterierna för hjärttoxicitet under behandlingen och/eller uppföljningen. Kardiologisk toxicitet definierades som en minskning av 20 punkter eller mer från utgångsvärdet om LVEF i viloläge förblev inom normalområdet eller en minskning av 10 punkter eller mer vid onormal LVEF (mindre än nedre normalgränsen). Ingen av de 10 Caelyx pegylated liposomal-patienterna som hade en hjärttoxicitet enligt LVEF kriterierna utvecklade tecken och symtom på hjärtsvikt. Däremot utvecklade 10 av 48 doxorubicinpatienter som hade hjärttoxicitet enligt LVEF kriterierna också tecken och symtom på hjärtsvikt.

Hos patienter med solida tumörer, inklusive en subpopulation av patienter med bröst- och ovarialcancer, behandlade med en dos på 50 mg/m²/cykel med kumulativa livstidsdoser av antracyklin på upp till 1532 mg/m², var incidensen av kliniskt betydelsefulla hjärtdysfunktioner låg. Av de 418 patienterna behandlade med Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/cykel vilka hade ett utgångsvärde på vänstra kammarens ejektionsfraktion (LVEF) och minst ett uppföljningsvärde utvärderade genom "MUGA-scan" hade 88 patienter en kumulativ antracyklindos på > 400 mg/m², en exponeringsnivå som förknippas med en ökad risk för kardiovaskulär toxicitet med konventionellt doxorubicin. Bara 13 av dessa 88 patienter (15 %) hade minst en klinisk betydelsefull förändring av sitt LVEF, definierat som ett LVEF-värde mindre än 45 % eller en minskning med minst 20 punkter från utgångsvärdet. Dessutom avbröt endast en patient (kumulativ antracyklindos på

944 mg/m²) behandlingen på grund av kliniska symtom på hjärtsvikt.

Uppblossande av strålinducerad reaktion

Uppblossande av tidigare strålinducerad hudreaktion har rapporterats som mindre vanliga fall med Caelyx pegylated liposomal.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Akut överdosering med doxorubicinhydroklorid förvärrar den toxiska effekten av mukosit, leukopeni och trombocytopeni. Behandling av akut överdosering hos patienter med svår myelosuppression består av sjukhusvistelse, antibiotika, trombocyt- och granulocyttransfusioner och symptomatisk behandling av mukosit.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Caelyx pegylated liposomal är doxorubicinhydroklorid, ett cytotoxiskt antracyklinantibiotikum, som erhålls ur *Streptomyces peuceticus* var. *caesius*. Den exakta mekanismen av effekten mot cancer hos doxorubicin är inte känd. Det anses allmänt att inhibition av DNA, RNA och proteinsyntes ansvarar för större delen av den cytotoxiska effekten. Denna är troligen resultatet av interkalering av antracyklinet mellan angränsande baspar i DNA:s dubbelspiral, vilket förhindrar deras frigörelse för replikation.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad jämförande fas III-studie med Caelyx pegylated liposomal mot doxorubicin hos patienter med metastaserande bröstcancer fullföljdes av 509 patienter. Den protokollspecificerade målsättningen att visa att Caelyx pegylated liposomal inte var sämre än doxorubicin uppnåddes, hazard ratio (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) var 1,00 (95 % CI för HR=0,82 – 1,22). Behandlingens HR för PFS, när denna justerats avseende prognostiska variabler, överensstämde med PFS för ITT-populationen.

Den primära analysen av hjärttoxicitet visade att risken för att utveckla hjärtbiverkningar som beror på en kumulativ antracyklindos var signifikant lägre för Caelyx pegylated liposomal än med doxorubicin (HR=3,16, $p < 0,001$). Vid kumulativa doser större än 450 mg/m^2 rapporterades inga hjärtbiverkningar med Caelyx pegylated liposomal.

En jämförande fas III-studie med Caelyx pegylated liposomal mot topotekan hos patienter med epitelial ovarialcancer som sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi fullföljdes hos 474

patienter. Det var en fördel i total överlevnad för Caelyx pegylated liposomal-behandlade patienter mot topotekan-behandlade patienter vilket framgår av ett hazard ratio (HR) på 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 56,3 %, 34,7 % och 20,2 % för Caelyx pegylated liposomal jämfört med 54,0 %, 23,6 % och 13,2 % för topotekan.

För subgruppen av patienter med platinumkänslig sjukdom var skillnaden större: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 74,1 %, 51,2 % och 28,4 % för Caelyx pegylated liposomal jämfört med 66,2 %, 31,0 % och 17,5 % för topotekan.

Behandlingarna var jämförbara i subgruppen av patienter med platinumresistent sjukdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var respektive 41,5 %, 21,1 % och 13,8 % för Caelyx pegylated liposomal, jämfört med 43,2 %, 17,2 % and 9,5 % för topotekan.

En fas III, randomiserad, parallellgrupp, öppen, multicenterstudie där man jämförde säkerhet och effekt av Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling med bortezomib som monoterapi, hos patienter med multipelt myelom som fått åtminstone en tidigare behandlingsregim och som inte progredierat under tiden de fått antracyklinbaserad behandling, genomfördes på 646 patienter. Man erhöll en signifikant förbättring av primära endpoint, tid till progress (TTP), hos patienter som behandlats med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling jämfört med patienter behandlade med bortezomib som monoterapi, vilket visades i en riskreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baserat på 407

TTP-händelser. Median TTP var 6,9 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 8,9 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. En protokolldefinierad interimanalys (baserat på 249 TTP-händelser) ledde till att studien stängdes tidigare på grund av effekt. Denna interimanalys visade en riskreduktion för TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Median TTP var 6,5 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. Dessa resultat utgjorde den finala protokolldefinierade analysen trots att de inte var fullständiga. Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en median uppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader (95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling.

Farmakokinetik

Caelyx pegylated liposomal är en långtidscirkulerande pegylerad liposomberedning av doxorubicinhydroklorid. Pegylerade liposomer innehåller yttransplanterade segment av den hydrofila polymeren metoxipolyetylenglykol (MPEG). Dessa linjära MPEG-grupper sträcker sig ut från liposomytan och bildar en skyddande beläggning som minskar interaktionen mellan lipidens tvåskiktsmembran och plasmakomponenterna. Detta gör det möjligt för Caelyx pegylated liposomal-liposomerna att cirkulera under en längre tid i blodet. Pegylerade liposomer är tillräckligt små (cirka 100 nm i genomsnittlig diameter) för att intakta passera (extravasera) genom defekta blodkärl som försörjer tumörer. Bevis

på förmågan till penetration hos pegylerade liposomer från blodkärl och deras penetration och ackumulering i tumörer har setts hos möss med C-26 kolonkarcinomtumörer och hos transgena möss med KS-liknande lesioner. Pegylerade liposomer har även en lipidmatrix med låg genomträngning och ett internt vattenbuffertsystem som samverkar till att hålla doxorubicinhydroklorid inkapslat under den tid liposomerna cirkulerar.

Plasmafarmakokinetiken hos Caelyx pegylated liposomal hos människa skiljer sig signifikant från den som beskrivits i litteraturen rörande standardberedningar av doxorubicinhydroklorid. Vid lägre doser ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$) uppvisade Caelyx pegylated liposomal linjär farmakokinetik. I dosintervallet $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ uppvisade Caelyx pegylated liposomal icke-linjär farmakokinetik. Standardpreparat med doxorubicinhydroklorid uppvisar omfattande vävnadsfördelning (distributionsvolym 700 till 1100 l/m^2) och en snabb elimineringsclearance (24 till 73 l/h/m^2). Som kontrast antyder den farmakokinetiska profilen för Caelyx pegylated liposomal att Caelyx pegylated liposomal begränsas huvudsakligen till den vaskulära vätskevolymen och att doxorubicinets eliminering från blodet är beroende av liposombäraren. Doxorubicinet blir tillgängligt efter det att liposomerna har extravaserats och kommit in i vävnadsrummet.

Vid ekvivalenta doser är plasmakoncentrationen och AUC-värdena för Caelyx pegylated liposomal, som huvudsakligen utgör pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid (innehållande 90 % till 95 % av det uppmätta doxorubicinet), signifikant högre än dem som uppnås med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Caelyx pegylated liposomal får inte bytas ut mot andra formuleringar av doxorubicinhydroklorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetiken hos Caelyx pegylated liposomal utvärderades hos 120 patienter från 10 olika kliniska studier genom att använda en populationsfarmakokinetisk tillämpning. Farmakokinetiken hos Caelyx pegylated liposomal i dosintervallet 10 mg/m² till 60 mg/m² kunde bäst beskrivas genom en icke-linjär 2-kompartiment modell med nollte ordnings input och Michaelis-Menten eliminering. Den genomsnittliga intrinsic clearance av Caelyx pegylated liposomal var 0,030 l/h/m² (variationsvidd 0,008 till 0,152 l/h/m²) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,93 l/m² (variationsvidd 0,96 - 3,85 l/m²) vilket närmar sig plasmavolymen. Skenbara halveringstiden var 24 till 231 timmar, med ett medelvärde på 73,9 timmar.

Patienter med bröstcancer

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal, fastställd hos 18 patienter med bröstcancer, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Den genomsnittliga intrinsic clearance var 0,016 l/h/m² (varierar mellan 0,008 - 0,027 l/h/m²), den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,46 l/m² (varierar mellan 1,10 - 1,64 l/m²). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 71,5 timmar (varierar mellan 45,2 - 98,5 timmar).

Patienter med ovarialcancer

Farmakokinetiken för Caelyx pegylated liposomal, fastställd hos 11 patienter med ovarialcarcinom, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Den genomsnittliga intrinsic clearance var 0,021 l/h/m² (varierar mellan 0,009 till 0,041 l/h/m²) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,95 l/m² (varierar mellan 1,67 – 2,40 l/m²). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 75,0 timmar (varierar mellan 36,1 – 125 timmar).

Patienter med AIDS-relaterad KS

Farmakokinetiken i plasma hos Caelyx pegylated liposomal utvärderades hos 23 patienter med KS, som erhöll engångsdoser på 20 mg/m² administrerade som en 30 minuters infusion. De farmakokinetiska parametrarna för Caelyx pegylated liposomal (huvudsakligen utgörande pegylerat liposomalt doxorubicinhydroklorid och låga nivåer av ej inkapslat doxorubicinhydroklorid) som observerats efter dosen 20 mg/m² framgår av tabell 6.

Tabell 6. Farmakokinetiska parametrar hos patienter med AIDS-KS behandlade med Caelyx pegylated liposomal

	Medelvärde ± medelfel
Parameter	20 mg/m ² (n=23)
Maximal plasmakoncentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Distributionsvolym (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml · h)	590,00 ± 58,7

λ_1 halveringstid (timmar)	5,2 ± 1,4
λ_2 halveringstid (timmar)	55,0 ± 4,8

* Mätt vid slutet av en 30 minuters infusion.

Prekliniska uppgifter

I djurstudier med upprepad dosering är toxicitetsprofilen för Caelyx pegylated liposomal mycket lik den som ses hos människa som erhåller långtidsinfusion av standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Med Caelyx pegylated liposomal resulterar inkapslingen av doxorubicinhydroklorid i pegylerade liposomer i att följande förändringar skiljer i styrka:

Kardiotoxicitet

Studier på kanin har visat att kardiotoxiciteten för Caelyx pegylated liposomal är reducerad jämfört med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Dermal toxicitet

I studier med upprepad dosering till råtta och hund, observerades allvarliga dermala inflammatoriska lesioner och ulcerationer vid kliniskt relevanta doser. I studien på hund kunde frekvensen och svårighetsgraden av dessa lesioner reduceras genom dossänkning eller förlängning av dosintervallet. Liknande dermala lesioner, som beskrivs som palmoplantar erytrodyse har också rapporterats hos patienter efter intravenös infusion under längre tid. (se avsnitt Biverkningar).

Anafylaktiska reaktioner

I toxikologistudier på hund med upprepad dosering, observerades en akut reaktion bestående av hypotension, bleka

slemhinne­membran, salivutsöndring, kräkningar, och perioder av hyperaktivitet följt av hypoaktivitet och letargi efter administrering av liposomer (placebo). En liknande, men mindre svår reaktion sågs också på hundar behandlade med Caelyx pegylated liposomal och standardpreparat med doxorubicin.

Hypotensionen kunde minskas genom förbehandling med antihistaminer. Reaktionen var emellertid inte livshotande och hundarna återhämtade sig snabbt när preparatet utsattes.

Lokal toxicitet

Subkutana toleransstudier tyder på att Caelyx pegylated liposomal till skillnad från standardpreparat med doxorubicinhydroklorid, orsakar mindre lokal irritation eller vävnadsskada efter en eventuell extravasering.

Mutagenicitet och carcinogenicitet

Även om inga studier utförts med Caelyx pegylated liposomal har doxorubicinhydroklorid, den farmakologiskt aktiva substansen i Caelyx pegylated liposomal, mutagena och carcinogena effekter. Pegylerade placeboliposomer är varken mutagena eller genotoxiska.

Reproduktionstoxikologi

Caelyx pegylated liposomal resulterade i mild till måttlig atrofi av ovarier och testiklar hos möss efter en engångsdos på 36 mg/kg. Minskade testikelvikter och hypospermi sågs hos råttor efter upprepade doser $\geq 0,25$ mg/kg/dag och diffus degeneration av sädeskanalerna och en uttalad minskning i spermatogenesis sågs hos hundar efter upprepade doser av 1 mg/kg/dag (se avsnitt Graviditet).

Nefrotoxicitet

En studie har visat att Caelyx pegylated liposomal givet som intravenös engångsdos i mer än den dubbla kliniska dosen ger renal toxicitet hos apor. Renal toxicitet har observerats vid ännu lägre engångsdoser med doxorubicinhydroklorid hos råttor och kaniner. Eftersom en utvärdering av säkerhetsdatabasen för Caelyx pegylated liposomal efter marknadsföringen inte har visat någon benägenhet för nefrotoxicitet av Caelyx pegylated liposomal har dessa fynd hos apor har troligen ingen relevans för patient riskbedömning.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Caelyx pegylated liposomal innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal beredning.

Caelyx pegylated liposomal är doxorubicinhydroklorid inkapslat i liposomer med ytbundet metoxipolyetylenglykol (MPEG). Denna process kallas för pegylering och skyddar liposomer från att bli igenkända av det mononukleära fagocyteringssystemet (MPS), vilket ökar cirkulationstiden i blodet.

Hjälpämnen med känd effekt

Innehåller fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin (från sojabönor) – se avsnitt Kontraindikationer.

Förteckning över hjälpämnen

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxi]etylkarbamoyl)- ω -metoxipoly(oxietylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE)

fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin (HSPC)

kolesterol

ammoniumsulfat

sackaros

histidin

vatten för injektionsvätskor

saltsyra (för pH-justering)

natriumhydroxid (för pH-justering)

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

20 månader.

Efter spädning:

- Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 2°C - 8°C.
- Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C.
- Delvis förbrukade injektionsflaskor ska destrueras.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte flaskor med utfällning eller andra partiklar.

Försiktighet ska iakttas vid hantering av Caelyx pegylated liposomal-dispersion. Handskar måste bäras. Om Caelyx pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta genast noggrant med tvål och vatten. Caelyx pegylated liposomal ska hanteras och destrueras på samma sätt som andra läkemedel mot cancer i enlighet med lokala krav.

Beräkna den dos Caelyx pegylated liposomal som ska administreras (baserat på rekommenderad dos och patientens kroppsytta). Dra upp lämplig volym Caelyx pegylated liposomal i en steril spruta. Aseptisk teknik måste iakttas strikt, eftersom Caelyx pegylated liposomal inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Lämplig dos av Caelyx pegylated liposomal ska spädas med glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning innan administrering. För doser på < 90 mg ska Caelyx pegylated liposomal spädas med 250 ml och för doser på ≥ 90 mg spädes Caelyx pegylated liposomal med 500 ml. Denna kan infunderas under 60 eller 90 minuter som beskrivs i avsnitt Dosering.

Användning av andra lösningsmedel än glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning eller tillsats av något bakteriostatiskt medel, såsom bensylalkohol, kan orsaka utfällning av Caelyx pegylated liposomal.

Det rekommenderas att infusionssetet för Caelyx pegylated liposomal ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med "in-line" filter.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Dispersionen är steril, halvgenomskinlig och röd.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml Dispersionen är steril, halvgenomskinlig och röd

10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

25 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

10 x 10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 25 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml