

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAELYX 2 mg/ml IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantr
Steril, Apirojen
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon pegile lipozomlar içinde kapsüllenmiş 20 mg doksorubisin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

N-(karbamoil-metoksipolietilen glikol 2000)-1,2-distearoil- <i>sn</i> -glisero-3-fosfoetanolamin sodyum tuzu (MPEG-DSPE)	31,9 mg
Tam doyurulmuş soya fosfatidilkolin (HSPC)	95,8 mg
Sukroz	940 mg
Sodyum hidroksit	eser miktarda (pH'ı 6,5 yapmaya yetecek kadar)

CAELYX, yüzeye bağlı metoksipolietilen glikol (MPEG) ile lipozomlar içinde kapsüllenmiş doksorubisin hidroklorürdür. Bu süreç pegilasyon olarak bilinir ve lipozomları mononükleer fagosit sistemi tarafından saptanmaktan koruyarak kanda dolaşım zamanını artırır.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantr infüzyon çözeltisi (steril konsantr)
Dispersiyon steril, yarı saydam ve kırmızıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CAELYX;

- Artmış kardiyak riske sahip metastatik meme kanseri hastaları için monoterapi olarak,
- Birinci basamak platin bazlı bir kemoterapi rejiminin başarısız olduğu kadınlarda ileri over kanserinin tedavisi için,
- Daha önce en az bir sıra tedavi almış ve kök hücre nakli yapılmış veya nakil için uygun olmayan hastalarda, progresif multipl miyelomun tedavisinde bortezomib ile kombinasyon halinde,
- Düşük CD4 sayımlarına (<200 CD4 lenfosit/mm³) ve yaygın mukakütanöz veya viseral hastalığa sahip hastalarda AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun (KS) tedavisi için endikedir.

CAELYX, birinci basamak sistemik kemoterapi olarak veya hastalığı bir vinka alkaloidi, bleomisin ve standart doksorubisin (veya diğer antrasiklin) ajanlarından en az ikisinden oluşan önceki kombinasyon sistemik kemoterapi ile progresyon göstermiş AIDS-KS hastalarında veya bu tedaviye toleranssız hastalarda ikinci basamak kemoterapi olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CAELYX sadece sitotoksik ajanların kullanılmasında uzmanlaşmış onkologlar tarafından kullanılmalıdır.

CAELYX'in kendine özgü farmakokinetik özellikleri vardır, bu yüzden diğer doksorubisin preparatları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Meme kanseri/Over kanseri:

CAELYX hastalık ilerlemediği ve hastanın tedaviyi tolere etmeyi devam ettirdiği sürece her 4 haftada bir 50 mg/m² dozunda intravenöz yoldan uygulanır.

Multipl miyelom

CAELYX, 3 haftalık bortezomib rejiminin 4. gününde, bortezomib infüzyonundan hemen sonra uygulanan 1 saatlik bir infüzyon olarak 30 mg/m²'de uygulanır. Bortezomib rejimi her 3 haftada bir 1, 4, 8 ve 11. günlerde 1.3 mg/m²'den oluşur. Doz, anlamlı yanıt alındığı ve hasta tedaviyi tolere ettiği sürece tekrar edilir. Her iki tıbbi ürünün 4. Gün doz uygulaması, tıbbi açıdan gerekli olduğu şekilde 48 saate kadar ertelenebilir. Bortezomib dozları arasında en az 72 saat olmalıdır.

AIDS-KS hastaları:

CAELYX her 2-3 haftada bir 20 mg/m² dozda intravenöz olarak verilmelidir. İlaç birikimi ve yüksek toksisiteyi önleyebilmek için, 10 günden kısa aralıklardan sakınılmalıdır. Terapötik bir cevaba ulaşılabilmesi için, hastalar 2-3 ay boyunca tedavi edilmelidir. Terapötik cevabı sürdürmek için, tedavi ihtiyaç duyulduğu sürece devam ettirilmelidir.

Tüm hastalar:

Hastalarda erken infüzyon reaksiyonu semptomu ve belirtileri gözlenirse (Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız) infüzyon hemen durdurularak uygun tedavi ajanları (antihistamin ve/veya kısa etkili kortikosteroidler) verilmeli ve infüzyona daha yavaş olarak yeniden başlanmalıdır.

CAELYX doz modifikasyonu kuralları

PPE (palmar-plantar eritrodisestezi), stomatit veya hematolojik toksisite gibi advers olayları tedavi etmek için doz azaltılabilir veya geciktirilebilir. Dozun azaltılma kuralları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Bu tablolardaki toksisite değerlendirilmeleri Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksisite Kriterleri (NCI-CTC) temel alınarak yapılmıştır.

PPE ve stomatit için hazırlanan tablolarda (Tablo 1 ve Tablo 2), meme veya over kanseri tedavisi için yürütülen klinik araştırmalardaki doz modifikasyonları verilmektedir (önerilen 4 haftalık tedavi siklusunun doz modifikasyonu). Eğer bu toksisiteler AIDS'e bağlı KS hastalarında oluşursa, önerilen 2 ile 3 haftalık tedavi siklusu da benzeri bir şekilde modifiye edilebilir.

Hematolojik toksisite tablosunda (Tablo 3), yalnız meme veya over kanserli hastaların tedavisinde yapılan klinik araştırmalarda izlenen doz modifikasyon şemaları verilmektedir. AIDS-KS hastalarına ait doz modifikasyonu aşağıdaki Tablo 4'de yer almaktadır.

Tablo 1: PALMAR-PLANTAR ERİTRODİSESTEZİ

Toksisite Derecesi	Önceki CAELYX Dozundan Sonraki Haftalar		
	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta
1. Derece (günlük aktiviteleri etkilemeyen hafif eritem, şişlik, ya da deskuamasyon)	Hasta daha önce derece 3 ya da 4 cilt toksisitesi geçirmiş ise bir hafta daha beklenir. Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır.	Hasta daha önce derece 3 ya da 4 cilt toksisitesi geçirmiş ise bir hafta daha beklenir. Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır.	Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür.
2. Derece (normal fiziksel aktiviteleri etkileyen ama engellemeyen eritem, deskuamasyon, ya da şişlik; çapı 2 cm'den küçük bülle ya da ülserasyonlar)	Bir hafta daha beklenir	Bir hafta daha beklenir	Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür.
3. Derece (yürümeyi ya da normal günlük aktiviteleri etkileyen bülle, ülserasyon ya da şişlik; normal giysiler giyilemez)	Bir hafta daha beklenir	Bir hafta daha beklenir	Tedavi durdurulur.
4. Derece (infeksiyöz komplikasyonlara, ya da yatağa bağımlı olmaya, veya hastaneye yatırılmaya neden olan yaygın ya da lokal durum)	Bir hafta daha beklenir	Bir hafta daha beklenir	Tedavi durdurulur.

Tablo 2: STOMATİT

	Önceki CAELYX Dozundan Sonraki Haftalar		
Toksisite Derecesi	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta
1. Derece (ağrısız ülser, eritem, ya da hafif acıma)	Hasta daha önce 3 ya da 4. derece stomatit geçirmiş ise bir hafta daha beklenir. Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır.	Hasta daha önce 3 ya da 4. derece stomatit geçirmiş ise bir hafta daha beklenir. Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır.	Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür, ya da hekimin kararı doğrultusunda tedavi durdurulur.
2. Derece (ağrılı eritem, ödem, ya da ülserler, ama yemek yenebiliyor)	Bir hafta daha beklenir	Bir hafta daha beklenir	Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür, ya da hekimin kararı doğrultusunda tedavi durdurulur.
3. Derece (yemek yemeyi engelleyecek ölçüde ağrılı eritem, ödem, ya da ülserler)	Bir hafta daha beklenir	Bir hafta daha beklenir	Tedavi durdurulur.
4. Derece (parenteral ya da enteral destek gereksinimi)	Bir hafta daha beklenir	Bir hafta daha beklenir	Tedavi durdurulur.

Tablo 3: HEMATOLOJİK TOKSİSİTE (MNS ya da trombosit) – MEME VEYA OVER KANSERLİ HASTALARDAKİ TEDAVİ

DERECE	MUTLAK NÖTROFİL SAYISI (MNS)	TROMBOSİTLER	MODİFİKASYON
1. Derece	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Doz azaltması yapılmaksızın tedavi sürdürülür.
2. Derece	1.000 - < 1.500	50.000 - < 75.000	MNS \geq 1.500 ve trombositler \geq 75.000 oluncaya kadar beklenir; tedaviye doz azaltması yapılmaksızın yeniden başlanır.

3. Derece	500 - < 1.000	25.000 - < 50.000	MNS \geq 1.500 ve trombositler \geq 75.000 oluncaya kadar beklenir; tedaviye doz azaltması yapılmaksızın yeniden başlanır.
4. Derece	< 500	< 25.000	MNS \geq 1.500 ve trombositler \geq 75.000 oluncaya değin beklenir; doz % 25 azaltılır, ya da tedavi büyüme faktörü desteği ile tam dozda sürdürülür.

PPE veya stomatit yaşayan, bortezomib ile kombinasyon halinde CAELYX ile tedavi edilen multipl miyelom hastaları için CAELYX dozu sırasıyla yukarıdaki Tablo 1 ve 2’de tarif edildiği şekilde değiştirilmelidir. Aşağıdaki Tablo 4’te CAELYX ve bortezomib kombinasyon tedavisi alan multipl miyelomlu hastaların tedavisi için yürütülen klinik çalışmada diğer doz modifikasyonları için izlenen program sunulmaktadır. Bortezomib ile doz uygulaması ve dozaj ayarlamalarına ilişkin daha detaylı bilgi için bortezomib KÜB’ünü inceleyiniz.

Tablo 4: CAELYX + BORTEZOMİB KOMBİNASYON TEDAVİSİ İÇİN DOZAJ AYARLAMALARI – MULTİPL MİYELOM HASTALARI

Hasta durumu	CAELYX	Bortezomib
Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ve ANC <1,000/mm ³	4. günden önce ise bu döngü doz uygulanmaz; 4. Günden sonra ise bir sonraki doz %25 azaltılır.	Bir sonraki doz %25 azaltılır.
Her döngünün 1. Gününden sonra ilaç uygulamasının herhangi bir gününde: Trombosit sayımı <25,000/mm ³ Hemoglobin <8 g/dl ANC <500/mm ³	4. günden önce ise bu döngü doz uygulanmaz; 4. Günden sonra ise bortezomibin hematolojik toksisite nedeniyle azaltılması halinde ardışık döngülerde bir sonraki doz %25 azaltılır.*	Doz uygulanmaz; bir döngüde 2 veya daha fazla doz verilmezse ardışık döngülerde doz %25 azaltılır.
Derece 3 veya 4 hematolojik olmayan ilaçla ilişkili toksisite	Derece <2’ye düzeline kadar doz uygulanmaz ve doz tüm ardışık dozlar için %25 azaltılır.	Derece <2’ye düzeline kadar doz uygulanmaz ve doz tüm ardışık dozlar için %25 azaltılır.
Nöropatik ağrı veya periferik nöropati	Dozaj ayarlaması yok.	Bortezomib KÜB’ünü inceleyiniz.

* bortezomib ile doz uygulama ve dozaj ayarlamasına ilişkin daha fazla bilgi için, bortezomib KÜB’ünü inceleyiniz.

CAELYX ile tedavi edilen AIDS-KS hastalarında, hematolojik toksisite için dozun azaltılması veya tedavinin durdurulması ya da ertelenmesi gerekebilir. MNS sayımı $< 1000/\text{mm}^3$ ve/veya trombosit sayımı $< 50.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda CAELYX tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır. Daha sonraki kürlerde MNS sayımı $< 1000/\text{mm}^3$ olduğunda kan sayımını desteklemek için eşzamanlı olarak G-CSF (veya GM-CSF) verilebilir.

Uygulama şekli:

CAELYX'i bolus enjeksiyon veya seyreltilmemiş dispersiyon şeklinde VERMEYİNİZ. İlave dilüsyon sağlamak ve tromboz ve damar dışına taşma riskini en aza indirmek için CAELYX infüzyon hattının, intravenöz % 5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisinin infüzyon hattına bağlanması önerilir. İnfüzyon periferik bir venden verilebilir. In-line filtrelerle kullanılmamalıdır. CAELYX intramüsküler veya subkutan yolla verilmemelidir.

< 90 mg dozlar için; CAELYX, 250 ml % 5'lik (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile seyreltilir.

≥ 90 mg dozlar için; CAELYX 500 ml % 5'lik (50 mg/mL) dekstroz çözeltisi ile seyreltilir.

Meme kanseri/ Over kanseri/ Multipl miyelom

İnfüzyon reaksiyonları riskini en aza indirmek için, ilk doz 1 mg/dakika'dan daha hızlı verilmemelidir. Eğer herhangi bir infüzyon reaksiyonu gözlenmez ise, daha sonraki CAELYX infüzyonları 60 dakikalık bir zaman dilimi içinde uygulanabilir.

İnfüzyon reaksiyonu gelişen hastalarda infüzyon metodu şu şekilde değiştirilmelidir:

Toplam dozun % 5'i ilk 15 dakika içinde verilmelidir. Eğer reaksiyon gelişmeksizin tolere edilebilirse sonraki 15 dakikada infüzyon hızı iki katına çıkarılmalıdır. Eğer tolere edilebilirse, toplam doz takip eden 1 saat içerisinde (toplam 90 dakika) bitirilmelidir.

AIDS ile ilişkili KS

250 ml % 5 (50 mg/ml) dekstroz sulu çözeltisi ile seyreltilmiş CAELYX, 30 dakikalık intravenöz infüzyonla verilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Total bilirubin düzeyi yükselmiş az sayıda hastada belirlenen CAELYX farmakokinetiği, total bilirubini normal hastalardan farklı değildir. Daha fazla deneyim kazanılıncaya değin, karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda CAELYX dozu over kanserinde yapılan klinik çalışmalardaki deneyim doğrultusunda, aşağıdaki gibi azaltılmalıdır. Tedavi başladığında, eğer bilirubin 1,2-3,0 mg/dl arasında ise ilk doz % 25 oranında azaltılır. Eğer bilirubin $> 3,0$ mg/dl ise ilk doz % 50 azaltılır. Hasta ilk dozu, serum bilirubininde veya karaciğer enzimlerinde artış olmadan tolere edebilirse, 2. Sikluskteki doz bir sonraki doz düzeyine yükseltilebilir. Örneğin ilk doz % 25 azaltılmışsa 2. Siklusta tam doza çıkarılır; ilk doz % 50 azaltılmışsa 2. Siklusta tam dozun % 75'ine çıkarılır. Tolere edildiği takdirde doz daha sonraki siklusklerde tam doza yükseltilebilir. CAELYX karaciğer metastazı olan ve bilirubin ve karaciğer enzimleri normalin üst sınırının 4 katına kadar yükseldiği hastalarda uygulanabilir. CAELYX uygulamasından önce ALT/AST, alkalen fosfataz ve bilirubin gibi klinik testleri kullanarak karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Doksorubisin karaciğerde metabolize olduğu ve safra yolu ile atıldığı için, CAELYX'te doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulmamaktadır. Popülasyon çalışmaları, renal fonksiyondaki değişikliğin (kreatinin klerensi: 30-156 ml/dak) CAELYX farmakokinetiğini etkilemediğini kanıtlamıştır. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan az olan hastalarla ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki deneyim kısıtlıdır. CAELYX 18 yaşın altındaki hastalarda önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Hasta popülasyonuna dayanan analiz 21-75 yaş arasındaki hastalarda anlamlı bir farmakokinetik farklılık göstermemektedir.

Diğer:**Splenektomi geçirmiş AIDS-KS hastaları:**

CAELYX ile splenektomili hastalarda deneyim olmadığı için, CAELYX tedavisi önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

CAELYX, bileşenlerine veya doksorubisin hidroklorür formülasyonlarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren hastalarda kontrendikedir.

CAELYX lokal tedavi ya da sistemik alfa-interferon ile etkili bir şekilde tedavi edilebilecek AIDS-KS hastalarında kullanılmamalıdır.

CAELYX soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Farmakokinetik özellikleri ve doz uygulama rejimlerinin farklı olması nedeniyle, CAELYX diğer doksorubisin hidroklorür formülasyonları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Kardiyak toksisite:

CAELYX alan bütün hastalar, rutin olarak sık EKG takibi altında tutulmalıdır. T-dalgası düzleşmesi, S-T segmenti depresyonu ve benign aritmiler gibi geçici EKG değişiklikleri, CAELYX tedavisine ara verilmesi için kesin gösterge sayılmamaktadır. Buna karşılık QRS kompleksindeki kısalma, kalp toksisitesi için daha kesin bir kanıt sayılmaktadır. Bu değişiklik meydana gelirse, antrasiklin kökenli kalp hasarında en kesin test olan endomiyokard biyopsisi düşünülmelidir.

Kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi ve takibi için EKG'ye kıyasla daha spesifik bir metod, ekokardiyografi veya tercihen Multigated Anjiyografi (MUGA) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçümüdür. Bu yöntemler, CAELYX tedavisi başlatılmadan önce rutin olarak uygulanmalıdır ve tedavi süresince periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Hayat boyu kümülatif antrasiklin dozunu (450 mg/m²) aşan her ilave CAELYX uygulamasından önce sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi zorunludur.

Kalp performansını antrasiklin tedavisi süresince takip etmek için kullanılan yukarıda adı geçen değerlendirme testleri ve yöntemleri, aşağıda belirtilen sırada uygulanmalıdır: EKG takibi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçülmesi, endomiyokard biyopsisi. Test sonuçları CAELYX tedavisiyle ilişkili olası bir kalp hasarına işaret ederse, sürdürülecek tedavinin sağlayacağı fayda miyokard hasarı riski ile dikkatlice karşılaştırılmalıdır.

Tedavi gerektiren kardiyovasküler hastalığı olanlar, sadece elde edilecek fayda hastanın karşılaşacağı riski aşıyorsa CAELYX almalıdır.

CAELYX alan ve kalp fonksiyonu bozuk olan hastaların dikkatle izlenmesi gereklidir.

Kardiyomiyopatiden kuşulanıldığı her durumda, yani sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun tedavi öncesi değerlere göre daha düşük çıkması ve/veya sol ventrikül ejeksiyonunun prognostik olarak uyumlu değerlerden düşük olması (örneğin $<45\%$) durumlarında, endomiyokard biyopsileri düşünülebilir. Geri dönüşümsüz kalp hasarı oluşturma riskine karşılık devam ettirilecek tedavinin sağlayacağı fayda dikkatlice değerlendirilmelidir.

Kardiyomiyopati nedeniyle olan konjestif kalp yetmezliği, EKG değişiklikleri olmaksızın aniden meydana gelebilir ve aynı zamanda tedavinin sonlandırılmasından haftalar sonra ortaya çıkabilir.

Diğer antrasiklinleri almış olan hastalara dikkat edilmelidir. Doksorubisin hidroklorürün toplam dozu, diğer antrasiklinler/antrakınonlar gibi veya örneğin 5-fluorourasil gibi kardiyotoksik maddelerle yapılan daha önce yapılmış (veya eşzamanlı) tedavinin dikkate alınmasını da gerektirir. Kardiyak toksisite; mediastinal radyasyon tedavisi görmüş veya eşzamanlı siklofosfamid tedavisi gören hastalarda 450 mg/m^2 kümülatif antrasiklin dozundan daha düşük dozda da oluşabilir.

Over ve meme kanseri için önerilen 50 mg/m^2 doz rejiminde kardiyak güvenlik profili, AIDS-KS hastalarına uygulanan 20 mg/m^2 doz rejimininkinden farklı değildir (bkz. Bölüm 4.8).

Kemik iliği supresyonu:

CAELYX ile tedavi edilmiş pek çok hastada, önceden var olan AIDS hastalığı, eşzamanlı veya önceden alınan çok sayıda ilaç ya da kemik iliği tümörleri gibi faktörler mevcudiyetinde tedaviye başlandığında zaten kemik iliği supresyonu vardır. Pivotal bir araştırmada 50 mg/m^2 dozla tedavi gören over kanserli hastalarda mielosupresyon genellikle hafif/orta şiddette ve reversibl olmuş, nötropenik infeksiyon episodları ile veya sepsisle birlikte seyretmemiştir. Ayrıca topotekan ile tedavi uygulanan kontrollü bir klinik araştırmada tedavi ile bağlantılı sepsis sıklığı, CAELYX ile tedavi gören over kanseri hastalarında topotekan ile tedavi gören gruba kıyasla belirgin olarak daha düşük olmuştur. Meme veya over kanserli hastalardaki bulguların aksine AIDS-KS'li hastalarda mielosupresyon, dozu sınırlayan bir faktör gibi görünmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Kemik iliği supresyonu potansiyelinden ötürü, periyodik yapılan kan sayımları CAELYX tedavisi boyunca sıklıkla ve en az CAELYX'in her dozundan önce yapılmalıdır.

İnatçı, şiddetli kemik iliği supresyonu, süperenfeksiyon ya da kanamalar ile sonuçlanabilir.

Bleomisin/vinkristin rejimine karşı, AIDS-KS hastalarında yapılan kontrollü klinik çalışmalarda fırsatçı enfeksiyonların, CAELYX tedavisi alanlarda nispeten daha sık geliştiği görülmüştür. Bu nedenle doktorlar ve hastalar uygun önlemleri almalıdır.

Sekonder hematolojik maligniteler:

Diğer DNA hasarı oluşturan antineoplastik ilaçlarla olduğu gibi, doksorubisin ile kombinasyon tedavisi gören hastalarda sekonder akut myeloid lösemiler ve myelodisplaziler bildirilmiştir. Bu nedenle doksorubisin ile tedavi edilen her hasta hematolojik açıdan kontrol edilmelidir.

Sekonder oral neoplazmalar:

CAELYX'e uzun süre maruz kalan (bir yıldan fazla) ya da 720 mg/m^2 'den daha yüksek bir kümülatif CAELYX dozu almakta olan hastalarda, çok ender olarak sekonder oral kanser olguları bildirilmiştir. Sekonder oral kanser olguları, hem CAELYX tedavisi esnasında, hem de son dozdan 6 yıl sonrasına kadar görülmüştür. Hastalar oral ülserasyon ya da sekonder oral kansere işaret edebilecek herhangi bir oral rahatsızlık yönünden düzenli aralıklarla incelenmelidir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:

İnfüzyonun başlangıcından sonra birkaç dakika içinde astım, yüzde kızarıklık, ürtiker benzeri döküntü, göğüs ağrısı, ateş, hipertansiyon, taşikardi, kaşıntı, terleme, nefes darlığı, yüzde ödem, ürperme, sırt ağrısı, boğazda ve göğüste sıkışma hissi ve/veya hipotansiyon gibi semptomlar gösteren, alerji-benzeri veya anafilaktoid-benzeri reaksiyonlar olarak tanımlanan ciddi ve bazen hayatı tehdit edici nitelikte infüzyon reaksiyonları oluşabilir. Çok nadir olarak, infüzyon reaksiyonları ile ilişkili konvülsiyonlar da gözlenmiştir. İnfüzyonun geçici olarak durdurulması, tedaviye gerek kalmaksızın semptomların düzelmesini sağlar. Fakat bu semptomları tedavi etmede kullanılan ilaçlar (örn. Antihistaminikler, kortikosteroidler, adrenalin ve antikonvülsanlar gibi) ve acil müdahale sırasında kullanılacak diğer araçlar hazır bulundurulmalıdır. Hastaların çoğunda tüm semptomlar düzeldikten sonra semptomlar tekrar etmeksizin tedaviye yeniden başlanabilir. İnfüzyon reaksiyonları ilk tedavi siklusundan sonra ender olarak tekrar etmektedir. İnfüzyon reaksiyonu riskini minimuma indirmek için başlangıç dozu 1 mg/dakikadan daha yüksek hızda verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2).

El-Ayak Sendromu (Palmar plantar eritrodisestezi sendromu) (PPE):

PPE ağrılı, maküler kızarıklık döküntüleri ile karakterizedir. Bu olayı yaşayan hastalarda, genellikle bu iki veya üç tedavi küründen sonra görülmektedir. İyileşme genellikle 1-2 hafta içinde meydana gelir ve bazı durumlarda tam iyileşme 4 hafta veya daha uzun sürebilir. PPE profilaksisi ve tedavisinde günde 50-150 mg piridoksin ve kortikosteroidler kullanılmış olsa da, bu tedaviler Faz III çalışmalarda değerlendirilmemiştir. PPE'nin önlenmesi ve tedavisine yönelik diğer stratejiler arasında; el ve ayakları soğuk suya maruz bırakarak soğuk tutmak (ısılatma, banyo veya yüzme), aşırı ısıdan/sıcak sudan kaçınmak ve el ve ayakları serbest bırakmak (sıkan çorap, eldiven ya da ayakkabı giymemek) yer alır. PPE'nin öncelikle doz planıyla ilişkili olduğu görülmekte ve doz aralığı 1-2 hafta uzatılarak azaltılabilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, bu reaksiyon bazı hastalarda şiddetli ve hastayı güçsüzleştirici olabilmekte ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH):

Pegile lipozomal doksorubisin alan hastalarda ölümcül vakalar da dahil olmak üzere akut başlangıçlı olabilen interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalarda dispne, kuru öksürük ve ateş gibi solunum semptomlarında kötüleşme görülürse, CAELYX kullanımına ara verilmeli ve hasta derhal araştırılmalıdır. Eğer İAH doğrulanırsa, CAELYX kesilmeli ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Ekstravazasyon:

Çok nadir olarak ekstravazasyonu takiben lokal nekroz bildirilmiş olsa da, CAELYX'in tahriş edici olduğu kabul edilmektedir. Hayvan çalışmaları, doksorubisin hidroklorürün lipozomal formülasyon olarak uygulamasının ekstravazasyon hasarı potansiyelini azalttığını göstermiştir. Ekstravazasyon bulgu veya belirtilerinin (batma, eritem gibi) ortaya çıkması halinde, infüzyon hemen sonlandırılmalı ve başka bir damardan yeniden başlanmalıdır. Ekstravazasyon bölgesine yaklaşık 30 dakika buz uygulaması, lokal reaksiyonun hafifletilmesine yardımcı olabilir. CAELYX, intramüsküler ya da subkutan yoldan verilmemelidir.

Doz modifikasyonu veya kesilmesi gereken ortak yan etkiler için için Bölüm 4.8'e bakınız.

Diyabet hastaları:

CAELYX'in her flakonunun şeker (sukroz) içerdiği ve intravenöz infüzyonunun % 5 (50 mg/ml) dekstroz içinde verildiği dikkatten kaçmamalıdır.

Bu tıbbi ürün tam doyurulmuş soya fosfatidilkolin (HSPC) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa kullanmayınız.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermediği kabul edilebilir”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

CAELYX ile jinekolojik maligniteli hastalarda konvansiyonel kemoterapi ajanlarıyla Faz 2 kombinasyon çalışmaları yapılmasına rağmen, resmi ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. Doksorubisin hidroklorür ile etkileşime girdiği bilinen ilaçların eş zamanlı kullanımları konusunda dikkat sarfedilmelidir. Diğer doksorubisin hidroklorür preparatları gibi CAELYX de diğer kanser tedavilerinin toksisitesini artırabilir. Eşzamanlı olarak siklofosfamid veya taksan kullanan solid tümörlü hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda (over kanserli hastalar dahil) ek toksisiteler gözlenmemiştir. AIDS'e bağlı KS hastalarında standart doksorubisin hidroklorür kullanımında siklofosfamid'in sebep olduğu kanamalı sistitin şiddetlendiği ve 6-merkaptopurin'in yol açtığı hepatotoksitenin artış gösterdiği bildirilmiştir. Herhangi bir başka sitotoksik ilaç, özellikle kemik iliğine toksik olan ilaçlar, birlikte verileceği zaman dikkat edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doksorubisin hidroklorürün genotoksik potansiyeli nedeniyle (bkz. Bölüm 5.3), çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların CAELYX tedavisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasını takip eden 8 ay boyunca etkili doğum kontrol önlemleri alması gerekir.

Erkeklerin CAELYX alırken ve tedavinin bitimini takip eden 6 ay boyunca etkili doğum kontrol önlemleri almaları ve çocuk sahibi olmamaları önerilir.

Gebelik dönemi

Doksorubisin hidroklorürün, hamilelik sırasında uygulandığında, ciddi doğum hasarlarına yol açabileceğinden şüphelenilmektedir. Bu nedenle CAELYX kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

CAELYX'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antrasiklinler dahil birçok ilaç sütle atıldığından ve emzirilen bebeklerde CAELYX'in şiddetli advers reaksiyon potansiyeli olması nedeniyle, anneler bu ilacı almadan önce emzirmeyi kesmelidir. HIV ile infekte kadınlar, HIV geçişini engellemek için, hiçbir koşul altında bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Doksorubisin hidroklorürün insan fertilitesi üzerindeki etkisi incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CAELYX araç sürme performansını etkilemeyecek olsa bile, bugüne kadar yapılan çalışmalarda

sersemlik ve uyku hali seyrek olarak (<% 5) CAELYX kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu etkilerden şikayet eden hastalar, araba sürmekten ve makina kullanmaktan kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık olarak görülen advers reaksiyonlar (\geq % 20) nötropeni, bulantı, lökopeni, anemi ve yorgunluk olmuştur.

Şiddetli advers reaksiyonlar (hastaların \geq % 2'sinde meydana gelen Derece 3/4 advers reaksiyonlar); nötropeni, PPE, lökopeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni, stomatit, yorgunluk, diyare, kusma, bulantı, pireksi, dispne ve pnömoni olmuştur. Daha az sıklıkla bildirilen şiddetli advers reaksiyonlar arasında Pneumocystis jirovecii pnömonisi, karın ağrısı, sitomegalovirüs retinitisi dahil sitomegalovirüs enfeksiyonu, asteni, kardiyak arrest, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner embolizm, tromboflebit, venöz tromboz, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu yer almıştır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 5'te; meme kanseri, over kanseri, multipl miyelom ve AIDS ilişkili KS'nin tedavisi için CAELYX alan 4231 hastada meydana gelen advers ilaç reaksiyonları özetlenmektedir. Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar da dahil edilmiş ve bunlar “b” ile gösterilmiştir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 ila <1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Advers reaksiyonlar, her sıklık grubunda ilgili olduğu yerde azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

Tablo 5: CAELYX ile tedavi edilen hastalarda görülen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık (Tüm Dereceler)	Advers İlaç Reaksiyonu
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Sepsis
		Pnömoni
		Pneumocystis jirovecii pnömonisi
		Sitomegalovirüs koryoretinitisi dahil sitomegalovirüs enfeksiyonu
		Mycobacterium avium kompleks enfeksiyonu
		Kandidiyaz
		Herpes zoster
		İdrar yolu enfeksiyonu
		Enfeksiyon
		Üst solunum yolu enfeksiyonu
		Oral kandidiyazis
		Folikülit
		Farenjit
		Nazofarenjit
	Yaygın olmayan	Herpes simplex
		Mantar enfeksiyonu

	Seyrek	Fırsatçı enfeksiyon (<i>Aspergillus</i> , <i>Histoplazma</i> , <i>İzospora</i> , <i>Lejyonella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stafilokok</i> , <i>Toksoplazma</i> , <i>Tüberküloz</i>) ^a
Benign, malign ve belirsiz neoplazmlar (kistler ve polipler dâhil)	Bilinmiyor	Akut miyeloid lösemi ^b
		Miyelodisplastik sendrom ^b
		Oral neoplazm ^b
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Lökopeni
		Nötropeni
		Lenfopeni
		Anemi (hipokromik dahil)
	Yaygın	Trombositopeni
		Febril nötropeni
	Yaygın olmayan	Pansitopeni
		Trombositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Kemik iliği yetmezliği
	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
		Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Anafilaktoid reaksiyon
	Çok yaygın	İştah azalması
	Yaygın	Kaşeksi
		Dehidratasyon
		Hipokalemi
		Hiponatremi
		Hipokalsemi
		Hiperkalemi
	Yaygın olmayan	Hipomagnezemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Zihin bulanıklığı
		Anksiyete
		Depresyon
		Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Periferik nöropati
		Periferik duyuşal nöropati
		Nevralji
		Parestezi
		Hipoestezi
		Disgözi
		Baş ağrısı
		Uyuklama hali
		Baş dönmesi
		Polinöropati
	Yaygın olmayan	Konvülsiyon
		Senkop
		Dizestezi
		Somnolans
Göz hastalıkları	Yaygın	Konjonktivit

	Yaygın olmayan	Bulanık görme
		Gözyaşı salgısında artış
Kardiyak hastalıklar ^a	Seyrek	Retinit
	Yaygın	Taşikardi
	Yaygın olmayan	Çarpıntı
		Kardiyak arrest
		Kalp yetmezliği
		Konjestif kalp yetmezliği
		Kardiyomiyopati
		Kardiyotoksisite
	Seyrek	Ventriküler aritmi
		Sağ dal bloku
		İletim bozukluğu
		Atriyoventriküler blok
		Siyanoz
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon
		Hipotansiyon
		Kızarma (flushing)
	Yaygın olmayan	Pulmoner embolizm
		İnfüzyon bölgesi nekrozu (yumuşak doku nekrozu ve cilt nekrozu dahil)
		Flebit
		Ortostatik hipotansiyon
	Seyrek	Tromboflebit
		Venöz tromboz
		Vazodilatasyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Dispne
		Efor dispnesi
		Epistaksi
		Öksürük
	Yaygın olmayan	Astım
		Göğüs bölgesinde ağrı
	Seyrek	Boğazda sıkışma hissi
	Bilinmiyor	İnterstisyel akciğer hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Stomatit
		Bulantı
		Kusma
		Diyare
		Kabızlık
	Yaygın	Gastrit
		Aftöz stomatit
		Ağız ülserasyonu
		Dispepsi
		Disfaji
		Özofajit
		Karın ağrısı
		Üst karın ağrısı
		Oral ağrı

		Ağız kuruluğu
	Yaygın olmayan	Flatulans
		Gingivit
	Seyrek	Glosit
		Dudak ülserasyonu
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Çok yaygın	El-Ayak (Palmar plantar eritrodisestezi) sendromu ^a
		Döküntü (eritematöz, makülo-papüler ve papüler)
		Alopesi
	Yaygın	Deride pullanma
		Kabarcık
		Cilt kuruluğu
		Eritem
		Kaşıntı
		Hiperhidroz
		Deride hiperpigmentasyon
	Yaygın olmayan	Dermatit
		Eksfoliyatif dermatit
		Akne
		Deri ülseri
		Alerjik dermatit
		Ürtiker
		Deride renk değişimi
		Peteşi
		Pigmentasyon bozukluğu
		Tırnak hastalığı
	Seyrek	Toksik epidermal nekroliz
		Eritema multiforme
		Büllöz dermatit
		Likenoid keratoz
	Bilinmiyor	Stevens-Johnson sendromu ^b
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Kas-iskelet sistemi ağrısı (kas-iskelet sistemi kaynaklı göğüs ağrısı, sırt ağrısı, ekstremitte ağrısı dahil)
	Yaygın	Kas spazmları
		Miyalji
		Artralji
		Kemik ağrısı
	Yaygın olmayan	Kas güçsüzlüğü
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Dizüri
Üreme bozuklukları	Yaygın olmayan	Meme ağrısı
	Seyrek	Vajinal enfeksiyon
		Skrotal eritem
Genel hastalıklar ve	Çok yaygın	Ateş
		Yorgunluk

uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon
		Ağrı
		Göğüs ağrısı
		Grip benzeri hastalık
		Üşüme
		Mukoza enflamasyonu
		Asteni
		Halsizlik
		Ödem
		Periferik ödem
	Yaygın olmayan	Uygulama bölgesinde ekstremitasyon
		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
		Yüz ödemi
		Hipertermi
	Seyrek	Mukoza zarı hastalığı
Araştırmalar	Yaygın	Kilo kaybı
	Yaygın olmayan	Azalmış ejeksiyon fraksiyonu
	Seyrek	Karaciğer fonksiyon testi anormalliği (Kanda bilirubin yüksekliği, Alanin aminotransferaz yüksekliği ve Aspartat aminotransferaz yüksekliği dahil)
		Kan kreatinin düzeyinde artış
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	Yaygın olmayan	Radyasyon tekrarlama (recall) fenomeni ^a

^a Bkz. Seçili advers reaksiyonların tanımı

^b Pazarlama sonrası advers reaksiyon.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

El-Ayak Sendromu (Palmar plantar eritrodisestezi)

Meme/over kanseri klinik çalışmalarında en yaygın olarak bildirilen istenmeyen etki El Ayak Sendromu (palmar-plantar eritrodisestezi) (PPE) olmuştur. Genel PPE insidansı, over kanseri klinik çalışmasında % 41,3 ve meme kanseri klinik çalışmasında % 51,1 olarak bildirilmiştir. Bu etkiler çoğunlukla hafif olmuş, şiddetli (derece 3) vakalar ise hastaların sırasıyla %16,3'ü ve %19,6'sında bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden (derece 4) vakaların insidansı < %1 olarak bildirilmiştir. PPE seyrek olarak tedavinin biçimde sonlandırılmasına neden olmuştur (%1,9 ve %10,8). PPE, CAELYX + bortezomib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarının %16'sında bildirilmiştir. Derece 3 PPE, hastaların %5'inde bildirilmiştir. Derece 4 PPE bildirilmemiştir. PPE oranı, AIDS-KS popülasyonunda önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (tüm dereceler %1,3; derece 3 %0,4; derece 4 PPE yok). Bölüm 4.4'e bakınız.

Fırsatçı enfeksiyonlar

CAELYX ile yürütülen klinik çalışmalarda, istenmeyen solunum etkileri yaygın şekilde meydana gelmiş olup, AIDS popülasyonunda fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Fırsatçı enfeksiyonlar, KS hastalarında CAELYX uygulamasından sonra gözlenmiş olup, HIV ile indüklenmiş immün yetmezliği olan hastalarda sıkça görülmektedir. Klinik çalışmalarda en sık olarak gözlenen fırsatçı

enfeksiyonlar; kandidiyaz, sitomegalovirüs, herpes simplex, Pneumocystis jirovecii pnömonisi ve mycobacterium avium kompleksi olmuştur.

Kardiyak toksisite

Konjestif kalp yetmezliğinin insidansında artış, hayat boyu $> 450 \text{ mg/m}^2$ kümülatif dozlarda doksorubisin tedavisiyle ya da kardiyak risk faktörü taşıyan hastalarda daha düşük dozlarda tedaviyle ilişkili bulunmuştur. CAELYX'in 460 mg/m^2 'nin üstünde kümülatif dozlarını alan her on AIDS-KS hastasından dokuzundaki endomiyokard biyopsileri, antrasiklinin yol açtığı kardiyomiyopatiye dair bir kanıtı işaret etmemektedir. AIDS-KS hastalarında CAELYX'in tavsiye edilen dozları, her iki üç haftada bir 20 mg/m^2 'dir. AIDS-KS hastaları için kalp toksisitesinin dikkate alınmasını gerektiren düzeye geldiği kümülatif doz ($> 400 \text{ mg/m}^2$) 40- 60 haftalık bir dönem içinde 20'den fazla seans gerektirebilir.

Kümülatif antrasiklin dozları CAELYX 509 mg/m^2 - 1680 mg/m^2 olan 8 solid tümör hastasından endomiyokardiyal biyopsi alınmıştır. Billingham kardiyotoksosite puanı, 0-1,5 derece bulunmuştur. Bu derecelendirme puanı, kardiyotoksosite olmaması ile hafif kardiyak toksisiteye karşılık gelmektedir.

CAELYX ve doksorubisinin çalışıldığı pivotal Faz 3 çalışmasında 509 hastadan 58'inde (% 11,4) (her 4 haftada bir 50 mg/m^2 CAELYX kullanan 10 hastaya karşılık her 3 haftada bir 60 mg/m^2 doksorubisin kullanan 48 hasta) tedavi sırasında ve/veya sonrasında protokolde tanımlanan kardiyak toksisite görülmüştür. Protokolde kardiyak toksisite şöyle tanımlanmıştır: İstirahat halinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal değerler içerisinde iken 20 puan veya daha fazla düşme ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normalin altında bir değerde iken 10 puan veya daha fazla düşme. CAELYX kullanan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kriter alınarak tanımlanan, kardiyak toksisitesi olan 10 hastadan hiçbirinde konjestif kalp yetmezliği belirti ve semptomları görülmemiştir. Buna karşılık doksorubisin kullanan ve ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kriterlerine göre kardiyak toksisitesi olan 48 hastadan 10'unda konjestif kalp yetmezliği belirti ve semptomları görülmüştür.

Meme ve over kanserli hastaların bir alt-grubunu da içine alan, hayat boyu 1532 mg/m^2 kümülatif antrasiklin dozlarına kadar $50 \text{ mg/m}^2/\text{siklus}$ dozunda tedavi görmüş olan solid tümör hastalarında, klinik olarak anlamlı kardiyak disfonksiyon oranı düşüktür. $50 \text{ mg/m}^2/\text{siklus}$ CAELYX ile tedavi edilen 418 hastada, başlangıç döneminde ve daha sonra izlemde en az bir kez daha sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçümü yapılmış ve MUGA sintigrafisi ile değerlendirilmiştir. Bu 418 hasta arasından 88 hastanın kümülatif antrasiklin dozu 400 mg/m^2 'nin üzerindeydi; bu düzeydeki bir ilaç-teması değeri, konvansiyonel doksorubisin formülasyonunda, kardiyovasküler toksisite riskinde artış ile birliktedir. Bu 88 hastanın yalnızca 13'ünün (% 15) LVEF değerlerinde, başlangıçtaki LVEF değerinin % 45'inden daha düşük, ya da 20 puan azalma şeklinde tanımlanan, klinik olarak anlamlı en az bir değişiklik bulunuyordu. Bunun dışında sadece 1 hastada (944 mg/m^2 kümülatif doz almış olan), konjestif kalp yetmezliğinin klinik semptomları nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

Radyasyon Tekrarlama (recall) fenomeni

Radyoterapi nedeniyle deri reaksiyonları meydana gelmiş hastalarda reaksiyonun tekrarlaması, CAELYX kullanımında yaygın olmayan sıklıkta meydana gelmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık

mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doksorubisin hidroklorürün akut doz aşımı, mukozit, lökopeni ve trombositopeni gibi toksik etkilerin şiddetini artırır. Şiddetli kemik iliği supresyonu olan hastada akut doz aşımının tedavisi hastanede, antibiyotik, trombosit ve granülosit transfüzyonu ve mukozit için semptomatik tedaviden oluşur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sitotoksik antibiyotikler ve benzerleri (Antrasiklinler ve benzerleri)

ATC Kodu: L01DB01

Etki mekanizması

CAELYX'in etken maddesi olan doksorubisin hidroklorür *Streptomyces peucetius* var. *caesius*'tan elde edilen bir sitotoksik antrasiklin antibiyotiktir. Doksorubisinin antitümör etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genellikle sitotoksik etkinin önemli kısmından DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonunun sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu, büyük olasılıkla antrasiklinin DNA çift sarmalının karşılıklı gelen baz çiftleri arasına yerleşerek, replikasyon için gerekli olan sarmal açılmayı önlemesinin bir sonucudur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Metastatik meme kanseri olan 509 hastada doksorubisine karşı CAELYX ile bir faz III randomize çalışma tamamlanmıştır. CAELYX ve doksorubisin arasında eşdeğerliği göstermeye yönelik protokolde belirtilmiş hedef karşılanmış olup, progresyonsuz sağkalım (PFS) için tehlike oranı (HR) 1.00'dır (HR için %95 CI= 0.82-1.22). Prognostik değişkenler açısından ayarlandığında PFS için tedavi HR'si ITT popülasyona ilişkin PFS ile tutarlıdır.

Kardiyak toksisiteye ilişkin birincil analiz, kümülatif antrasiklin dozunun bir fonksiyonu olarak bir kardiyak olay gelişme riskinin, CAELYX ile doksorubisin ile olandan anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir (HR=3.16, p<0.001). 450 mg/m²'den daha yüksek kümülatif dozlarda CAELYX pegile lipozomal ile herhangi bir kardiyak olay görülmemiştir.

İlk basamakta platin bazlı kemoterapinin başarısız olduğu epitelyal over kanseri olan hastalarda, CAELYX ile topotekanın karşılaştırıldığı Faz 3 karşılaştırma çalışması 474 hasta ile tamamlanmıştır. CAELYX ile tedavi edilen hastalarda topotekan ile tedavi edilen hastalara göre, 1,216 tehlike oranı (HR) (% 95 güvenlilik oranı; 1,000, 1,478), p=0,050 ile gösterilen oranlarda, genel sağkalım açısından fayda sağlandı. 1., 2. ve 3. yıllarda CAELYX ile sağkalım oranları topotekan ile gözlenen % 54,0, % 23,6 ve % 13,2 sağkalım oranlarına karşılık, sırasıyla % 56,3, % 34,7 ve % 20,2 idi.

Platine duyarlı hasta alt-grubunda fark daha da büyüktü : Tehlike oranı (HR) 1,432 (% 95 güvenlilik oranı; 1,066, 1,923), p=0,017. 1., 2. ve 3. yıllarda CAELYX ile sağkalım oranları topotekan ile gözlenen % 66,2, % 31,0 ve % 17,5 sağkalım oranlarına karşılık, sırasıyla % 74,1, % 51,2 ve % 28,4 idi.

Platine refrakter hasta alt grubundaki tedaviler benzerdi : Tehlike oranı (HR) 1,069 (% 95 güvenlilik oranı; 0,823, 1,387), p=0,618. 1., 2. ve 3. yıllarda CAELYX ile sağkalım oranları topotekan ile

gözlenen % 43,2, % 17,2 ve % 9,5 sağkalım oranlarına karşılık, sırasıyla % 41,5, % 21,1 ve % 13,8 idi.

Daha önce en az 1 tedavi görmüş ve antrasiklin bazlı tedavi alırken progresyon göstermemiş multipl miyelom hastalarında CAELYX artı bortezomib kombinasyon tedavisinin güvenliliği ve etkililiğini bortezomib monoterapisi ile karşılaştıran bir faz III, randomize, paralel gruplu, açık etiketli, çok merkezli çalışma 646 hastada yürütülmüştür. Bortezomib monoterapisi ile tedavi edilen hastalara kıyasla CAELYX artı bortezomib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalar için birincil sonlanım noktası olan progresyona kadar geçen sürede (TTP), 407 TTP olayı temelinde %35 risk azalması (RR) (%95 CI: %21-47), $p<0.0001$ ile görüldüğü üzere anlamlı bir iyileşme meydana gelmiştir. Medyan TTP, CAELYX artı bortezomib kombinasyon tedavisi alan hastalar için 8.9 aya kıyasla bortezomib monoterapisi için 6.9 aydır. Protokolde tanımlı bir ara analiz (249 TTP olayı temelinde) çalışmanın etkililik nedeniyle erken sonlandırılmasına yol açmıştır. Bu ara analiz TTP için %45'lik (%95 CI: %29-57) bir risk azalmasını göstermiştir, $p<0.0001$. Medyan TTP CAELYX artı bortezomib kombinasyon tedavisi hastaları için 9.3 aya kıyasla bortezomib monoterapisi hastaları için 6.5 aydır. Bu bulgular, olgun olmasa da protokolde tanımlı nihai analizi oluşturmuştur. 8.6 yıllık medyan takip sonrasında genel sağkalım için yürütülen bir nihai analiz iki tedavi kolu arasında OS'de anlamlı bir farkı göstermemiştir. Medyan OS, bortezomib monoterapisi alan hastalar için 30.8 ay (%95 CI; 25.2-36.5 ay) ve CAELYX artı bortezomib kombinasyonu tedavisi alan hastalar için 33.0 aydır (%95 CI; 28.9-37.1 ay).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Eşdeğer dozlarda, CAELYX'in (ölçülen doksorubisinin % 90-% 95'ini içerir) plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan alan değerleri, konvansiyonel doksorubisin hidroklorür preparatlarıyla ulaşılan konsantrasyona kıyasla belirgin olarak daha yüksektir. Bu nedenle, diğer doksorubisin preparatları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Emilim:

CAELYX intravenöz olarak uygulanmaktadır.

Dağılım:

CAELYX uzun süre dolaşımda kalabilen bir pegile lipozomal doksorubisin formülasyonudur. Polietilen glikolle kaplanmış lipozomlar yüzeye bağlanmış hidrofilik polimer metoksipolietilen glikol (MPEG) parçaları içerir. Bu lineer MPEG grupları lipozom yüzeyinden dışarıya doğru uzanarak çift katlı lipid membranı ile plazma bileşikleri arasındaki etkileşimleri azaltan koruyucu bir tabaka oluştururlar. Bu CAELYX lipozomlarının uzun süre kan dolaşımında kalmasını sağlar. Polietilen glikollenmiş lipozomlar tümörleri besleyen zarar görmüş kan damarlarından ekstravaze olacak kadar küçüktür (ortalama çapları yaklaşık 100 nm). Pegile lipozomların tümörlerde kan damarlarından giriş ve birikimi KS-benzeri lezyonlu transgenik farelerde ve C-26 kolon kanseri tümörü olan farelerde gözlenmiştir. Polietilen glikolle kaplanmış lipozomlar aynı zamanda lipozomun dolaşımda kalış süresi boyunca doksorubisin hidroklorürün lipozom içinde tutulmasını sağlayan düşük geçirgenlikli lipid matrikse ve iç aköz tampon sistemine sahiptir.

Standart doksorubisin hidroklorür yoğun bir doku dağılımı gösterir (Dağılım hacmi: 700-1100 l/m²).

CAELYX'in farmakokinetik profili bu ajanın vasküler sıvı hacmi içinde bulunduğu ve doksorubisinin kandan klerensinin lipozomal taşıyıcıya bağlı olduğuna işaret etmektedir. Doksorubisin, lipozomlar ekstravaze olduktan ve doku kompartımanına geçtikten sonra serbest hale gelir.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize olan doksorubisinin ana metaboliti olan doksorubisinol, 10 mg/m² veya 20 mg/m² CAELYX alan hastaların plazmalarında çok düşük seviyelerde (0,8 – 26,2 ng/ml) bulunmuştur.

Eliminasyon:

Safradan atılımı olan standart doksorubisin hidroklorür hızlı bir eliminasyon klerensi gösterir (klerens: 24-73 l/saat/m²). Standart doksorubisin hidroklorürün aksine CAELYX'in farmakokinetik profili bu ajanın doksorubisinin kandan klerensinin lipozomal taşıyıcıya bağlı olduğuna işaret etmektedir ve dolayısıyla eliminasyon klerensi çok daha düşüktür (20 mg/m² için ortalama değer 0,041 l/saat/m²).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İnsanda CAELYX'in plazma farmakokinetiği literatürde standart doksorubisin preparatları için bildirilenden önemli ölçüde farklıdır. CAELYX düşük dozlarda 10 mg/m²-20 mg/m² doğrusal farmakokinetik, 10 mg/m²-60 mg/m² doz aralığında ise doğrusal-olmayan farmakokinetik sergilemiştir.

Popülasyon farmakokinetikleri:

CAELYX'in farmakokinetiği, 10 değişik klinik araştırmadaki 120 hastada popülasyon farmakokinetiği yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmiştir. CAELYX'in 10 mg/m²-60 mg/m² doz aralığındaki farmakokinetiği en iyi şekilde, sıfır derece kinetiğine ve Michaelis-Menten eliminasyonuna uyan iki kompartımanlı doğrusal olmayan bir model ile açıklanabilir. CAELYX'in ortalama intrinsik klerensi 0,030 l/sa/m² (sınırlar 0,008 ile 0,152 l/sa/m²) ve ortalama santral dağılım hacmi, plazma hacmine yaklaşık olarak, 1,93 l/m²'dir (sınırlar 0,96- 3,85 l/m²). Sanal yarılanma ömrü, 73,9 saatlik bir ortalama değer ile, 24-231 saat arasında değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Meme kanseri hastaları

CAELYX pegile lipozomalın meme kanseri olan 18 hastada belirlenmiş farmakokinetiği, çeşitli kanserleri olan 120 hastalık daha büyük bir popülasyonda belirlenen farmakokinetiğe benzerdir. Ortalama intrinsik klirens 0.016 l/s/m² (aralık 0.008-0.271 l/s/m²), ortalama merkezi dağılım hacmi 1.46 l/m²'dir (aralık 1.10-1.64 l/m²). Ortalama görünür yarılanma ömrü 71.5 saattir (aralık 45.2-98.5 saat).

Over kanseri hastaları:

Over kanserli 11 hastada belirlenen CAELYX farmakokinetiği değişik türde kanserleri olan 120 hastalık daha geniş bir popülasyonda belirlenenlerle benzer özelliktedir. Ortalama intrinsik klerens 0,021 l/sa/m² (0,009-0,041 l/sa/m²), ortalama santral dağılım hacmi 1,95 l/m²'dir (1,67-2,40 l/m²). Ortalama sanal yarılanma ömrü 75 saat (36,1-125 saat) bulunmuştur.

AIDS-KS hastaları:

CAELYX'in plazma farmakokinetiği, 20 mg/m²'lik tek dozun 30 dakika infüzyon şeklinde verildiği Kaposi Sarkomlu 23 hastada değerlendirilmiştir. CAELYX'in 20 mg/m²'lik dozlar verildikten sonra gözlenen farmakokinetik parametreleri (öncelikle lipozomla enkapsüle edilmiş doksorubisin hidroklorür ve düşük seviyede enkapsüle olmamış doksorubisin hidroklorür) için aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Tablo 6: CAELYX ile tedavi edilmiş AIDS-KS hastalarında Farmakokinetik Parametreler

Ortalama \pm Standart Hata	
Parametre	20 mg/m ² (n=23)
Maksimum Plazma Konsantrasyonları* (mikrogram/ml)	8,34 \pm 0,49
Plazma Klerensi (L/saat/m ²)	0,041 \pm 0,004
Dağılım Hacmi (L/m ²)	2,72 \pm 0,120
EAA (μ g/ml.saat)	590,00 \pm 58,7
λ_1 yarılanma ömrü (saat)	5,2 \pm 1,4
λ_2 yarılanma ömrü (saat)	55,0 \pm 4,8

*30 dakikalık bir infüzyon sonunda ölçülmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda yürütülen tekrarlı doz çalışmalarında, CAELYX'in toksisite profilinin, uzun dönemli standart doksorubisin hidroklorür infüzyonları uygulanan insanlarda bildirilenlere çok benzer olduğu görülmektedir. CAELYX ile, doksorubisin hidroklorürün pegile lipozomlar içinde enkapsüle edilmesi, bu etkilerin aşağıda belirtildiği gibi, daha farklı düzeylerde oluşmasıyla sonuçlanmıştır.

Kardiyotoksisite:

Tavşanlarda yürütülen çalışmalarda, CAELYX'in gösterdiği kardiyotoksisitenin, konvansiyonel doksorubisin hidroklorür preparatlarına kıyasla azalmış olduğu gösterilmiştir.

Dermal toksisite:

Sıçanlar ve köpeklerde tekrarlı CAELYX uygulamalarından sonra yapılan çalışmalarda, klinikte geçerli olan dozlarda ağır dermal inflamasyonlar ve ülser oluşumları gözlenmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmada, bu lezyonların oluşum sıklığı ve şiddeti, dozun azaltılması ya da dozlar arasındaki araların uzatılması ile azaltılmıştır. Palmar-plantar eritrodisestezi şeklinde tanımlanan benzeri dermal lezyonlar aynı zamanda, uzun dönemli infüzyonların uygulandığı hastalarda da gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Anaflaktoid yanıt:

Köpeklerde tekrarlı doz toksikoloji çalışmaları sırasında, pegile lipozom (plasebo) uygulamasından sonra hipotansiyon, müköz membranlarda solukluk, tükürük artışı (salivasyon), kusma ve hipoaktivite ve uykululuk halinin (letarji) izlediği hiperaktivite periyotları ile karakterize akut bir yanıt gözlenmiştir. Buna benzeyen, ancak daha az şiddetli bir yanıt aynı zamanda, CAELYX ve standart doksorubisin ile tedavi edilen köpeklerde de kaydedilmiştir.

Hipotansif yanıtın boyutları, antihistaminiklerle yapılan ön tedavi ile azaltılmıştır. Yine de yanıt, hayatı tehdit edici değildir ve tedavinin durdurulmasıyla köpeklerin hızlı bir şekilde iyileştikleri gözlenmiştir.

Lokal toksisite:

CAELYX'in muhtemel bir ekstrevasyondan sonra, standart doksorubisin hidroklorüre kıyasla, daha hafif lokal irritasyona veya doku hasarına neden olduğu, subkütan tolerans çalışmalarında gösterilmiştir.

Mutajenite ve karsinojenite:

CAELYX ile çalışma yapılmamış olmakla birlikte, CAELYX'in farmakolojik etkin maddesi doksorubisin hidroklorür mutajenik ve karsinojeniktir. Pegile plasebo lipozomları ne mutajenik, ne de genotoksik değildir.

Reprodüktif toksisite:

CAELYX farelerde, 36 mg/kg'lık tek dozdan sonra, over ve testislerde hafif ile orta derecede atrofiye yol açmıştır. Sıçanlarda $\geq 0,25$ mg/kg/gün tekrarlı dozlardan sonra testis ağırlığında azalma ve hipospermi bulunmuştur. Köpeklerde ise 1 mg/kg/gün tekrarlı dozlardan sonra, seminifer tübüllerde yaygın dejenerasyon ve spermatogeneizde belirgin bir azalma gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Nefrotoksisite:

Bir çalışma, CAELYX'in klinik dozunun 2 katının üzerinde tek bir intravenöz dozda uygulanmasının maymunlarda renal toksisite oluşturduğunu göstermiştir. Sıçanlar ve tavşanlarda doksurubisin hidroklorürün daha düşük tek dozlarıyla bile renal toksisite gözlenmiştir. Hastalarda CAELYX için pazarlama sonrası güvenlik veritabanı değerlendirmesinden beri önemli bir nefrotoksisite eğilimi öne sürülmemektedir. Maymunlardaki bu bulgular hasta risk değerlendirmesi ile alakalı olmayabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

N-(karbamoil-metoksipolietilen glikol 2000)-1,2-distearoil-sn-gliserol-3-fosfoetanolamin sodyum tuzu (MPEG-DSPE)
Tam doyurulmuş soya fosfatidilkolin (HSPC)
Kolesterol (koyun kaynaklı)
Amonyum sülfat
Sukroz
Histidin
Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da sözü edilenlerin dışında başka bir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış şişelerinin 20 aylık raf ömrü vardır ve 2°C - 8°C arasında saklanmalıdır. % 5 Dekstroz intravenöz infüzyon çözeltisi ile seyreltildikten sonra, seyreltilmiş CAELYX solüsyonu derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak olan seyreltilmiş ürün aseptik şartlar altında ve doğru farmasötik yöntemlerle hazırlanmalı ve 2°C-8°C arasında 24 saati geçmemek koşulu ile saklanmalıdır. Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.

Seyreltilerek hazırlandıktan sonra:

- 2 °C ile 8 °C arasında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir.

- Mikrobiyolojik bakış açısıyla, ürün derhal kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa, kullanımdan önce geçen saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C ile 8°C arasında 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

- Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kap, silikonlanmış gri bromobutil koruyuculu ve alüminyum kapaklı Tip I cam şişedir. CAELYX her 10 ml'lik şişede 2 mg/ml dokсорubisin hidroklorür içeren; infüzyonluk konsantrе çözeltidir. Her karton kutuda 10 ml'lik bir flakon bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çökeltme belirtisi gösteren veya herhangi başka bir partiküler madde görülen ürünleri kullanmayınız.

CAELYX dispersiyonu hazırlarken ve kullanırken dikkatli olunmalıdır. Eldiven kullanılması gereklidir. CAELYX deri veya mukoza ile temas ederse, derhal sabun ve su ile çok iyi yıkanmalıdır. CAELYX, lokal gereklilikler doğrultusunda, diğer kanser ilaçları ile benzer yöntemlerle hazırlanmalı ve elden çıkarılmalıdır.

Verilmesi gereken CAELYX dozunu belirleyiniz (tavsiye edilen doza ve hastanın vücut yüzey alanına göre). Uygun hacimde CAELYX'i steril bir enjektöre çekiniz. CAELYX'in içinde koruyucu ya da bakteriyostatik madde olmadığı için, aseptik yöntemler kesinlikle uygulanmalıdır. CAELYX'in uygun dozu uygulamadan önce % 5'lik (50 mg/ml) glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir. CAELYX < 90 mg dozlar için 250 ml, ≥ 90 mg dozlar için 500 ml % 5'lik dekstroз çözeltisinde seyreltilmelidir. Bu solüsyon Bölüm 4.2'de açıklanan şekilde, 60 ya da 90 dakikada infüze edilebilir.

İnfüzyon için % 5 (50 mg/ml) glukoz çözeltisi dışında herhangi bir çözeltinin kullanılması veya benzil alkol gibi herhangi bir bakteriyostatik ajanın varlığı CAELYX'te çökelmeye yol açabilir.

CAELYX infüzyon hattının, % 5 (50 mg/ml) glukoz çözeltisinin intravenöz infüzyon hattına bağlı olması tavsiye edilir. İnfüzyon periferik bir vene uygulanır. In-line filtreler ile kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş. Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....