

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Dispersionen er steril, gennemsigtig og rød.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Caelyx pegylated liposomal er indiceret:

- Som monoterapi til patienter med metastaserende brystcancer, hvor der er en øget kardiell risiko.
- Til behandling af fremskreden ovariecancer hos kvinder, hvor førstevalgs platinbaseret kemoterapeutisk behandling er mislykket.
- I kombination med bortezomib til behandlingen af progressiv myelomatose hos patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til knoglemarvstransplantation.
- Til behandling af AIDS-relateret Kaposi sarkom (KS) hos patienter med lave CD4-tal ( $< 200$  CD4-lymfocytter/mm<sup>3</sup>) og udbredt hud-/slimhinde- eller indvoldssygdom.

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

### 4.2 Dosering og administration

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

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

#### Dosering

##### Brystcancer/ovariecancer

Caelyx pegylated liposomal indgives intravenøst i en dosis på 50 mg/m<sup>2</sup> én gang hver fjerde uge, så længe sygdommen ikke progredierer, og patienten fortsætter med at tolerere behandlingen.

### Myelomatose

Caelyx pegylated liposomal indgives i en dosis på 30 mg/m<sup>2</sup> på dag 4 i 3-ugers behandlingen med bortezomib. Caelyx pegylated liposomal gives som en 1-times infusion straks efter bortezomibinfusionen. Behandlingen med bortezomib består af 1,3 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge. Dosis bør gentages så længe patienten responderer tilfredsstillende og tåler behandlingen. Dosering af begge lægemidler på dag 4 kan udskydes i op til 48 timer, hvis det er medicinsk nødvendigt. Bortezomibdoser bør gives med mindst 72 timers interval.

### AIDS-relateret KS

Caelyx pegylated liposomal indgives intravenøst i en dosis på 20 mg/m<sup>2</sup> hver anden til tredje uge. Undgå kortere intervaller end 10 dage, idet lægemiddelakkumulering og øget toksicitet ikke kan udelukkes. Behandling af patienter i to til tre måneder anbefales for at opnå et terapeutisk respons. Fortsæt behandling efter behov for at opretholde et terapeutisk respons.

### Alle patienter

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

### Retningslinjer for dosisjustering af Caelyx pegylated liposomal

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

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

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

**Tabel 1. Palmoplantar erytrodysestesi**

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

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

**Tabel 2. Stomatitis**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Nedsat leverfunktion

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

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

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Splenektomerede patienter med AIDS-relateret KS

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

#### Pædiatrisk population

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

#### Ældre

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

#### Administration

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

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

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

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

#### Brystcancer/ovariecancer/myelomatose

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

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

#### AIDS-relateret KS

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

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

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

#### Kardiel toksicitet

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

Mere specifikke metoder til evaluering og monitorering af hjertefunktion end EKG er måling af venstre ventrikels ejektionsfraktion ved ekkokardiografi eller endnu bedre ved flervejs-angiografi (MUGA). Disse metoder skal anvendes rutinemæssigt før initiering af Caelyx pegylated liposomal-behandling og bør gentages jævnlige under behandlingen. Vurderingen af venstre ventrikels funktion betragtes som obligatorisk før hver yderligere indgift af Caelyx pegylated liposomal, der overstiger en kumulativ dosis over livstid for antracyklin på 450 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

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

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

Forsigtighed skal iagttages hos patienter, der har modtaget andre antracykliner. I vurderingen af den samlede dosis doxorubicinhydrochlorid skal også indgå enhver forudgående (eller samtidig) behandling med kardiotoxiske præparater såsom andre antracykliner/antraquinoner eller f.eks. 5-fluorouracil. Kardiotoxicitet kan også forekomme ved kumulative antracyklindoser mindre end 450 mg/m<sup>2</sup> hos patienter med forudgående mediastinal strålebehandling eller hos patienter i samtidig cyclophosphamidbehandling.

Den kardielle sikkerhedsprofil ved den anbefalede dosering til både bryst- og ovariecancer (50 mg/m<sup>2</sup>) svarer til 20 mg/m<sup>2</sup> profilen for patienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8).

#### Myelosuppression

Mange patienter, der behandles med Caelyx pegylated liposomal, har *baseline*-myelosuppression som følge af faktorer såsom deres præeksisterende hiv-sygdom eller adskillige samtidige eller forudgående medicinske behandlinger eller tumorer involverende knoglemarven. I den centrale undersøgelse hos patienter med ovariecancer behandlet med en dosis på 50 mg/m<sup>2</sup>, var myelosuppression generelt let til moderat, reversibel og var ikke forbundet med episoder af neutropenisk infektion eller sepsis. Ydermere, i en kontrolleret klinisk undersøgelse af Caelyx pegylated liposomal sammenlignet med topotecan var hyppigheden af behandlingsrelateret sepsis betydelig mindre i Caelyx pegylated liposomal-behandlede ovariecancerpatienter i forhold til topotecan behandlingsgruppen. En lignende lav forekomst af myelosuppression sås hos patienter med metastaserende brystcancer, som fik Caelyx pegylated liposomal i en klinisk undersøgelse med dette som førstevalgspræparat. I modsætning til erfaringen med bryst- eller ovariecancerpatienter synes myelosuppression at være den dosisbegrænsende bivirkning hos patienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8). På grund af risikoen for knoglemarvssuppression skal regelmæssige blodtællinger foretages under behandling med Caelyx pegylated liposomal, og som minimum før hver dosis af Caelyx pegylated liposomal.

Vedvarende alvorlig myelosuppression kan medføre superinfektion eller blødning.

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

#### Sekundære hæmatologiske maligniteter

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

#### Sekundære orale neoplasmer

Der er i yderst sjældne tilfælde rapporteret om sekundær oral cancer hos patienter efter langvarig (over et år) eksponering for Caelyx pegylated liposomal og hos patienter, der fik en kumulativ dosis Caelyx pegylated liposomal over 720 mg/m<sup>2</sup>. Der er diagnosticeret tilfælde af sekundær oral cancer såvel under behandling med Caelyx pegylated liposomal og i op til 6 år efter den sidste dosis. Patienterne bør undersøges regelmæssigt for forekomst af mundsår eller andre orale gener, der kan være tegn på sekundær oral cancer.

#### Infusionsrelaterede reaktioner

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



#### Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom (PPE)

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

#### Interstitiel lungesygdom (ILD)

Interstitiel lungesygdom (ILD), som kan opstå akut, er observeret hos patienter, der får pegyleret liposomal doxorubicin, herunder tilfælde med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Hvis patienter oplever forværring af respiratoriske symptomer såsom dyspnø, tør hoste og feber, skal Caelyx pegylated liposomal afbrydes, og patienten skal straks undersøges. Hvis ILD bekræftes, skal Caelyx pegylated liposomal seponeres, og patienten skal modtage passende behandling.

#### Ekstravasation

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

#### Diabetespatienter

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

#### Hjælpstoffer

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

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

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

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

### Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

På grund af det genotoksiske potentiale af doxorubicinhydrochlorid (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception under behandlingen med Caelyx pegylated liposomal og i 8 måneder efter behandlingens afslutning.

Mænd anbefales at anvende sikker kontraception og ikke at blive far til et barn under behandling med Caelyx pegylated liposomal og i 6 måneder efter behandlingens afslutning.

### Amning

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

### Fertilitet

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

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

### Liste over bivirkninger i tabelform

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

**Tabel 5: Bivirkninger hos patienter behandlet med Caelyx pegylated liposomal**

Systemorganklasse	Hyppighed, alle grader	Bivirkning
-------------------	------------------------	------------

Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Sepsis
		Pneumoni
		Pneumocystis jirovecii pneumoni
		Cytomegalovirus-infektion, inklusive cytomegalovirus chorioretinitis
		Mycobacterium avium complex-infektion
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Urinvejsinfektion
		Infektion
		Infektion i øvre luftveje
		Oral candidiasis
		Follikulitis
		Pharyngitis
		Nasopharyngitis
	Ikke almindelig	Herpes simplex
		Svampeinfektion
	Sjælden	Opportunistisk infektion (inklusive <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i> ) <sup>a</sup>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke kendt	Akut myeloid leukæmi <sup>b</sup>
		Myelodysplastisk syndrom <sup>b</sup>
		Orale tumorer <sup>b</sup>
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni
		Neutropeni
		Lymfopeni
		Anæmi (inklusive hypokrom)
	Almindelig	Trombocytopeni
		Febril neutropeni
	Ikke almindelig	Pancytopeni
		Trombocytose
	Sjælden	Knoglemarvssvigt
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
		Anafylaktisk reaktion
	Sjælden	Anafylaktoid reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Appetitløshed
	Almindelig	Kakeksi
		Dehydrering
		Hypokaliæmi
		Hyponatriæmi
		Hypocalcæmi
	Ikke almindelig	Hyperkaliæmi
		Hypomagnesiæmi
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Forvirring
		Angst
		Depression
		Søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig	Perifer neuropati
		Perifer sensorisk neuropati

		Neuralgi
		Paræstesi
		Hypæstesi
		Dysgeusi
		Hovedpine
		Sløvhed
		Svimmelhed
	Ikke almindelig	Polyneuropati
		Kramper
		Synkope
		Dysæstesi
		Somnolens
Øjne	Almindelig	Konjunktivitis
	Ikke almindelig	Sløret syn
		Øget tåreflåd
	Sjælden	Retinitis
Hjerte <sup>a</sup>	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Palpitationer
		Hjertestop
		Hjerteinsufficiens
		Kongestiv hjerteinsufficiens
		Kardiomyopati
		Kardiotoksicitet
	Sjælden	Ventrikulær arytmi
		Højresidig grenblok
		Ledningsforstyrrelse
		Atrioventrikulært blok
		Cyanose
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
		Hypotension
		Rødme
	Ikke almindelig	Lungeemboli
		Nekrose på infusionsstedet (herunder bløddelsnekrose og hudnekrose)
		Flebitis
		Ortostatisk hypotension
	Sjælden	Tromboflebitis
		Venøs trombose
		Vasodilation
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
		Aktivitetsfremkaldt dyspnø
		Næseblod
		Hoste
	Ikke almindelig	Astma
		Trykken for brystet
	Sjælden	Sammensnøring i halsen
	Ikke kendt	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Stomatitis
		Kvalme
		Opkastning
		Diarré
		Obstipation
	Almindelig	Gastritis

		Stomatitis med blegner
		Mundsår
		Dyspepsi
		Dysfagi
		Øsofagitis
		Abdominal smerte
		Øvre abdominal smerte
		Oral smerte
		Mundtørhed
	Ikke almindelig	Flatulens
Hud og subkutane væv	Sjælden	Gingivitis
		Glossitis
		Sår på læberne
	Meget almindelig	Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom <sup>a</sup>
		Udslæt (inklusive erytematøst, makulopapuløst og papuløst)
		Alopeçi
	Almindelig	Hudeksfoliering
		Blister
		Tør hud
		Erytem
		Pruritus
		Hyperhidrose
		Hyperpigmentering af hud
	Ikke almindelig	Dermatitis
		Eksfoliativ dermatitis
		Acne
		Sår på huden
		Allergisk dermatitis
		Urticaria
		Misfarvning af huden
		Petekkier
		Pigmenteringsdefekt
		Negledefekt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse
		Erytem multiform
		Bulløs dermatitis
		Lichenoid keratose
	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom <sup>b</sup>
	Meget almindelig	Smerte i bevægeapparatet (inklusive smerte i bevægeapparatet i brystregionen, rygsmerte, smerte i ekstremitet)
		Muskelkrampe
		Myalgi
		Artralgi
	Almindelig	Knoglesmerter
		Muskulær svaghed
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Dysuri
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Smerter i brysterne
		Vaginal infektion
		Testikelerytem

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi
		Træthed
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion
		Smerter
		Brystsmerter
		Influenzalignende sygdom
		Kulderystelser
		Slimhindeinfektion
		Asteni
		Utilpashed
		Ødem
		Perifert ødem
	Ikke almindelig	Ekstravasation på administrationsstedet
		Reaktion på injektionsstedet
		Ansigtsodem
		Hypertermi
	Sjælden	Lidelser i mukøse membraner
Undersøgelser	Almindelig	Nedsat vægt
	Ikke almindelig	Nedsat ejektionsfraktion
	Sjælden	Unormal leverfunktionsprøve (inklusive forhøjet blodbilirubin, forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase)
		Forhøjet blodkreatinin
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Radiation recall-fænomen <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

<sup>b</sup> Bivirkning efter markedsføringen

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Palmoplantar erythrodysestesi*

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

#### *Opportunistiske infektioner*

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

#### *Kardiel toksicitet*

En øget forekomst af hjerteinsufficiens er forbundet med doxorubicin-behandling ved kumulative livstidsdoser > 450 mg/m<sup>2</sup> eller ved lavere doser hos patienter med kardielle risikofaktorer.

Endomyokardie-biopsier på ni ud af ti AIDS-KS patienter, som fik kumulative doser af Caelyx pegylated liposomal på mere end 460 mg/m<sup>2</sup>, viste ingen tegn på antracyklin-induceret kardiomyopati. Den anbefalede Caelyx pegylated liposomal-dosis til AIDS-KS patienter er 20 mg/m<sup>2</sup> hver anden til tredje uge. Den kumulative dosis, hvor kardiotoxicitet kunne give grund til betænkning hos disse AIDS-KS patienter (> 400 mg/m<sup>2</sup>) ville kræve mere end 20 serier Caelyx pegylated liposomal-behandling over en 40 - 60 ugers periode.

Derudover blev der foretaget endomyokardiebiopsier hos 8 patienter med massive tumorer med kumulative antracyklin-doser på 509 mg/m<sup>2</sup>– 1.680 mg/m<sup>2</sup>. Omfanget af kardiotoxiciteten efter Billingham-skalaen var grad 0 - 1,5. Disse scoringer er ensbetydende med ingen eller let kardiotoxicitet.

I den pivotale fase III undersøgelse over for doxorubicin opfyldte 58/509 (11,4 %) randomiserede patienter (10 behandlet med Caelyx pegylated liposomal i en dosis på 50 mg/m<sup>2</sup>/hver 4. uge mod 48 behandlet med doxorubicin i en dosis på 60 mg/m<sup>2</sup>/hver 3. uge) de protokoldefinerede kriterier for kardiell toksicitet under behandling og/eller opfølgning. Kardiell toksicitet blev defineret som et fald på 20 points eller mere fra *baseline*, hvis venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) i hvile forblev inden for normalområdet, eller et fald på 10 points eller mere, hvis LVEF blev unormal (lavere end den nedre grænse af normalområdet). Ingen af de 10 patienter på Caelyx pegylated liposomal, som havde kardiell toksicitet ifølge LVEF kriterierne, udviklede tegn og symptomer på hjerteinsufficiens. I modsætning hertil udviklede 10 af 48 doxorubicin patienter, som havde kardiell toksicitet ifølge LVEF kriterierne, også tegn og symptomer på hjerteinsufficiens.

Hos patienter med solide tumorer, omfattende en undergruppe af patienter med bryst- og ovariecancer, behandlet med en dosis på 50 mg/m<sup>2</sup>/cyklus med livstidskumulative antracyklindoser på op til 1.532 mg/m<sup>2</sup>, var hyppigheden af klinisk signifikante kardielle funktionsfejl lav. Af de 418 patienter behandlet med Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup>/cyklus, hvor *baseline*-målinger af LVEF og mindst én opfølgende måling blev vurderet med MUGA-scanning, havde 88 patienter en kumulativ antracyklindosis på > 400 mg/m<sup>2</sup>, et eksponeringsniveau forbundet med en forøget kardiovaskulær toksicitet med konventionel doxorubicin. Kun 13 af disse 88 patienter (15 %) havde mindst én klinisk signifikant forandring i deres LVEF, defineret som en LVEF-værdi mindre end 45 % eller et fald på mindst 20 points fra *baseline*. Desuden stoppede kun 1 patient (kumulativ antracyklin dosis på 944 mg/m<sup>2</sup>) forsøgsbehandlingen på grund af kliniske symptomer på hjerteinsufficiens.

#### Radiation recall-fænomen

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

Den primære analyse af kardiell toksicitet viste, at risikoen for udvikling af kardielle tilfælde som en funktion af den kumulative antracyklindosis var signifikant lavere med Caelyx pegylated liposomal end med doxorubicin (HR=3,16,  $p < 0,001$ ). Ved kumulative doser på over 450 mg/m<sup>2</sup> var der ingen kardielle hændelser med Caelyx pegylated liposomal.

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

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

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

I en randomiseret fase III open-label multicenter-undersøgelse med parallelgruppe, der blev udført hos 646 patienter, blev sikkerhed og effekt af kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal og bortezomib sammenlignet med bortezomib monoterapi hos patienter med myelomatose. Patienterne havde fået mindst 1 tidligere behandling, og der sås ingen sygdomsforværring, imens de fik antracyklin-baseret behandling. Der var en signifikant forbedring i det primære endepunkt, tid til progression (TTP), for patienter, der blev behandlet med kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal og bortezomib, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med bortezomib-monoterapi, indikeret ved en risikoreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %),  $p < 0,0001$ , baseret på 407 TTP tilfælde. Median-TTP var 6,9 måneder for patienterne, der fik bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 8,9 måneder for patienterne, der fik kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib. En protokol-defineret interimanalyse (baseret på 249 TTP tilfælde) udløste tidlig studieterminering for effekt. Denne interimanalyse viste en risikoreduktion i TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %),  $p < 0,0001$ . Median-TTP var 6,5 måneder for patienterne, der fik



bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 9,3 måneder for de patienter, der fik Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib-kombinationsbehandling. Disse resultater udgjorde den protokoldefinerede endelige analyse, selvom de ikke er mature. Den endelige analyse af total overlevelse (OS), der blev udført efter en median opfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Median-OS var 30,8 måneder (95 % CI: 25,2-36,5 måneder) for patienter i monoterapi med bortezomib, og 33,0 måneder (95 % CI: 28,9-37,1 måneder) for patienter i kombinationsbehandling med Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

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

### Populationsfarmakokinetik

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

### Brystcancerpatienter

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

#### Ovariecancerpatienter

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

#### AIDS-relateret KS-patienter

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

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

Parameter	Gennemsnit ± Standardafvigelse
	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23)
Maksimal plasmakonzentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (liter/time/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Fordelingsvolumen (liter/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·time)	590,00 ± 58,7
λ <sub>1</sub> halveringstid (timer)	5,2 ± 1,4
λ <sub>2</sub> halveringstid (timer)	55,0 ± 4,8

\*Målt ved afslutningen af en 30 minutters infusion

### **5.3 Non-klinske sikkerhedsdata**

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

#### Kardiotoksicitet

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

#### Dermal toksicitet

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

#### Anafylaktoid reaktion

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

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

### Lokal toksicitet

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

### Mutagenicitet og karcinogenicitet

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

### Reproduktionstoksicitet

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

### Nefrotoksicitet

En undersøgelse har vist, at Caelyx pegylated liposomal i en enkelt intravenøs dosis på mere end to gange den kliniske dosis bevirker nyretoksicitet hos aber. Nyretoksicitet er blevet set med selv lavere enkeltdoser af doxorubicinhydrochlorid hos rotter og kaniner. Da en vurdering af post-marketing sikkerhedsdatabasen for Caelyx pegylated liposomal hos patienter ikke har tydet på en signifikant tilbøjelighed til nefrotoksicitet ved Caelyx pegylated liposomal, vil disse fund hos aber måske ikke have relevans for vurdering af patientrisiko.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

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

### **6.2 Uforligeligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

20 måneder.

Efter fortynding:

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

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Anvend ikke præparatet ved tegn på bundfald eller anden partikeldannelse.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Caelyx pegylated liposomal-dispersion. Anvendelse af handsker er påkrævet. Såfremt Caelyx pegylated liposomal kommer i berøring med hud eller slimhinder, skal man straks vaske området omhyggeligt med vand og sæbe. Caelyx pegylated liposomal skal håndteres og bortskaffes i henhold til retningslinjerne for håndtering af andre lægemidler mod kræft i overensstemmelse med lokale krav.

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

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

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE /FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. juni 1996

Dato for seneste fornyelse: 19. maj 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN  
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETTERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 20 mg/10 ml - 1 hætteglas**  
**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 20 mg/10 ml - 10 hætteglas**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En ml Caelyx pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt, helhydrogeneret sojafosfatidylcholin, kolesterol, ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektion, saltsyre og natriumhydroxid.

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas  
10 hætteglas  
20 mg/10 ml

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

**Intravenøs anvendelse efter fortynding.**  
Læs indlægssedlen inden brug.

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

### **8. UDLØBSDATO**

EXP

## **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.**

## **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**Cytostatikum**

## **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Holland

## **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/96/011/001 (1 hætteglas)  
EU/1/96/011/002 (10 hætteglas)

## **13. BATCHNUMMER**

Lot

## **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

## **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

## **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 50 mg/25 ml - 1 hætteglas**  
**CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL KARTON 50 mg/25 ml - 10 hætteglas**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En ml Caelyx pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt, helhydrogeneret sojafosfatidylcholin, kolesterol, ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektion, saltsyre og natriumhydroxid.

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas  
10 hætteglas  
50 mg/25 ml

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

**Intravenøs anvendelse efter fortynding.**

Læs indlægssedlen inden brug.

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

### **8. UDLØBSDATO**

EXP

## **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.**

## **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**Cytostatikum**

## **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Holland

## **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/96/011/003 (1 hætteglas)  
EU/1/96/011/004 (10 hætteglas)

## **13. BATCHNUMMER**

Lot

## **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

## **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

## **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

## **MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

### **CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKET 20 mg/10 ml**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat, sterilt  
doxorubicinhydrochlorid

**i.v. efter fortynding.**

#### **2. ADMINISTRATIONSMETODE**

#### **3. UDLØBSDATO**

EXP

#### **4. BATCHNUMMER**

Lot

#### **5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

20 mg/10 ml

#### **6. ANDET**

## **MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

### **CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETIKET 50 mg/25 ml**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat, sterilt  
doxorubicinhydrochlorid

**i.v. efter fortynding.**

#### **2. ADMINISTRATIONSMETODE**

#### **3. UDLØBSDATO**

EXP

#### **4. BATCHNUMMER**

Lot

#### **5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

50 mg/25 ml

#### **6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

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

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Caelyx pegylated liposomal til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Caelyx pegylated liposomal
3. Sådan skal du bruge Caelyx pegylated liposomal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

Caelyx pegylated liposomal er et lægemiddel mod tumorer/svulster.

Caelyx pegylated liposomal anvendes til at behandle cancer i brystet hos patienter med risiko for hjerteproblemer. Caelyx pegylated liposomal anvendes også til at behandle cancer i æggestokkene. Det anvendes til at dræbe kræftcellerne, formindske størrelsen af tumoren, forsinke væksten af tumoren og forlænge din overlevelse.

Caelyx pegylated liposomal anvendes også i kombination med et andet lægemiddel, bortezomib, til behandling af myelomatose (en kræfttype, der kan forekomme i blodet) hos patienter, der har fået mindst 1 tidligere behandling.

Caelyx pegylated liposomal anvendes også til at give en forbedring af Kaposi sarkom blandt andet ved lindring, lettelse og endog formindskelse af canceren. Andre symptomer på Kaposi sarkom, såsom hævelse omkring tumor, kan også forbedres eller forsvinde.

Caelyx pegylated liposomal indeholder et lægemiddel, der kan påvirke kroppens celler på en sådan måde, at fortrinsvis kræftceller bliver dræbt. Doxorubicinhydrochlorid i Caelyx pegylated liposomal er indkapslet i fine dråber, der kaldes pegylerede liposomer, der hjælper med at bringe medicinen fra blodbanen til cancervævet i højere grad end til sundt, normalt væv.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Caelyx pegylated liposomal**

#### **Brug ikke Caelyx pegylated liposomal**

- hvis du er allergisk over for doxorubicinhydrochlorid, jordnødder eller soja eller et af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis noget af følgende passer på dig:

- hvis du er i nogen form for behandling af hjerte- eller leversygdom.
- hvis du har sukkersyge, idet Caelyx pegylated liposomal indeholder sukker hvilket kan nødvendiggøre en ændring af din sukkersygebehandling.
- hvis du har Kaposi sarkom, og du har fået fjernet din milt.
- hvis du bemærker sår, misfarvning eller andre gener i munden.

Tilfælde af interstitiel lungesygdom er observeret hos patienter, der får pegyleret liposomal doxorubicin, herunder tilfælde med dødelig udgang. Symptomerne på interstitiel lungesygdom er hoste og åndenød, sommetider med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet. Søg straks lægehjælp, hvis du oplever symptomer, som kan være tegn på interstitiel lungesygdom.

### **Børn og unge**

Caelyx pegylated liposomal må ikke anvendes til børn og unge, da det ikke vides, hvordan medicinen vil påvirke dem.

### **Brug af anden medicin sammen med Caelyx pegylated liposomal**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet

- hvis du bruger anden medicin eller for nylig har brugt anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.
- om enhver anden medicin mod kræft, du tager eller har taget, idet særlige hensyn skal tages ved behandlinger, som reducerer antallet af hvide blodlegemer, da det kan forårsage yderligere reduktion i antallet af hvide blodlegemer. Hvis du er i tvivl om, hvilke behandlinger du har fået, eller hvilke sygdomme du har haft, bør du tale med din læge.

### **Graviditet og amning**

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i Caelyx pegylated liposomal kan forårsage misdannelser, er det vigtigt at fortælle din læge, hvis du tror, du er gravid.

Kvinder skal undgå at blive gravide og skal anvende prævention, mens de tager Caelyx pegylated liposomal, samt i otte måneder efter afslutning af behandlingen med Caelyx pegylated liposomal.

Mænd skal anvende prævention, mens de tager Caelyx pegylated liposomal, samt i seks måneder efter afslutning af behandlingen med Caelyx pegylated liposomal, så deres partner ikke bliver gravid.

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i Caelyx pegylated liposomal kan være skadeligt for børn der ammes, skal kvinder ophøre med amning før start af behandling med Caelyx pegylated liposomal. Sundhedseksperter anbefaler, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af hiv.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller søvngig af behandling med Caelyx pegylated liposomal.

### **Caelyx pegylated liposomal indeholder sojaolie og natrium**

Caelyx pegylated liposomal indeholder sojaolie. Du må ikke bruge Caelyx pegylated liposomal, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

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

## **3. Sådan skal du bruge Caelyx pegylated liposomal**

Caelyx pegylated liposomal er en unik formulering. Det må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

### **Så meget Caelyx pegylated liposomal vil du få**

Hvis du behandles for brystcancer eller ovariecancer, vil Caelyx pegylated liposomal blive givet i en dosis på 50 mg per kvadratmeter af din legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Dosen gentages hver fjerde uge så længe sygdommen ikke tiltager og du tåler behandlingen.

Hvis du behandles for myelomatose og allerede har modtaget mindst 1 tidligere behandling, vil Caelyx pegylated liposomal blive givet i en dosis på 30 mg per kvadratmeter af din legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Caelyx pegylated liposomal gives straks efter bortezomibinfusionen som en 1-times intravenøs infusion på dag 4 i 3-ugers behandlingen. Dosis gentages så længe du reagerer tilfredsstillende og tolererer behandlingen.

Hvis du behandles for Kaposi sarkom, vil Caelyx pegylated liposomal blive givet i en dosis på 20 mg per kvadratmeter af din legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Dosis gentages hver 2. til 3. uge i 2 - 3 måneder og herefter så hyppigt, som det er nødvendigt for at opretholde en bedring i din tilstand.

### **Sådan vil du få Caelyx pegylated liposomal**

Caelyx pegylated liposomal vil blive givet af din læge direkte i en vene gennem et drop (som infusion). Afhængigt af dosis og indikation kan dette tage fra 30 minutter til over en time (dvs. 90 minutter).

### **Hvis du har fået for meget Caelyx pegylated liposomal**

Akut overdosering forværrer bivirkninger som sår i munden eller fald i antallet af hvide blodlegemer og blodplader i blodet. Behandling vil omfatte indgift af antibiotika, transfusioner med blodplader, anvendelse af faktorer som stimulerer produktionen af hvide blodlegemer og symptomatisk behandling af mundsår.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under infusion af Caelyx pegylated liposomal kan følgende reaktioner forekomme:

- alvorlig allergisk reaktion, som kan omfatte hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, synke- eller vejrtrækningsbesvær, kløende udslæt (nældefeber)
- betændte og forsnævrede luftveje i lungerne, som medfører hoste, hiven efter vejret og åndenød (astma)
- rødme, svedtendens, kulderystelser eller feber
- smerter eller ubehag i brystkassen
- rygsmerter
- højt eller lavt blodtryk
- hurtig hjerterytme
- anfald (kramper)

Injektionsvæsken kan lække fra venerne til vævet under huden. Hvis droppet svier eller gør ondt, mens du får en dosis Caelyx pegylated liposomal, skal du straks fortælle lægen herom.

Kontakt straks din læge, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- feber, træthed eller tegn på blå mærker eller blødning (meget almindeligt)
- rødme, hævelser, afskalning eller ømhed, primært på hænder eller fødder ("hånd-fod"-syndrom). Disse reaktioner er set meget almindeligt og er sommetider alvorlige. I alvorlige tilfælde kan disse reaktioner indvirke på visse daglige aktiviteter, og de kan vare i 4 uger eller længere før komplet helbredelse. Lægen kan ønske at udsætte påbegyndelsen og/eller reducere dosis af den næste behandling (se Strategier for at modvirke og behandle hånd-fod-syndrom nedenfor).

- sår i munden, kraftig diarré eller opkastning eller kvalme (meget almindeligt)
- infektioner (almindeligt), herunder lungebetændelse (pneumoni) eller infektioner, som kan påvirke synet
- åndenød (almindeligt)
- kraftige mavesmerter (almindeligt)
- udtalt svaghed (almindeligt)
- alvorlig allergisk reaktion, som kan omfatte hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, synke- eller vejrtrækningsbesvær, kløende udslæt (nældefeber) (ikke almindeligt)
- hjertestop (hjertet holder op med at slå), hjertesvigt, hvor hjertet ikke pumper nok blod rundt til resten af kroppen, som medfører åndenød og kan medføre hævede ben (ikke almindeligt)
- en blodprop, som vandrer til lungerne, hvilket medfører brystmerter og åndenød (ikke almindeligt)
- hævelse, varme eller ømhed i det bløde væv på dine ben, nogle gange med smerter, der bliver værre, når du står eller går (sjældent)
- alvorligt eller livstruende udslæt med blærer og afskalning af huden, især omkring mund, næse, øjne og kønsdele (Stevens-Johnsons syndrom) eller over det meste af kroppen (toksisk epidermal nekrolyse) (sjældent)

### **Andre bivirkninger**

Mellem infusioner kan følgende forekomme:

#### **Meget almindelige bivirkninger** (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket kan øge risikoen for infektioner. I sjældne tilfælde kan lavt antal hvide blodlegemer medføre alvorlig infektion. Anæmi (reduktion af røde blodlegemer) kan forårsage træthed, og fald i blodplader kan give øget risiko for blødninger. Det er pga. de mulige ændringer i dine blodtal, at du skal have taget regelmæssige blodprøver.
- appetitløshed
- forstoppelse
- hududslæt, herunder hudrødme, allergisk hududslæt, rødt eller hævet udslæt på huden
- hårtab
- smerter, herunder i muskler og brystmuskler, led, arme eller ben
- udtalt træthed

#### **Almindelige bivirkninger** (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- infektioner, herunder alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis), lungebetændelse, helvedesild (infektion med herpes zoster-virus), en type bakterieinfektion (infektion med mycobacterium avium complex), urinvejsinfektion, svampeinfektioner (herunder trøske), infektion i hårrødderne, halsbetændelse eller irritation i svælget, infektion i næsen, bihulerne eller svælget (forkølelse)
- et lavt antal af en type hvide blodlegemer (neutrofiler) ledsaget af feber
- kraftigt vægt- og muskeltab, ikke nok vand i kroppen (dehydrering), lavt indhold af kalium, natrium eller calcium i blodet
- forvirring, angst, depression, søvnbesvær
- nerveskade, som kan medføre prikken, følelsesløshed, smerter eller manglende smertesans, nervesmerter, en usædvanlig fornemmelse i huden (såsom en prikkende eller kriblende fornemmelse), nedsat følesans eller følsomhed, især i huden
- ændret smagssans, hovedpine, udtalt søvnighed med mangel på energi, svimmelhed
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- hurtig hjerterytme
- højt eller lavt blodtryk, rødme
- åndenød, som kan udløses af fysisk aktivitet, næseblod, hoste
- betændelse i slimhinden i maven eller spiserøret, sår i munden, dårlig fordøjelse, synkebesvær, smerter i munden, mundtørhed
- hudproblemer, herunder skællende eller tør hud, hudrødme, blærer eller sår på huden, kløe, mørke områder på huden
- overdreven svedtendens
- muskelkramper eller -smerter

- smerter, herunder i muskler, knogler eller ryggen
- smertefuld vandladning
- allergisk reaktion overfor infusion af lægemidlet, influenzalignende sygdom, kulderystelser, betændelse i slimhinderne i hulrum og passager i kroppen såsom næsen, munden eller lufttrøret, svaghedsfølelse, generel utilpashed, hævelser, der skyldes ophobning af væske i kroppen, hævede hænder, ankler eller fødder
- vægttab

Når Caelyx pegyleret liposomal anvendes alene, forekommer nogle af disse effekter i mindre grad, og nogle er overhovedet ikke forekommet.

#### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- forkølelsessår eller herpes på kønsdelene (infektion med herpes simplex-virus), svampeinfektion
- et lavt antal af alle typer blodlegemer, forhøjet antal blodplader (som hjælper blodet med at størkne)
- allergisk reaktion
- højt indhold af kalium i blodet, lavt indhold af magnesium i blodet
- nerveskade, som påvirker mere end ét område af kroppen
- anfald (kramper), besvimelse
- ubehagelig eller smertefuld fornemmelse, især ved berøring, søvnighed
- sløret syn, rindende øjne
- hurtig eller ujævn hjerterytme (palpitationer), sygdom i hjertemusklen, hjerteskatte
- vævsskade (nekrose), der hvor injektionen gives, betændte vener, som medfører hævelser og smerter, svimmelhed, når man sætter sig op eller rejser sig
- trykken for brystet
- luft i tarmen, betændelse i gummerne (gingivitis)
- hudproblemer eller -udslæt, herunder skællende eller afskalning af huden, allergisk hududslæt, sår eller nældefeber på huden, misfarvning af huden, ændring i hudens naturlige farve (pigmentering), små røde eller lilla pletter, der skyldes blødninger under huden, negleproblemer, bumser (acne)
- muskelsvaghed
- brystmerter
- irritation eller smerter, der hvor injektionen gives
- hævelser i ansigtet, høj legemstemperatur
- symptomer (som f.eks. betændelse, rødme eller smerter), der vender tilbage på et sted på kroppen, som tidligere er blevet behandlet med stråleterapi, eller som tidligere er blevet beskadiget ved injektion af kemoterapi i en vene

#### **Sjældne bivirkninger** (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)

- infektion, som forekommer hos patienter med svækket immunforsvar
- lavt antal blodlegemer dannet i knoglemarven
- betændelse i nethinden, hvilket kan medføre synsændringer eller blindhed
- unormal hjerterytme, unormale kurver på et EKG (elektrokardiogram), eventuelt med langsom hjerterytme, problem med hjertet, som påvirker hjerteslag og -rytme, blåfarvning af huden og slimhinderne, som skyldes lavt iltindhold i blodet
- udvidelse af blodkar
- sammensnøring i halsen
- øm og hævet tunge, sår på spidsen
- hududslæt med væskefyldte blærer
- infektion i skeden, rødme af pungen
- problemer med slimhinderne i kroppens hulrum og passager, som f.eks. næsen, munden eller lufttrøret
- unormale resultater af leverblodprøver, forhøjet indhold af kreatinin i blodet

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- blodkræft, som udvikler sig hurtigt og påvirker blodlegemerne (akut myeloid leukæmi), knoglemarvssygdom, som påvirker blodlegemerne (myelodysplastisk syndrom), kræft i mundhulen eller læberne
- hoste og åndenød, muligvis ledsaget af feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet (interstitiel lungesygdom)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

### Strategier for at modvirke og behandle hånd-fod-syndromet:

- sæt hænder og/eller fødder i blød i koldt vandbad, når det er muligt (f.eks. mens du ser fjernsyn, læser eller hører radio).
- hold hænder og fødder frie (ingen handsker, strømper o.s.v.).
- ophold dig på kølige steder.
- tag kølige bade i varmt vejr.
- undgå kraftig motion, som kan medføre fodskader (f.eks. jogging).
- undgå at udsætte huden for meget varmt vand (f.eks. i jacuzzi, sauna).
- undgå tætsiddende fodtøj og højhælede sko.

Pyridoxin (vitamin B6):

- vitamin B6 kan fås uden recept.
- tag 50-150 mg dagligt, så snart der er tegn på rødme eller prikken.

## 5. Opbevaring

Opbevar Caelyx pegylated liposomal utilgængeligt for børn.

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

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist til 24 timer ved 2°C - 8°C.

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

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten eller pakningen efter Exp.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker tegn på bundfældning eller anden partikeldannelse.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Caelyx pegylated liposomal indeholder:

- Aktivt stof: doxorubicinhydrochlorid. En ml Caelyx pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid i en pegyleret liposomal formulering.
- Øvrige indholdsstoffer:  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-sn-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl)- $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-40 natriumsalt (MPEG-DSPE), helhydrogeneret sojafosfatidylcholin

(HSPC), kolesterol, ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektion, saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH). Se afsnit 2.

Caelyx pegylated liposomal koncentrat til infusionsvæske, opløsning: hætteglas indeholdende 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Caelyx pegylated liposomal er steril, gennemsigtig og rød. Caelyx pegylated liposomal kan fås som hætteglas i en enkeltpakning eller pakninger med ti hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Holland

### **Fremstiller**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Caelyx pegylated liposomal, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Lietuva**

UAB „Baxter Lithuania“  
Tel: +37052527100

#### **България**

Baxter Holding B.V.  
Тел.: +31 (0)30 2488 911

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL/BVBA  
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00  
braine\_reception@baxter.com

#### **Česká republika**

BAXTER CZECH spol. s r.o.  
Tel: +420 225 774 111

#### **Magyarország**

Baxter Hungary Kft.  
Tel: +36 1 202 1980

#### **Danmark**

Baxter A/S  
Tlf: +45 4816 6400

#### **Malta**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

#### **Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 31701-0  
info\_de@baxter.com

#### **Nederland**

Baxter B.V.  
Tel: +31 (0)30 2488 911  
utrecht\_reception@baxter.com

**Eesti**

OÜ Baxter Estonia  
Tel: +372 651 5120

**Ελλάδα**

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.,  
Τηλ: +30 210 28 80 000

**España**

Baxter S.L.  
Tel: +34 91 678 93 00

**France**

Baxter SAS  
Tél: +33 1 34 61 50 50

**Hrvatska**

Baxter Healthcare d.o.o.  
Tel: +385 1 6610314

**Ireland**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Ísland**

Baxter Medical AB  
Sími: +46 8 632 64 00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Tel: +390632491233

**Κύπρος**

Baxter Holding B.V.  
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

**Latvija**

Baxter Latvia SIA  
Tel: +371 677 84784

**Norge**

Baxter AS  
Tlf: +47 22 58 48 00

**Österreich**

Baxter Healthcare GmbH  
Tel: +43 1 71120 0  
austria\_office\_healthcare@baxter.com

**Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 488 37 77

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 925 25 00

**România**

BAXTER HEALTHCARE SRL  
Tel: +40 372 302 053

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Tel: +386 1 420 16 80

**Slovenská republika**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 10 11 50

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Tel: +46 (0)8 632 64 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Baxter Holding B.V.  
Tel: +44 (0)1635 206345

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Caelyx pegylated liposomal på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale (se pkt. 3):

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Caelyx pegylated liposomal-dispersion. Anvendelse af handsker er påkrævet. Såfremt Caelyx pegylated liposomal kommer i berøring med hud eller slimhinder, skal man straks vaske området omhyggeligt med vand og sæbe. Caelyx pegylated liposomal skal håndteres og bortskaffes i henhold til retningslinjerne for håndtering af andre lægemidler mod kræft.

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

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

I undersøgelsesprogrammet for brystcancer var ændring i infusionen tilladt for de patienter, som oplevede en infusionsreaktion som følger: 5 % af den totale dosis blev infunderet langsomt i løbet af de første 15 minutter. Hvis dette blev tålt uden reaktion, blev infusionshastigheden fordoblet i de følgende 15 minutter. Hvis dette blev tålt, blev infusionen afsluttet i løbet af den næste time med en total infusionstid på 90 minutter.

Hvis patienten oplever tidlige symptomer eller tegn på infusionsreaktion, seponer da øjeblikkeligt infusionen, giv passende præmedicinering (antihistamin og/eller korttidsvirkende kortikosteroid) og start igen med en langsommere hastighed.

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

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

#### **BILAG IV**

#### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for doxorubicin er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Set i lyset af de tilgængelige data om interstitiel lungesygdom fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde et tæt tidsmæssigt forhold, anser PRAC en årsagssammenhæng mellem pegyleret liposomal doxorubicin og interstitiel lungesygdom som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder pegyleret liposomal doxorubicin skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for doxorubicin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder doxorubicin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.