

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAELYX® 2 mg/ml konsantre infüzyon çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 20 mg pegile lipozomal 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, bir lipozom formülasyonudur. 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

Konsantre infüzyon çözeltisi

Süspansiyon steril, yarı saydam ve kırmızıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Platin esaslı kemoterapi rejimlerinden cevap alınamayan kadınlarda, ilerlemiş over kanseri tedavisinde endikedir.

AIDS'e bağlı Kaposi Sarkomunda (KS) düşük CD4 sayımı (<200 CD4 lenfosit/mm³) ve yaygın mukokütanöz veya viseral tutulumu olan hastalarda da endikedir. Sistemik kemoterapide ilk ilaç olarak veya vinka alkaloidi, bleomisin ve standart doksorubisinden (veya diğer antrasiklinlerden) en az ikisini içeren bir kombinasyon ile tedavi edilmesine

rağmen hastalığı ilerlemiş veya ilaçları tolere edememiş AIDS-KS hastalarında ikinci tercih olarak kullanılır.

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.

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

< 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.

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-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.

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

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 Toksikite Kriterleri (NCI-CTC) temel alınarak yapılmıştır.

PPE ve stomatit için hazırlanan tablolarda (Tablo 1 ve Tablo 2), 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 over kanserli hastaların tedavisinde yapılan klinik araştırmalarda izlenen doz modifikasyon şemaları verilmektedir. AIDS-KS hastalarına ait doz modifikasyonu 4.8 İstenmeyen Etkiler bölümünde verilmiştir.

Toksosite 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 büller 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 büller, 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) – 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 - <1000	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.

Uygulama şekli:

CAELYX'i bolus enjeksiyon veya seyreltilmemiş solüsyon 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.

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 bilirubinde 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 sikluslarda 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 deneyimi 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 risk: 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. Sol ventrikül fonksiyon değerlendirmesi hayat boyu 450 mg/ m² doksorubisine eşdeğer, kümülatif antrasiklin dozunu aşan her ilave CAELYX kullanımından önce yapılmalıdır.

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 kuşkulandığı 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/m² kümülatif antrasiklin dozundan daha düşük dozda da oluşabilir.

Over kanseri için önerilen 50 mg/m² doz rejiminde kardiyak güvenilirlik profili, AIDS-KS hastalarına uygulanan 20 mg/m² doz rejimininkinden farklı değildir (istenmeyen etkilere bakınız).

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/m² dozla tedavi gören over kanserli hastalarda miyelosupresyon 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. Over kanserli hastalardaki bulguların aksine AIDS-KS'li hastalarda miyelosupresyon, dozu sınırlayan bir faktör gibi görünmektedir (istenmeyen etkilere bakınız). 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/m²'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 astma, 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 anaflaktoid-benzeri reaksiyonlar olarak tanımlanan ciddi ve bazen hayatı tehdit edici nitelikte infüzyon reaksiyonları oluşabilir. Çok nadir olarak, infüzyon reaksiyonları ile ilişkili konvülsiyonlar da gözlenmiştir. (Bölüm 4.8'e bakınız). İnfüzyonun geçici olarak durdurulması, tedaviye gerek kalmaksızın semptomların düzelmesini sağlar. Fakat bu semptomları tedavi etmede kullanılan ilaçlar (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 (Bölüm 4.2'ye bakınız).

Diyabet hastaları: CAELYX'in her flakonunun şeker (sukroz) içerdiği ve intravenöz infüzyonununun %5 (50 mg/ml) dekstroz içinde verildiği dikkatten kaçmamalıdır. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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”.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

CAELYX ile jinekolojik maligniteli hastalarda konvansiyonel kemoterapi ajanlarıyla faz II 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 siklofosamid 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 siklofosamid'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/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar veya eşleri CAELYX kullanırken ve CAELYX tedavisinin kesilmesini takiben altı ay içinde, etkin korunma yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

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

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 (Bölüm 5.3'e bakınız).

4.7. Araç ve makina 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 kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Over kanserli hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda (her 4 haftada bir 50 mg/m²) en sık görülen yan etki palmar-plantar eritrodisestezi (PPE). PPE'nin görülme sıklığı %44.0-%46.1'dir. Bu etkiler genelde hafif olmakla birlikte, % 17.0-% 19.5 oranında ciddi (III. Derece) vakalar rapor edilmiştir. Hayatı tehdit edici (IV. Derece) vakaların insidansı <%1'dir. PPE nadir olarak tedavinin durdurulmasına yol açmıştır (%3.7-%7.0). PPE ağırlı, maküler eritemli deri erüpsiyonları ile karakterizedir. Bu yan etki genellikle tedavinin ikinci veya üçüncü siklusundan sonra gözlenir. Genellikle 1-2 haftada iyileşme görülür fakat bazı durumlarda tamamen iyileşme için 4 hafta ya da daha uzun süre gerekebilir. PPE profilaksisi ve tedavisinde günde 50-150 mg piridoksin ve kortikosteroidler kullanılmıştır fakat bu tedavi şekli faz III çalışmaları incelenmemiştir. PPE'yi önlemek ve tedavi etmek için yapılabilecek diğer şeyler şöyle sıralanabilir: el ve ayaklara soğuk su uygulamak (soğuk suya batırma, banyo veya yüzme), aşırı ısı/sıcak sudan koruma ve sıkı çorap, eldiven, ayakkabı giyilmesinden kaçınılması suretiyle el ve ayakları serbest bırakmak. PPE gelişmesi, doz miktarı ve aralıkları ile ilişkili görünmektedir ve doz aralığı 1-2 hafta uzatılarak veya doz düşürülerek azaltılabilir (Bölüm 4.2'ye bakınız). Buna karşılık, bu reaksiyon bazı hastalarda şiddetli ve zayıf düşürücü olabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Over kanseri popülasyonunda diğer sıklıkla görülen yan etkiler, stomatit/mukozit ve bulantı; AIDS-KS hastalarında (her 2 haftada bir 20 mg/m²) miyelosupresyondur (çoğunlukla lökopeni şeklinde).

Over kanserli hastalar: Klinik çalışmalarda over kanserli 512 hasta (876 solid tümör hastasının bir alt grubu) 50 mg/m² CAELYX ile tedavi edilmiştir (CAELYX ile tedavi edilen hastaların %5'inden fazlasında görülen yan etkiler için Tablo 4'e bakınız).

Advers reaksiyonların özeti

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan, $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$; seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 4: Over Kanseri Klinik Araştırmalarında Bildirilen Tedaviye Bağlı İstenmeyen Etkiler (50 mg/m², 4 haftada bir) (CAELYX tedavisindeki hastalar) Şiddet Derecesi, MedDRA Sistem Organ Sınıfı ve CIOMS III sıklık kategorilerine göre				
Sistem organ sınıflarına göre	Sıklık Derecesi	Over Kanseri Tüm Şiddet Dereceleri n=512 ($\geq 5\%$)	Over Kanseri Derece III/IV n=512 ($\geq 5\%$)	Over Kanseri n=512 (%1-%5)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Farenjit		Enfeksiyon, oral monilyazis, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonu
	Yaygın olmayan		Farenjit	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Lökopeni, anemi, nötropeni, trombositopeni	Nötropeni	Hipokromik anemi
	Yaygın		Lökopeni, anemi, trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın			Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın Yaygın Yaygın olmayan	Anoreksi	Anoreksi	Dehidratasyon, kaşeksi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın			Anksiyete, depresyon, uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Parestezi, somnolans	Parestezi, somnolans	Baş ağrısı, baş dönmesi, nöropati, hipertoni
Göz hastalıkları	Yaygın			konjonktivit
Kardiyak hastalıklar	Yaygın			Kardiyovasküler bozukluk
Vasküler hastalıklar	Yaygın			Vazodilatasyon
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın			Dispne, öksürük artışı

Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın Yaygın Yaygın olmayan	Konstipasyon, diyare, bulantı, stomatit, kusma Abdominal ağrı, dispepsi, ağızda ülser oluşumu	Bulantı, stomatit, kusma, abdominal ağrı, diyare Konstipasyon, dispepsi, ağızda ülser oluşumu	Ağızda ülser oluşumu, özofajit, bulantı ve kusma, gastrit, disfaji, ağız kuruluğu, bağırsaklarda aşırı gaz, diş eti iltihabı, tat almada bozukluk
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın Yaygın	PPE*, alopesi, döküntü Deride kuruma, deride renk değişikliği	PPE* Alopesi, döküntü	Vesikülobüllöz döküntü, kaşıntı, exfoliyatif dermatit, deri bozukluğu, makülopapüler döküntü, terleme, akne, deride ülserler
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın			Sırt ağrısı, miyalji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın			Dizüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın			Vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Asteni, muköz membran bozuklukları		
	Yaygın	Ateş, ağrı	Asteni, muköz membran bozuklukları, ağrı	Ürperme/titremler, göğüs ağrısı, kırıklık hissi, periferik ödem
	Yaygın olmayan		Ateş	
Araştırmalar	Yaygın			Kilo kaybı

* palmar-plantar eritrodisestezi

Miyelosupresyon çoğunlukla hafif ve orta derecede ve kontrol edilebilir. Lökopeniye bağlı sepsis seyrek olarak gözlenmiştir (<%1). Büyüme faktörü desteğine nadir olarak (<%5) ve transfüzyon desteğine hastaların yaklaşık % 15'inde ihtiyaç duyulmuştur (Pozoloji ve kullanım yöntemi'ne bakınız).

Over kanserli 410 hastadan oluşan alt grupta, CAELYX ile sürdürülen klinik araştırmalarda ortaya çıkan klinik olarak anlamlı laboratuvar anormallikleri, total bilirubinde (genellikle karaciğer metastazı olan hastalarda) (%5) ve serum kreatinin düzeyinde (%5) artışları içermiştir. AST'de yükselmeler daha az sıklıkta bildirilmiştir (<%1).

Solid tümör hastaları: Esas olarak solid tümörlü 929 hastadan oluşan daha geniş bir grupta hastalar her 4 haftada bir 50 mg/m² dozunda CAELYX ile tedavi edilmiş ve güvenlik profili ile advers etki insidansı, pivotal over kanseri çalışmalarının sonuçlarıyla karşılaştırılabilir bulunmuştur.

AIDS-KS hastaları: 20 mg/m² dozunda CAELYX ile tedavi edilen AIDS-KS hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda, CAELYX'e bağlı olduğu düşünülen, en sık görülen yan etkinin, hastaların yaklaşık yarısında gözlenen miyelosupresyon olduğu görülmüştür.

Lökopeni, bu popülasyonda CAELYX ile en sık karşılaşılan istenmeyen etkidir; nötropeni, anemi ve trombositopeni gözlenmiştir. Bu etkiler, tedavinin erken dönemlerinde ortaya

çıkabilir. Hematolojik toksisite doz azaltılmasını, tedavinin askıya alınmasını ya da geciktirilmesini gerektirebilir. Hastalarda mutlak nötrofil sayımı $<1,000/\text{mm}^3$ ve/veya trombosit sayımı $<50,000/\text{mm}^3$ olduğunda, CAELYX tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır. Daha sonraki sikluslarda mutlak nötrofil sayımı $<1,000/\text{mm}^3$ düştüğünde, kan sayımını desteklemek amacıyla eş zamanlı tedavi olarak G-CSF (ya da GM-CSF) verilebilir. Over kanseri hastalarında hematolojik toksisite, AIDS-KS hastalarındakinden daha az şiddetlidir (yukarıdaki over kanseri hastaları bölümüne bakınız).

CAELYX klinik çalışmalarında respiratuar yan etkiler sıklıkla ortaya çıkmıştır; bu reaksiyonlar AIDS popülasyonundaki fırsatçı infeksiyonlara bağlı olabilir. AIDS-KS hastalarında CAELYX uygulamasından sonra fırsatçı infeksiyonlar gözlenir; bu reaksiyonlar, HIV'e bağlı immün yetmezliği olan hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Klinik çalışmalarda en sık gözlenen fırsatçı infeksiyonlar, kandidiyazis, sitomegalovirus, herpes simpleks, *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve *mycobacterium avium* kompleksi olmuştur.

AIDS-KS hastalarında gözlenen istenmeyen etkiler, CIOMS III sıklık kategorilerine göre aşağıdaki gibidir; Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Oral moniliyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Nötropeni, anemi, lökopeni

Yaygın: Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi

Göz hastalıkları:

Yaygın: Retinit

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Vazodilatasyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare, stomatit, kusma, ağızda ülserasyon, abdominal ağrı, glossit, konstipasyon, bulantı ve kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın: Alopesi, döküntü

Yaygın olmayan: Palmar-plantar eritrodisestezi (PPE)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Asteni, ateş, infüzyona bağlı akut reaksiyonlar

Araştırmalar:

Yaygın: Kilo kaybı

Daha az sıklıkla (<%5) gözlenen diğer istenmeyen etkiler, anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarından oluşmaktadır. Pazarlama sonrası dönemde bu popülasyonda ender olarak büllöz erüpsiyonlar bildirilmiştir.

Sık olarak (\geq %5) ortaya çıkan klinik yönden önemli laboratuvar anormallikleri, alkali fosfataz, AST ve bilirubin artışlarını içermekteydi ve bunların CAELYX'e değil ama altta yatan hastalığa bağlı oldukları düşünülmüştür. Hemogloblin ve trombosit sayımında azalma daha az sıklıkla (<%5) bildirilmiştir. Lökopeniye bağlı sepsis ender olarak (<%1) gözlenmiştir. Bu anormalliklerin bazıları CAELYX'e değil ama altta yatan HIV enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmiş olabilir.

Tüm hastalar: Solid tümörlü 929 hastadan 100'ünde (%10.8) aşağıdaki şekilde tanımlanan infüzyona bağlı reaksiyon görülmüştür: alerjik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, astma, yüzde ödem, hipotansiyon, vazodilatasyon, ürtiker, sırt ağrısı, göğüste ağrı, titreme, ateş, hipertansiyon, taşikardi, dispepsi, bulantı, sersemlik, dispne, farenjit, döküntü, kaşıntı, terleme, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve ilaç etkileşimleri. Tedaviyi sonlandırma oranı %2'dir. AIDS-KS hastalarında infüzyona bağlı reaksiyonlar, yüzde kızarma, nefes darlığı, yüzde ödem, başağrısı, titremeler, sırt ağrısı, göğüste ve boğazda sıkışma hissi ve/veya hipotansiyon şeklinde olup, %5 ile %10 arasında görülmüştür. Çok nadir olarak, infüzyon reaksiyonları ile ilişkili konvülsiyonlar gözlenmiştir. Hastaların tamamında, bu reaksiyonlar esas olarak ilk infüzyon boyunca oluşmuştur. İnfüzyonun geçici olarak durdurulması, bu semptomların genellikle daha ileri tedavi uygulanmaksızın geçmesini sağlamaktadır. Hemen hemen bütün hastalarda, CAELYX tedavisine, bütün semptomlar tekrarlamaksızın kaybolduğunda, yeniden devam edilebilir. İnfüzyon reaksiyonları, ilk tedavi siklusundan sonra ender olarak yeniden ortaya çıkmaktadır (Bölüm 4.2'ye bakınız).

CAELYX ile tedavi edilen hastalarda, anemi, trombositopeni, lökopeni ve nadiren febril nötropeni ile birlikte giden miyelosupresyon bildirilmiştir.

Stomatit, sürekli konvansiyonel doksorubisin hidroklorür infüzyonu alan hastalarda rapor edilmiş ve CAELYX alan hastalarda sıklıkla bildirilmiştir. Tedaviyi tamamlayan hastalarda önemli bir etki görülmemiş ve stomatit hastanın yemek yeme yeteneğini etkilemedikçe doz ayarlaması genellikle gerekli olmamıştır. Bu durumda doz aralığı 1-2 hafta uzatılabilir veya doz azaltılabilir (Bölüm 4.2'ye bakınız).

Konjestif kalp yetmezliğinin insidansında artış, hayat boyu >450 mg/m² kümülatif dozlarda doksorubisin tedavisiyle ya da kardiyak risk faktörü taşıyan hastalarda daha düşük dozlarda tedaviyle ilişkili bulunmuştur. CAELYX'in 460 mg/m²'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/m²'dir. AIDS-KS hastaları için kalp toksisitesinin dikkate alınmasını gerektiren düzeye geldiği kümülatif doz (>400 mg/m²) 40-60 haftalık bir dönem içinde 20'den fazla seans gerektirebilir.

Kümülatif antrasiklin dozları CAELYX 509 mg/m² - 1680 mg/m² olan 8 solid tümör hastasından endomiyokardiyal biyopsi alınmıştır. Billingham kardiyotoksisite puanı, 0-1.5 derece bulunmuştur. Bu derecelendirme puanı, kardiyotoksisite olmaması ile hafif kardiyak toksisiteye karşılık gelmektedir.

CAELYX ve doksorubisinin çalışıldığı pivotal faz III çalışmasında 509 hastadan 58'inde (%11.4) (her 4 haftada bir 50 mg/m² CAELYX kullanan 10 hastaya karşılık her 3 haftada bir 60 mg/m² 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 kardiyak toksisitesi olan 48 hastadan 10'unda konjestif kalp yetmezliği belirti ve semptomları görülmüştür.

Over kanserli hastaların bir alt-grubunu da içine alan, hayat boyu 1532 mg/m² kümülatif antrasiklin dozlarına kadar 50 mg/m²/siklus dozunda tedavi görmüş olan solid tümör hastalarında, klinik olarak anlamlı kardiyak disfonksiyon oranı düşüktür. 50 mg/m²/siklus CAELYX ile tedavi edilen 418 hastada, başlangıç döneminde ve daha sonra izlemede 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/m²'nin üzerindeydi; bu düzeydeki bir ilaç-teması değeri, konvansiyonel doksorubisin formülasyonunda, kardiyovasküler toksisite riskinde artış ile birlikte. 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/m² kümülatif doz almış olan), konjestif kalp yetmezliğinin klinik semptomları nedeniyle, tedavi sonlandırılmıştır.

Diğer DNA hasarı oluşturan antineoplastik ajanlarda olduğu gibi, doksorubisin ile kombinasyon tedavisi gören hastalarda sekonder akut miyeloid lösemiler ve miyelodisplaziler

bildirilmiştir. Bu nedenle doksorubisin ile tedavi edilen her hasta hematolojik açıdan kontrol edilmelidir.

Ekstravazasyonu takiben lokal nekroz çok nadir görüldüğü halde, CAELYX bir irritan olarak kabul edilmelidir. Hayvan çalışmaları, lipozom formülasyonu şeklindeki doksorubisin hidroklorür verilmesinin, ekstravazasyonun yol açtığı hasar potansiyelini azalttığına işaret etmektedir. Herhangi bir ekstravazasyon belirtisi veya semptomu ortaya çıkarsa (örneğin sızı, eritem), infüzyon derhal kesilmelidir ve başka bir venden tekrar başlanmalıdır. Ekstravazasyon bölgesi üzerine yaklaşık 30 dakika boyunca buz uygulanması, lokal reaksiyonu hafifletmede yardımcı olabilir. CAELYX intramüsküler veya subkutan yolla verilmemelidir.

Radyoterapi nedeniyle deri reaksiyonları meydana gelmiş hastalarda reaksiyonun tekrarlaması, CAELYX kullanımında seyrek olarak meydana gelmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

CAELYX ile pazarlama sonrası deneyim sırasında tanımlanan advers ilaç reaksiyonları aşağıda verilmektedir:

Kist ve polipler de dahil olmak üzere, iyi huylu, kötü huylu ve spesifiye edilmemiş neoplazmalar:

Çok seyrek: Sekonder oral neoplazmalar¹

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Venöz tromboembolizm (tromboflebit, venöz tromboz ve pulmoner embolizm dahil)

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

¹ CAELYX'e uzun süre maruz kalan (bir yıldan fazla) ya da 720 mg/m²'den daha yüksek bir kümülatif CAELYX dozu almakta olan hastalarda sekonder oral kanser olguları bildirilmiştir (Bölüm 4.4'e bakınız).

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 güvenilirlik

İlk basamakta platin bazlı kemoterapinin başarısız olduğu epitelyal over kanseri olan hastalarda, CAELYX ile topotekanın karşılaştırıldığı faz III karşılaştırma çalışması 474 hasta ile tamamlanmıştır. CAELYX ile tedavi edilen hastalarda topotekan ile tedavi edilen hastalara göre, 1.216 tehlike oranı (TO) (% 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 (TO) 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 (TO) 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.

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 dolaşımında 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 dolaşımında 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 bulunduğuna 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 10mg/m²-20mg/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

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 5: CAELYX ile tedavi edilmiş AIDS-KS hastalarında Farmakokinetik Parametreler	
	Ortalama ± Standart Hata
Parametre	20 mg/m ² (n=23)
Maksimum Plazma Konsantrasyonları* (mikrogram/ml)	8.34 ± 0.49
Plazma Klerensi (L/saat/m ²)	0.041 ± 0.004
Dağılım Hacmi (L/m ²)	2.72 ± 0.120
EAA (µg/ml.saat)	590.00 ± 58.7
λ ₁ yarılanma ömrü (saat)	5.2 ± 1.4
λ ₂ yarılanma ömrü (saat)	55.0 ± 4.8

*30 dakikalık bir infüzyon sonunda ölçülmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 (Bölüm 4.8'e bakınız).

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.

Reproduktif toksisite: CAELYX farelerde, 36 mg/kg'lık tek dozdan sonra, over ve testislerde hafif ile orta derecede atrofiye yol açmıştır. Sıçanlarda 0.25 mg/kg/gün tekrarlı dozlardan sonra testis ağırlığında azalma ve hipospermi bulunmuştur. Köpeklerde ise 1 mg/kg/gün tekrarlı dozlardan sonra, semifer tübüllerde yaygın dejenerasyon ve spermatogenezde belirgin bir azalma gözlenmiştir (4.6'ya bakınız).

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

Amonyum Sülfat

Sukroz

Histidin

Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf mr

Açılmamış şişelerinin 20 aylık raf ömrü vardır ve 2°C - 8°C arasında saklanmalıdır.

%5 Dekstroz intravenöz infüzyon zltisi ile seyreltikten 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 şişeler 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 2mg/ml Doksorubisin Hidroklorür içeren; infüzyonluk konsantre zltidir. Her karton kutuda 10 ml'lik bir şişe 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 çözeltisini hazırlar 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 dekstroz 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

Johnson and Johnson Sıhhi Malz. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık – Beykoz / İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

131/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ