

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ (KÜB)

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAELYX® 2 mg/ml Konsantre infüzyon çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF KOMPOZİSYONU

Her flakon 20 mg pegile lipozomal doksorubisin hidroklorür, 31.9 mg N-(karbamoil-metoksipolietilen glikol 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glisero-3-fosfoetanolamin sodyum tuzu (MPEG-DSPE), 95.8 mg tam doyurulmuş soya fosfatidilkolin (HSPC), 31.9 mg kolesterol, 20 mg amonyum sülfat, 940 mg şeker, 15.5 mg histidin, enjeksiyonluk su, hidroklorik asit ve sodyum hidroksit içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonu

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 konvansiyonel 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 kullanım şekli

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 hiçbir 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 toksisite önlenemeyeceği 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) dekstrozun sulu çözeltisi ile seyreltilmiş CAELYX, 30 dakikalık intravenöz infüzyonla verilir.

Tüm hastalar: Hastalarda erken infüzyon reaksiyonu semptomu ve belirtileri gözlenirse (Özel uyarılar ve özel kullanım önlemleri, İstenmeyen etkiler'e bakınız) infüzyon hemen durdurularak uygun tedavi ajanları (antihistamin ve/veya kısa etkili kortikosteroidler) verilmeli ve infüzyona daha yavaş olarak yeniden başlanmalıdır.

Bolus enjeksiyonu veya seyreltilmemiş solüsyon şeklinde vermeyiniz. 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.

PPE, 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, 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 benzeri bir şekilde modifiye edilebilir.

Hematolojik toksisite tablosunda, yalnız over kanserli hastaların tedavisinde yapılan klinik araştırmalarda izlenen doz modifikasyon şemaları verilmektedir. AIDS-KS hastalarına ait doz modifikasyonu Yan Etkiler/Advers Etkiler bölümünde verilmiştir.

Caelyx Doz Modifikasyonu Kuralları

PALMAR-PLANTAR ERİTODİSESTEZİ			
	Önceki CAELYX Dozundan Sonraki Haftalar		
Toksisite Derecesi	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 fizik aktiviteleri etkileyen ama engellemeyen eritem, deskuamasyon, ya da şişlik; çapı 2 cm'den küçük bülleler 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 bülleler, 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.

STOMATİT			
	Önceki CAELYX Dozundan Sonraki Haftalar		
Toksosite Derecesi	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta
1. Derece (ağrısız ülser, eritem, ya da hafif acıma)	Hasta daha önce derece 3 ya da 4 stomatit geçirmiş ise bir hafta daha beklenir. Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır.	Hasta daha önce derece 3 ya da 4 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.

HEMATOLOJİK TOKSİSİTE (MNS ya da trombosit) – OVER KANSERLİ HASTALARDAKİ TEDAVİ			
DERECE	MUTLAK NÖTROFİL SAYISI (MNS)	TROMBOSİTLER	MODİFİKASYON
1. Derece	1500 - 1900	75,000 - 150,000	Doz azaltması yapılmaksızın tedavi sürdürülür.
2. Derece	1000 - <1500	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.

Karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalar: Total bilirubin düzeyi yükselmiş az sayıda hastada belirlenen CAELYX farmakokinetiği, total bilirubini normal hastalardan farklı değildir. Ancak karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda, deneyim kazanılıncaya kadar, CAELYX dozu aşağıdaki gibi azaltılmalıdır. Tedavi başladığında, eğer bilirubin 1.2-3.0

mg/dl arasında ise ilk doz %25 oranında azaltılır. Eğer bilirubin >3.0 mg/dl ise ilk doz %50 azaltılır. Hasta ilk dozu, serum bilirubininde veya karaciğer enzimlerinde artış olmadan tolere edebilirse, 2. sikluskteki doz bir sonraki doz düzeyine yükseltilebilir. Örneğin ilk doz %25 azaltılmışsa 2. siklusta tam doza çıkarılır; ilk doz %50 azaltılmışsa 2. siklusta tam dozun %75'ine çıkarılır. Tolere edildiği takdirde doz daha sonraki siklusklerde tam doza yükseltilebilir. CAELYX karaciğer metastazı olan ve bilirubin ve karaciğer enzimleri normalin üst sınırının 4 katına kadar yükseldiği hastalarda uygulanabilir. CAELYX uygulamasından önce ALT/AST, alkale fosfat ve bilirubin gibi klinik testleri kullanarak karaciğer değerlendirilmelidir.

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

Splenektomi geçirmiş AIDS-KS hastaları: CAELYX ile splenektomili hastalarda deneyimi olmadığı için, CAELYX tedavisi önerilmez.

Pediyatrik hastalar: 18 yaşın altındaki hastalarda güvenilirlik ve etkinlik bugüne kadar ortaya konmamıştır.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

CAELYX, bileşenlerine veya doksorubisin HCl 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.

4.4. Özel uyarılar ve özel kullanım önlemleri

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 kompleksi sayısında azalma, 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 Arteriyografi (MUGA) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçümüdür. Bu yöntemler, CAELYX tedavisi başlatılmadan önce rutin olarak uygulanmalıdır ve periyodik olarak tedavi süresince 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 aşarsa CAELYX almalıdır. CAELYX alan ve bozuk kalp fonksiyonu olan hastaların dikkatle izlenmesi gereklidir.

Kardiyomiyopatiden kuşkulandığı her durumda, yani sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında göreceli olarak 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 HCL'ün 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 (İstenmeyen etkiler'e bakınız).

Kemik iliği supresyonu: CAELYX ile tedavi edilmiş pekçok hastada, önceden var olan AIDS hastalığı, eşzamanlı veya önceden alınan çok sayıda ilaç ya da kemik iliği

tümörleri gibi faktörler neticesinde tedaviye başlandığında 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 ilişkilendirilmemiştir. 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 (İstenmeyen etkiler'e 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 hastaları ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda fırsatçı enfeksiyonların, CAELYX tedavisi alanlarda nispeten daha sık geliştiği görülmüştür. Bu nedenle doktorlar ve hastalar uygun önlemleri almalıdır.

Diğer DNA hasarı oluşturan antineoplastik ajanlarda 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.

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

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, alerjik-benzeri veya anafloktoid-benzeri reaksiyonlar olarak tanımlanan ciddi ve bazen hayatı tehdit edici nitelikte infüzyon reaksiyonları oluşabilir. Çok nadir olarak, infüzyon reaksiyonları ile ilişkili konvülsiyonlar da gözlenmiştir. (İstenmeyen etkiler'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 reaksiyonu riskini minimuma indirmek için başlangıç dozu 1 mg/dakika'dan yüksek hızda verilmemelidir (Pozoloji ve kullanım yöntemi'ne bakınız).

Diyabet hastaları: CAELYX'in her flakonunun şeker içerdiği ve intravenöz infüzyonununun %5 (50 mg/ml) dekstroz içinde verildiği dikkatten kaçmamalıdır.

4.5. Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim çeşitleri

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

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım

Gebelik kategorisi D'dir. Doksorubisin hidroklorürün, hamilelik sırasında uygulandığında, ciddi doğum hasarlarına yol açabileceğinden şüphelenilmektedir. Bu nedenle CAELYX açıkça ihtiyaç duyulmadığı takdirde kullanılmamalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar veya eşleri CAELYX kullanırken ve CAELYX tedavisinin kesilmesini takiben altı ay içinde, etkin korunma yöntemleri kullanmalıdır.

Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir 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.

4.7. Araç ve makina kullanmaya etkisi

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

Over kanserli hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda (her 4 haftada bir 50 mg/m²) en sık görülen yan etki palmar-plantar eritrodisestezidir (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

ağrılı, 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 çalışmalarla incelenmemiştir. PPE'yi önlemek ve tedavi etmek için diğer stratejiler arasında CAELYX uygulamasından 4 veya 7 gün sonra başlayarak el ve ayaklara soğuk su uygulamak (suya batırma, banyo veya yüzme), aşırı ısı/sıcak sudan koruma ve sıkı çorap, eldiven, ayakkabı giyilmesinden kaçınılması suretiyle el ve ayakları serin tutmak yer almaktadır. PPE gelişmesi, doz miktarı ve aralıkları ile ilişkili görünmektedir ve doz aralığı 1-2 hafta uzatılarak veya doz düşürülerek azaltılabilir (Kullanım Şekli ve Dozuna 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 tabloya bakınız).

Over Kanseri Klinik Araştırmalarında Bildirilen Tedaviye Bağlı İstenmeyen Etkiler (50 mg/m ² , 4 haftada bir) (Caelyx tedavisindeki hastalar) Şiddet Derecesi ve MedDRA Sistem Organ Sınıfına Göre ve Tercihli Terimler ile Çok Sık (> 1/10); Sık (> 1/100, < 1/10); Seyrek (> 1/1,000, < 1/100) CIOMS III			
Vücut Sistemlerine Göre İE	Over Kanseri Tüm Şiddet Dereceleri n=512 (≥ %5)	Over Kanseri Derece III/IV n=512 (≥ %5)	Over Kanseri n=512 (%1-5)
İnfeksiyonlar ve infestasyonlar Sık	Farenjit		İnfeksiyon, oral moniliyazis, herpes zoster, üriner sistem infeksiyonu
Seyrek		Farenjit	

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları Çok Sık	Lökopeni, anemi, nötropeni, trombositopeni	Nötropeni	
Sık		Lökopeni, anemi, trombositopeni	Hipokromi anemi
İmmün sistem bozuklukları Sık			Alerjik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme bozuklukları Çok Sık	Anoreksi		
Sık			Dehidratasyon, kaşeksi
Seyrek		Anoreksi	
Psikiyatrik bozukluklar Sık			Anksiyete, depresyon, uykusuzluk
Sinir sistemi bozuklukları Sık	Parestezi, somnolans		Baş ağrısı, baş dönmesi, nöropati, hipertoni
Seyrek		Parestezi, somnolans	
Göz bozuklukları Sık			Konjonktivit
Kardiyak bozukluklar Sık			Kardiyovasküler bozukluk
Vasküler bozukluklar Sık			Vazodilatasyon

Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar Sık			Dispne, öksürük artışı
Gastrointestinal bozukluklar Çok Sık	Konstipasyon, diyare, bulantı, stomatit, kusma		
Sık	Abdominal ağrı, dispepsi, ağızda ülserler	Bulantı, stomatit, kusma, abdominal ağrı, diyare	Ağızda ülserler, özofajit, bulantı ve kusma, gastrit, disfaji, ağız kuruluğu, bağırsaklarda aşırı gaz, dış eti iltihabı, tat duyumunda sapmalar
Seyrek		Konstipasyon, dispepsi, ağızda ülserler	
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları Çok Sık	PPE*, alopesi, döküntü	PPE*	
Sık	Deride kuruma, deride renk değişikliği	Alopesi, döküntü	Vesikülobüllöz döküntü, pruritus, exfolyatif dermatit, deri bozukluğu, makülopapüler döküntü, terleme, akne, deride ülserler
Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları Sık			Sırt ağrısı, miyalji
Renal ve üriner bozukluklar Sık			Dizüri

Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları Sık			Vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar Çok Sık	Asteni, müköz membran bozuklukları		
Sık	Ateş, ağrı	Asteni, müköz membran bozuklukları, ağrı	Ürperme/titremeler, göğüs ağrısı, kırıklık hissi, periferik ödem
Seyrek		Ateş	
İncelemeler Sık			Kilo kaybı

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/mm³ ve/veya trombosit sayımı <50,000/mm³ olduğunda, CAELYX tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır. Daha sonraki sikluslarda mutlak nötrofil sayımı <1,000/mm³ 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 (≥%5) 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 sık (> 1/10); Sık (> 1/100, < 1/10); Seyrek (> 1/1,000, < 1/100)):

İnfeksiyonlar ve infestasyonlar:

Sık: Oral moniliyazis

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:

Çok sık: Nötropeni, anemi, lökopeni

Sık: Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Sık: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar:

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi bozuklukları:

Sık: Baş dönmesi

Seyrek: Parestezi

Göz bozuklukları:

Sık: Retinit

Vasküler bozukluklar:

Sık: Vazodilatasyon

Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar:

Sık: Dispne

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok sık: Bulantı

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

Deri ve derialtı dokusu bozuklukları:

Sık: Alopesi, döküntü

Seyrek: Palmar-plantar eritrodisestezi (PPE)

Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar:

Sık: Asteni, ateş, infüzyona bağı akut reaksiyonlar

İncelemeler:

Sık: Kilo kaybı.

Daha az sıklıkla (< %5) gözlenen diğ er 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 laboratuar anormallikleri, alkali fosfataz, AST ve bilirübin artışlarını içemekteydi ve bunların Caelyx'e değil ama altta yatan hastalığa bağı oldukları düşünölmüştür. Hemoglobin ve trombosit sayımında azalma daha az sıklıkla (< %5) bildirilmiştir. Lökopeniye bağı sepsis ender olarak (< %1) gözlenmiştir. Bu anormalliklerin bazıları Caelyx'e değil ama altta yatan HIV enfeksiyonuna bağı olarak gelişmiş olabilir.

Tüm hastalar: Solid tümörlü 929 hastadan 100'ünde (%10.8) aşağıdaki şekilde tanımlanan infüzyona bağı reaksiyon görölmüştür: 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 bağı reaksiyonlar, yüzde kızarma, nefes darlığı, yüzde ödem, başağrısı, titremeler, sırt ağrısı, göğüste ve boğazda darlık hissi ve/veya hipotansiyon şeklinde olup, %5 ile %10 arasında görölmüştür. 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 (Pozoloji ve kullanım yöntemi'ne bakınız).

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

Stomatit, sürekli konvansiyonel doksorubisin HCl 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.

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

Kümülatif antrasiklin dozları CAELYX 509 mg/m^2 - 1680 mg/m^2 olan 8 solid tümör hastasından endomiyokardiyal biyopsi alınmıştır. Billingham 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/m^2 CAELYX kullanan 10 hastaya karşılık her 3 haftada bir 60 mg/m^2 doksorubisin kullanan 48 hasta) tedavi sırasında ve/veya sonrasında protokolda 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/m^2 kümülatif antrasiklin dozlarına kadar 50 mg/m^2 /siklus dozunda tedavi görmüş olan solid tümör hastalarında, klinik olarak anlamlı kardiyak disfonksiyon oranı düşüktür. 50 mg/m^2 /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/m^2 '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 bu 20 puan azalma şeklinde tanımlanan, klinik olarak anlamlı en az bir değişiklik bulunuyordu. Bunun dışında sadece 1 hastada (944 mg/m^2 kümülatif doz almış olan), konjestif kalp yetmezliğinin klinik semptomları nedeniyle, tedavi sonlandırılmıştır.

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 HCl 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 tekrarlama, CAELYX kullanımında seyrek olarak meydana gelmiştir.

Caelyx pazara verildikten sonra çok ender olarak, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ağır deri hastalıkları bildirilmiştir.

Caelyx ile tedavi edilen hastalarda çok seyrek olarak tromboflebit, venöz tromboz ve pulmoner embolizm gibi venöz tromboembolizm olguları seyrek olarak görülmüştür. Ancak, kanserli hastalarda tromboembolik hastalık riski artmış olduğu için arada bir sebep-sonuç ilişkisinin tanımlanması mümkün değildir.

BEKLENMEYEN BİR YAN ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

4.9. Doz aşımı

Doksorubisin HCl'ün 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

CAELYX'in etken maddesi olan doksorubisin hidroklorür *Streptomyces peucetius* var. *caesius*'tan elde edilen bir sitotoksik antrasiklin antibiyotiktir. Doksorubisinin antitümör etkisinin tam mekanizması 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.

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 hazard ratio (HR) (% 95 güvenilirlik 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 : Hazard ratio (HR) 1.432 (% 95 güvenilirlik 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 : Hazard ratio (HR) 1.069 (% 95 güvenilirlik 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

CAELYX, Doksorubisin HCl'ün polietilen glikol ile kaplanmış, uzun süre dolaşımda kalabilen lipozomal formülasyonu olup, Kaposi Sarkoma (KS) tümörü içinde normal deriye kıyasla daha yüksek doksorubisin konsantrasyonu sağlayan bir üründür. Polietilen glikolle kaplanmış lipozomlar yüzeye bağlanmış hidrofilik polimer metoksi polietilen 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). Polietilen glikolle kaplanmış lipozomlar aynı zamanda lipozomun dolaşımında kalış süresi boyunca doksorubisin HCl'ün lipozom içinde tutulmasını sağlayan düşük geçirgenlikli lipid matrikse ve iç aköz tampon sistemine sahiptir.

İnsanda CAELYX'in plazma farmakokinetiği literatürde konvansiyonel doksorubisin preparatları için bildirilenden önemli ölçüde farklıdır. CAELYX düşük dozlarda $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $20\text{mg}/\text{m}^2$ lineer farmakokinetik, $10\text{mg}/\text{m}^2$ - $60\text{mg}/\text{m}^2$ doz aralığında ise non-lineer farmakokinetik sergilemiştir. Konvansiyonel doksorubisin hidroklorür yoğun bir doku dağılımı ve hızlı bir eliminasyon klerensi gösterir (Dağılım hacmi: 700 - 1100 l/m^2 ; klerens: 24 - 73 $\text{l}/\text{saat}/\text{m}^2$). CAELYX'in farmakokinetik profili bu ajanın vasküler sıvı hacmi içinde bulunduğu ve doksorubisinin kandan klerensinin lipozomal taşıyıcıya bağlı olduğuna işaret etmektedir. Doksorubisin, lipozomlar ekstravaze olduktan ve doku kompartımanına geçtikten sonra serbest hale gelir.

Eşdeğer dozlarda, CAELYX'in plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan alan (Area Under the Curve, AUC) değerleri, konvansiyonel doksorubisin HCl preparatlarıyla ulaşılan konsantrasyona kıyasla belirgin olarak daha yüksektir.

CAELYX diğer doksorubisin preparatları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Popülasyon farmakinetiği: CAELYX'in farmakokinetiği, 10 değişik klinik araştırmadaki 120 hastada popülasyon farmakokinetiği yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmiştir. CAELYX'in 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 doz aralığındaki farmakokinetiği en iyi şekilde sıfır derece kinetiğine ve Michaelis-Menten eliminasyonuna uyan iki kompartımanlı non-lineer bir model ile açıklanabilir. CAELYX'in ortalama intrinsik klerensi 0.030 $\text{l}/\text{sa}/\text{m}^2$ (sınırlar 0.008 ile 0.152 $\text{l}/\text{sa}/\text{m}^2$) ve ortalama santral dağılım hacmi, plazma hacmine yaklaşık olarak, 1.93 l/m^2 'dir (sınırlar 0.96 - 3.85 l/m^2). Görünür yarılanma ömrü, 73.9 saatlik bir ortalama değer ile, 24 - 231 saat arasında değişmektedir.

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 $\text{l}/\text{sa}/\text{m}^2$ (0.009 - 0.041 $\text{l}/\text{sa}/\text{m}^2$), ortalama santral dağılım hacmi 1.95 l/m^2 'dir (1.67 - 2.40 l/m^2). Ortalama görünür yarı ömrü 75 saat (36.1 - 125 saat) bulunmuştur.

AIDS-KS hastaları: CAELYX'in plazma farmakokinetiği, 20 mg/m^2 'lik tek dozun 30 dakika infüzyon şeklinde verildiği Kaposi Sarkomlu 23 hastada değerlendirilmiştir. CAELYX'in 20 mg/m^2 'lik dozlar verildikten sonra gözlenen farmakokinetik

parametreleri (öncelikle lipozomla enkapsüle edilmiş doksorubisin HCL ve düşük seviyede enkapsüle olmamış doksorubisin HCL) aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

CAELYX ile tedavi edilmiş AIDS-KS hastalarında Farmakokinetik Parametreler

Ortalama ± Standart Hata	
Parametre	20 mg/m ² (n=23)
Maksimum Plazma Konsantrasyonları* (µg/ml.saad)	8.34 ± 0.49
Plazma Klerensi (L/saad/m ²)	0.041 ± 0.004
Dağılım Hacmi (L/m ²)	2.72 ± 0.120
AUC (µg/ml.saad)	590.00 ± 58.7
λ ₁ yarılanma ömrü (saad)	5.2 ± 1.4
λ ₂ yarılanma ömrü (saad)	55.0 ± 4.8

*30 dakikalık bir infüzyon sonunda ölçülmüştür.

5.3. Preklinik emniyet 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 kardiyotoksistenin, 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 (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 azaltılmıştı. Yine de yanıt, hayatı tehdit edici değildi ve köpekler tedavinin durdurulmasıyla çabucak iyileştiler.

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, seminifer tübüllerde yaygın dejenerasyon ve spermatogenezde belirgin bir azalma gözlenmiştir (4.6'ya bakınız).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif miktarı

α -2(2-[1.2-distearoil- <i>sn</i> -glisero(3)fosfooksi]etilkarbamoil)- ω -metoksipli (oksietilen)-40, sodyum tuzu (MPEG-DSPE)	3.19 mg
Tam Hidrojenize Soya Phosphatidylcholine (HSPC)	9.58 mg
Kolesterol, NF	3.19 mg
Amonyum Sülfat, ACS	2 mg
Şeker, Avr. Far.	94 mg
Histidin, Avr.Far.	1.55 mg
Hidroklorik asit	ym pH 6.0 – 7.0
Sodyum hidroksit	ym pH 6.0 – 7.0
Enjeksiyonluk Su, Avr. Far.	ym 1 ml

6.2. Üretimdeki temel proseslerin tanıtımı

Üretim prosesinin esası daha sonra ilaç etkin maddesi ile yüklenecek olan lipozomların üretimine dayanır. Lipozomlar lipidlerin etanolde çözülmesi ve sıcak sulu amonyum sülfat ile karıştırılmasıyla hazırlanır. Lipozomlar belirlenmiş por çapındaki filtrelerden yüksek basınç ekstrüzyonu yardımı ile boyutlandırılırlar. Etanolün fazlası ultrafiltrasyonla uzaklaştırılır.

Etkin madde çözeltisi lipozomların dış fazına ilave edilerek ve lipozom/etkin madde karışımı ısıtılarak etkin madde yüklemesi yapılır.

Sıvı soğutulur, tamponlu şeker çözeltisi ile seyreltilerek steril olarak süzülür ve şişelere doldurulur.

Üretim prosesi ile ilgili daha ayrıntılı bilgi Dosya Bölümü IIB de verilmiştir.

6.3 Bitmiş ürün spesifikasyonları

Süspansiyon steril, yarıberrak ve kırmızıdır.

Kap, silikonlanmış gri bromobutil koruyuculu ve alüminyum kapaklı Tip I cam şişedir. CAELYX her 10 ml'lik şişede 2mg/ml Dokсорubisin Hidroklorür veya her 25 ml'lik şişede 2mg/ml Dokсорubisin Hidroklorür içeren; enfüzyonluk konsantre süspansiyon içerir.

6.4 Geçimsizlikleri

Diğer ilaçlar ile karıştırmayınız.

6.5 Raf ömrü, ilk açılıştan sonraki saklama koşulları ve süresi

Açılmamış şişelerinin 18 aylık raf ömrü vardır ve 2°C - 8°C arasında saklanmalıdır. %5 Glüköz İntravenöz Enfüzyon Çözeltisi 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.

6.6 Saklama için özel önlemler

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

Seyreltilerek hazırlandıktan sonra:

- 2 °C ile 8 °C arasında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak kullanım sırası 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.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.7 Ambalajın türü ve yapısı

Kap, silikonlanmış gri bromobutil koruyuculu ve alüminyum kapaklı Tip I cam şişedir. CAELYX her 10 ml'lik şişede 2mg/ml Doksorubisin Hidroklorür veya her 25 ml'lik şişede 2mg/ml Doksorubisin Hidroklorür içeren; enfüzyonluk konsantr e süspansiyon içerir. Her karton kutuda 10 ml'lik veya 25 ml'lik bir şişe bulunur.

6.8. Kullanma talimatı

ÇÖKME BELİRTİSİ GÖSTEREN VEYA HERHANGİ YABANCI PARTİKÜL GÖRÜLEN ÜRÜNLERİ KULLANMAYINIZ.

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 uygulanmadan önce %5 dekstro z çözeltilisi ile seyreltilmelidir. <90 mg dozlar için 250 ml; ≥90 mg dozlar için 500 ml %5'lik dekstro z çözeltilisinde seyreltilmelidir. Hazırlanan bu çözeltili, Kullanım Şekli ve Dozu bölümünde ayrıntıları verildiği şekilde, 60 ya da 90 dakika süreyle infüze edilebilir.

İnfüzyon için %5 dekstro z çözeltilisi dışında herhangi bir seyreltici nin kullanılması veya benzil alkol gibi herhangi bir bakteriyostatik ajanın varlığı CAELYX'in çökmesine yol açabilir.

CAELYX infüzyon hattının %5 dekstro z çözeltilisinin intravenöz infüzyon hattına bağlı olması tavsiye edilir. İnfüzyon periferik bir vene uygulanır. Inline filtreler ile kullanmayınız.

CAELYX çözeltilisi kullanılırken dikkat edilmesi gereken hususlar: Eldiven kullanımı gereklidir. CAELYX deri veya mukoza ile temas ederse, sabun ve su ile derhal çok iyi yıkanmalıdır. CAELYX, diğer kanser ilaçları ile benzer yöntemlerle kullanılmalı ve saklanmalıdır.

7. Reçeteli – reçetesiz satış şekli

Reçete ile satılır.

8. Ruhsat sahibinin adı, adresi, tel ve faks no.

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

Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz-İSTANBUL

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 24 99

KÜB: Caelyx® 2 mg/ml
Konsantr e infüzyon çözültisi

9. Ruhsat tarih – no. :

18.03.2011 – 131/11

10. Üretici adı, adresi, tel ve faks no.

Ben Venue Laboratories, Inc.
279 Northfield Road, PO Box 46568,
Bedford, Ohio 44146, USA