

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Caelyx pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicin-Hydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung.

Caelyx pegylated liposomal enthält Doxorubicin-Hydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen und an deren Oberfläche Methoxyethylenglykol (MPEG) gebunden ist. Durch den Prozess der Polyethylenglykolisierung werden die Liposomen vor der Erkennung durch das Monozyten-Makrophagen-System geschützt, was ihre Kreislaufzirkulation verlängert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Enthält vollhydriertes Phosphatidylcholin (aus Sojabohnen) – siehe Abschnitt 4.3.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Die Dispersion ist steril, durchscheinend und rot.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Caelyx pegylated liposomal wird angewendet
- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
 - zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.
 - in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
 - zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) mit niedrigen CD4-Werten (< 200 CD4-Lymphozyten/mm³) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall.

Die Anwendung von Caelyx pegylated liposomal kann entweder als primäre systemische Chemotherapie erfolgen oder als sekundäre Chemotherapie bei AIDS-KS-Patienten, bei denen die Krankheit fortschreitet oder eine vorherige, systemische Kombinationschemotherapie mit mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe – ein Vinca-Alkaloid, Bleomycin und Standard-Doxorubicin (oder sonstige Anthrazykline) – nicht toleriert wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Caelyx pegylated liposomal sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, auf die Anwendung von Zytotoxika spezialisierten Onkologen angewendet werden.

Caelyx pegylated liposomal zeigt eigene, besondere pharmakokinetische Eigenschaften

und darf deshalb nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid ausgetauscht werden.

DosierungMammakarzinom/Ovarialkarzinom

Caelyx pegylated liposomal wird in einer Dosis von 50 mg/m² einmal alle 4 Wochen intravenös verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert.

Multipl. Myelom

Caelyx pegylated liposomal wird in einer Dosis von 30 mg/m² an Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas als einstündige Infusion unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion appliziert. Das Bortezomib-Behandlungsschema besteht aus der Gabe von 1,3 mg/m² alle drei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11. Die Dosis sollte beibehalten werden, solange die Patienten zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen. Die für Tag 4 vorgesehene Anwendung beider Arzneimittel kann je nach medizinischer Notwendigkeit um bis zu 48 Stunden hinausgeschoben werden. Zwischen den Anwendungen von Bortezomib sollten mindestens 72 Stunden liegen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Caelyx pegylated liposomal wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 20 mg/m² Doxorubicin-Hydrochlorid alle zwei bis drei Wochen verabreicht. Kürzere Intervalle als 10 Tage sind zu vermeiden, da eine Akkumulation des Arzneimittels und eine erhöhte Toxizität nicht ausgeschlossen werden können. Um einen therapeutischen Erfolg zu erreichen, wird eine Behandlung über zwei bis drei Monate empfohlen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie es zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolges erforderlich ist.

Für alle Patienten

Treten bei dem Patienten frühe Symptome oder Anzeichen an Reaktionen auf die Infusion auf (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8), so ist die Infusion sofort abzubrechen, entsprechende Prämedikationen zu verabreichen (Antihistaminika und/oder Kurzzeit-Corticoide) und mit einer verlangsamten Rate fortzuführen.

Richtlinien für die Dosismodifikation von Caelyx pegylated liposomal

Um Nebenwirkungen wie palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPE), Stomatitis oder hämatologische Toxizität zu kontrollieren, kann die Dosis reduziert oder verzögert werden. Richtlinien zur Dosismodifikation von Caelyx pegylated liposomal als Folge dieser Nebenwirkungen sind in der Tabelle unten aufgeführt. Der Toxizitätsgrad in diesen Tabellen basiert auf den allgemeinen Toxizitätskriterien des National Cancer Institute (NCI-CTC).

Die Tabellen für PPE (Tabelle 1) und Stomatitis (Tabelle 2) enthalten die Anleitung, die zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung des Mammakarzinoms oder des Ovarialkarzinoms verwendet wurde (Modifikation des empfohlenen 4wöchigen Behandlungszyklus): Treten diese Toxizitäten bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-

Sarkom auf, so kann der empfohlene 2- bis 3wöchige Behandlungszyklus entsprechend modifiziert werden.

Die Tabelle zur hämatologischen Toxizität (Tabelle 3) zeigt die Anleitung, die nur zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom verwendet wurde. Die Dosismodifikation bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom wird im Anschluss an Tabelle 4 beschrieben.

Siehe Tabellen 1 bis 3 auf Seite 2

Für mit Caelyx pegylated liposomal in Kombination mit Bortezomib behandelte Patienten mit multipl. Myelom, bei welchen eine PPE oder Stomatitis auftritt, sollte die Dosierung von Caelyx pegylated liposomal wie in den Tabellen 1 bzw. 2 beschrieben modifiziert werden. Tabelle 4 zeigt das für andere Dosismodifikationen in der klinischen Studie befolgte Schema bei der Behandlung von Patienten mit multipl. Myelom, die mit der Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden. Für genauere Informationen bezüglich Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib ist die Fachinformation von Bortezomib zu beachten.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3

Bei AIDS-KS-Patienten, die mit Caelyx pegylated liposomal behandelt werden, kann hämatologische Toxizität eine Dosisreduzierung, eine Unterbrechung oder einen Aufschub der Therapie erforderlich machen. Die Therapie mit Caelyx pegylated liposomal ist bei Patienten, bei denen Neutrophilen-Werte von < 1.000/mm³ und/oder Thrombozyten-Werte von < 50.000/mm³ vorliegen, vorübergehend zu unterbrechen. G-CSF (oder GM-CSF) kann als Begleittherapie zur Unterstützung der Blutbildung verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Werte in nachfolgenden Zyklen < 1.000/mm³ sind.

Leberfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Daten von Caelyx pegylated liposomal, die an einer kleinen Zahl von Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin erhoben worden sind, unterscheiden sich nicht von den Werten bei Patienten mit normalen Gesamtbilirubinwerten. Jedoch sollte, bis weitere Erfahrungen vorliegen, die Dosis von Caelyx pegylated liposomal bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, basierend auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien zum Mammakarzinom und Ovarialkarzinom wie folgt reduziert werden: Zu Beginn der Therapie wird die erste Dosis um 25 % reduziert, wenn der Bilirubinwert zwischen 1,2 und 3,0 mg/dl liegt. Ist der Bilirubinwert > 3,0 mg/dl, wird die erste Dosis um 50 % reduziert. Toleriert der Patient die erste Dosis ohne eine Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels oder der Leberenzyme, so kann die Dosis für den Zyklus 2 auf die nächste Dosisstufe erhöht werden, d. h. wurde die erste Dosis um 25 % reduziert, Erhöhung auf die volle Dosis im Zyklus 2, wurde die erste Dosis um 50 % reduziert, Erhöhung auf 75 % der vollen Dosis im Zyklus 2. Die Dosis kann auf die volle Dosis in den nachfolgenden Zyklen erhöht werden, sofern dies

Tabelle 1. Palmar-Plantare Erythrodyssäthese

Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche nach vorhergehender Dosis von Caelyx pegylated liposomal		
	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Grad 1 (leichtes Erythem, Schwellung oder Hautschuppung, die tägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigen)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 2 (Erythem, Hautschuppung oder Schwellung, die normale körperliche Aktivitäten beeinträchtigen, jedoch nicht ausschließen; kleine Blasen oder Ulzerationen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 3 (Blasenbildung, Ulzeration oder Schwellung, die Gehen oder normale tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; Tragen von normaler Kleidung ist nicht möglich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (diffuse oder lokale Prozesse, die zu infektiösen Komplikationen, bettlägerigem Zustand oder Hospitalisierung führen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

Tabelle 2. Stomatitis

Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche nach vorhergehender Dosis von Caelyx pegylated liposomal		
	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Grad 1 (schmerzloses Geschwür, Erythem oder leichtes Wundsein)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 2 (schmerzhafes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann essen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 3 (schmerzhafes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann nicht essen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (parenterale oder enterale Unterstützung erforderlich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

Tabelle 3. Hämatologische Toxizität (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten) – Kontrolle von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom

GRAD	NEUTROPHILE	THROMBOZYTEN	MODIFIKATION
Grad 1	1.500–1.900	75.000–150.000	Behandlung ohne Dosisreduktion wieder aufnehmen.
Grad 2	1.000–< 1.500	50.000–< 75.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl \geq 1.500 und die Thrombozytenzahl \geq 75.000; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 3	500–< 1.000	25.000–< 50.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl \geq 1.500 und die Thrombozytenzahl \geq 75.000; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl \geq 1.500 und die Thrombozytenzahl \geq 75.000; Dosis um 25 % reduzieren oder mit voller Dosis mit Wachstumsfaktor-Unterstützung fortfahren.

toleriert wird. Caelyx pegylated liposomal kann bei Patienten mit Lebermetastasen mit gleichzeitiger Erhöhung von Bilirubin und der Leberenzyme bis zum 4fachen des oberen Grenzwertes der Normwerte angewendet werden. Die Leberfunktion ist vor der Ver-

abreichung von Caelyx pegylated liposomal mit üblichen klinischen Labortests, wie z. B. Bestimmung der ALT/AST (GPT/GOT), alkalischen Phosphatase und Bilirubin, zu ermitteln.

Nierenfunktionsstörungen

Da Doxorubicin in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden wird, sollte keine Dosierungsanpassung erforderlich sein. Populationspharmakokinetische Daten (bei denen die Kreatininclearance im Bereich

Tabelle 4. Dosisanpassung für die Kombinationsbehandlung mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib – Patienten mit multiplem Myelom

Zustand des Patienten	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Fieber ≥ 38 °C und Neutrophilenzahl $< 1.000/mm^3$	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden, bei Auftreten dieser Werte vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der nächsten Dosis um 25 %.	Reduktion der nächsten Dosis um 25 %.
An einem beliebigen Tag der Anwendung nach Tag 1 jedes Zyklus: Thrombozytenzahl $< 25.000/mm^3$ Hämoglobin < 8 g/dl Neutrophilenzahl $< 500/mm^3$	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden, bei Auftreten vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der Dosis um 25 % in den folgenden Zyklen, falls Bortezomib wegen hämatologischer Toxizität reduziert wird.*	Nicht anwenden; falls 2 oder mehr Dosen in einem Zyklus nicht gegeben werden, Reduktion der Dosis um 25 % in den folgenden Zyklen.
Nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4, die mit dem Arzneimittel in Verbindung steht	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25 % für alle nachfolgenden Anwendungen.	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25 % für alle nachfolgenden Anwendungen.
Neuropathische Schmerzen oder periphere Neuropathie	Keine Dosismodifikation.	Siehe Fachinformation für Bortezomib.

* Für genauere Informationen zur Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib siehe auch Fachinformation von Bortezomib

von 30–156 ml/min lag) zeigen, dass die Clearance von Caelyx pegylated liposomal nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten an Patienten mit einer Kreatininclearance von kleiner als 30 ml/min vor.

AIDS-assoziierte KS-Patienten mit Splenektomie

Da keine Erfahrungen mit Caelyx pegylated liposomal bei Patienten, die eine Splenektomie hatten, vorliegen, wird eine Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Eine Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Bevölkerungsanalyse zeigt, dass ein Alter außerhalb der getesteten Grenzen (21–75 Jahre) die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal nicht signifikant verändert.

Art der Anwendung

Caelyx pegylated liposomal wird als intravenöse Infusion angewendet. Für weitere Hinweise zur Zubereitung und besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung (siehe Abschnitt 6.6).

Caelyx pegylated liposomal darf niemals als Bolusinjektion oder als unverdünnte Dispersion verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Infusionsleitung von Caelyx pegylated liposomal über einen Seitenanschluss an eine intravenöse Infusionsleitung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung anzuschließen, um eine weitere Verdünnung zu erzielen und

um das Risiko einer Thrombose und einer Extravasation auf ein Mindestmaß herabzusetzen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden. Caelyx pegylated liposomal darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für Dosen < 90 mg: Caelyx pegylated liposomal in 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur Infusion verdünnen.

Für Dosen ≥ 90 mg: Caelyx pegylated liposomal in 500 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur Infusion verdünnen.

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom/Multiples Myelom

Um das Risiko für Infusionsreaktionen zu minimieren, wird die Initialdosis mit einer Rate, die nicht größer ist als 1 mg/Minute, verabreicht. Tritt keine Infusionsreaktion auf, so können nachfolgende Infusionen von Caelyx pegylated liposomal in einem Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden.

Bei Patienten, die eine Infusionsreaktion zeigen, ist die Gabe der Infusion wie folgt zu modifizieren: Innerhalb der ersten 15 Minuten sind langsam 5 % der Gesamtdosis zu infundieren. Tritt keine Infusionsreaktion auf, kann die Infusionsrate für die folgenden 15 Minuten verdoppelt werden. Tritt erneut keine Reaktion auf, kann die Infusion innerhalb der nächsten Stunde beendet werden, so dass die Gesamt-Infusionszeit 90 Minuten beträgt.

AIDS-assoziiertes KS

Die Dosis von Caelyx pegylated liposomal wird mit 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt und intravenös

über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss oder Soja, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Caelyx pegylated liposomal darf nicht bei AIDS-KS-Patienten angewendet werden, die erfolgreich mit lokaler Therapie oder systemischer α -Interferon-Therapie behandelt werden können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Unterschiede im pharmakokinetischen Profil und in den Dosierungsschemata soll Caelyx pegylated liposomal nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid ausgetauscht werden.

Kardiale Toxizität

Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten, die Caelyx pegylated liposomal verabreicht bekommen, häufig routinemäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Transitorische EKG-Veränderungen, wie beispielsweise Abflachung der T-Kurve, S-T-Segment-Depression und benigne Arrhythmien sollten nicht zwingend Anlass zur Unterbrechung einer Therapie mit Caelyx pegylated liposomal sein. Eine Reduktion des QRS-Komplexes wird jedoch als Anzeichen einer Kardiotoxizität gewertet. Wenn diese Veränderung auftritt, muss die Durchführung des aussagekräftigsten Tests einer Anthrazyklin-induzierten Myokard-Schädigung, die Endomyokard-Biopsie, in Erwägung gezogen werden.

Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurfraction durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzinnenraumszintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Therapiebeginn mit Caelyx pegylated liposomal angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal zwingend vorgeschrieben, sobald ein Patient eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 450 mg/m² überschreitet.

Die oben genannten Tests und Methoden zur Kontrolle der Herzfunktion während einer Therapie mit einem Anthrazyklin, wie Doxorubicin-HCl, sollten in der folgenden Reihenfolge angewendet werden: EKG-Kontrolle, Messung der linksventrikulären Auswurfraction, Endomyokard-Biopsie. Falls ein Testergebnis eine – möglicherweise mit der Therapie von Caelyx pegylated liposomal zusammenhängende – Herzschädigung anzeigt, muss der Nutzen einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Myokard-Schädigung abgewogen werden.

Patienten mit behandlungsbedürftigen kardiovaskulären Erkrankungen dürfen Caelyx

pegylated liposomal nur erhalten, wenn der Nutzen für den Patienten gegenüber dem Risiko überwiegt.

Vorsicht ist bei Patienten mit Herzfunktionsstörungen geboten, die Caelyx pegylated liposomal erhalten.

Bei Verdacht auf Kardiomyopathie, d. h., wenn die linksventrikuläre Auswurfraction relativ im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung abgefallen ist und/oder die linksventrikuläre Auswurfraction niedriger ist als ein prognostisch relevanter Wert (z. B. < 45 %), sollte eine Endomyokard-Biopsie erwogen und der Vorteil einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig mit dem Risiko der Entwicklung einer irreversiblen Herzschädigung abgewogen werden.

Eine Herzinsuffizienz aufgrund einer Kardiomyopathie kann plötzlich, ohne vorherige EKG-Veränderungen, und auch einige Wochen nach Abschluss der Therapie auftreten. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Anthrazykline erhalten haben. Bei der Ermittlung der Gesamtdosis von Doxorubicin-HCl muss auch jegliche frühere (oder begleitende) Therapie mit kardiotoxischen Verbindungen, wie z. B. anderen Anthrazyklingen/Anthrachinonen oder 5-Fluorouracil in Betracht gezogen werden. Eine kardiale Toxizität kann auch bei kumulativen Anthrazyklin-Dosen unter 450 mg/m² bei Patienten mit früherer mediastinaler Bestrahlung oder bei Patienten mit gleichzeitiger Cyclophosphamid-Therapie auftreten.

Das kardiale Verträglichkeitsprofil für das sowohl beim Mammakarzinom als auch beim Ovarialkarzinom empfohlene Dosierungsschema (50 mg/m²) ähnelt dem Profil bei 20 mg/m² bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (siehe Abschnitt 4.8).

Myelosuppression

Bei vielen mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patienten besteht bereits eine Myelosuppression aufgrund ihrer HIV-Krankheit, umfangreicher Begleitmedikation, früherer Medikation oder aufgrund von Tumoren, die das Knochenmark betreffen. In der Pivotal-Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Dosen von 50 mg/m² erhielten, war die Myelosuppression im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt, reversibel und war nicht mit Episoden an neutropenischen Infektionen oder Sepsis assoziiert. Darüber hinaus war die Häufigkeit einer therapieinduzierten Sepsis, in einer kontrollierten, klinischen Studie mit Caelyx pegylated liposomal vs. Topotecan, bei den mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom wesentlich geringer, als bei der mit Topotecan behandelten Gruppe. Eine ähnlich niedrige Häufigkeit an Myelosuppression wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom beobachtet, die Caelyx pegylated liposomal in einer klinischen Studie zur First-line-Therapie erhielten. Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom scheint Myelosuppression bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom die dosislimitierende Nebenwirkung zu sein (siehe Abschnitt 4.8). Aufgrund der Möglichkeit einer Knochenmarksuppression muss eine periodische Überwachung des Blutbildes während der Behandlung mit

Caelyx pegylated liposomal durchgeführt werden. Diese sollte jedoch mindestens vor jeder Dosisverabreichung von Caelyx pegylated liposomal durchgeführt werden.

Eine anhaltende schwere Myelosuppression kann zu einer Superinfektion oder Hämorrhagie führen.

In kontrollierten, klinischen Studien bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, in denen gegen ein Behandlungsschema mit Bleomycin/Vincristin verglichen wurde, traten unter Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal opportunistische Infektionen häufiger auf. Patienten und Ärzte müssen von dieser höheren Inzidenz wissen und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen.

Sekundäre hämatologische Malignome

Wie bei anderen DNS-schädigenden, antineoplastischen Substanzen auch, wurde nach Erhalt einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin, über das Auftreten einer sekundären, akuten myeloischen Leukämie und Myelodysplasien bei Patienten berichtet. Daher sollte jeder Patient, der mit Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen.

Sekundäre orale Neoplasien

Bei Patienten mit einer Langzeit-Exposition von Caelyx pegylated liposomal (länger als ein Jahr) oder die eine Caelyx pegylated liposomal-Gesamtdosis von mehr als 720 mg/m² erhielten wurden sehr seltene Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom berichtet. Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom wurden sowohl während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal als auch bis zu 6 Jahre nach Erhalt der letzten Dosis diagnostiziert. Patienten müssen in regelmäßigen Intervallen auf orale Ulzerationen oder andere orale Beschwerden, die auf ein sekundäres Mundhöhlenkarzinom hinweisen könnten, untersucht werden.

Mit der Infusion einhergehende Reaktionen

Schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche, mit der Infusion einhergehende Reaktionen können innerhalb einiger Minuten nach Beginn der Infusion von Caelyx pegylated liposomal auftreten. Diese sind charakterisiert durch allergieartige oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Symptomen wie Asthma, Hautrötung, urtikariaartiger Hautausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Pruritus, Schwitzen, Kurzatmigkeit, Gesichtsoedeme, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb oder im Hals und/oder Hypotonie. Sehr selten wurden auch Krampfanfälle in Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen beobachtet. Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt meist ohne eine zusätzliche Therapie diese Symptome. Jedoch sollten zur Behandlung dieser Symptome Arzneimittel (wie Antihistamine, Corticosteroide, Adrenalin und Antikonvulsiva) sowie eine Notfallausrüstung für einen sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen. Nachdem alle Symptome behoben sind, kann bei den meisten Patienten die Behandlung ohne ein erneutes Wiederauftreten fortgesetzt werden. Mit der Infusion einhergehende Reaktionen treten nach dem ersten Behandlungszyklus selten wieder auf.

Um das Risiko für mit der Infusion einhergehende Reaktionen zu minimieren, sollte die Anfangsdosis mit einer Rate verabreicht werden, die nicht höher als 1 mg/Minute ist (siehe Abschnitt 4.2).

Palmar-plantare Erythrodyasästhesie (PPE)

Die PPE ist durch schmerzhafte, gerötete makuläre Hauteruptionen charakterisiert. Wird bei Patienten diese Nebenwirkung beobachtet, tritt sie in der Regel nach zwei oder drei Behandlungszyklen auf. Eine Besserung erfolgt in der Regel innerhalb von 1–2 Wochen; in einigen Fällen kann es bis zu 4 Wochen oder länger bis zur völligen Rückbildung dauern. Pyridoxin in einer Dosis von 50–150 mg pro Tag und Corticosteroide wurden zur Prophylaxe und Behandlung der PPE eingesetzt, jedoch wurden diese Therapien nicht in Phase-III-Studien evaluiert. Andere Möglichkeiten, eine PPE zu verhindern und zu behandeln, umfassen das Kühlhalten von Händen und Füßen durch Eintauchen in kaltes Wasser (Duschen, Bäder oder Schwimmen), die Vermeidung von intensiver Hitze und heißem Wasser und das Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Socken, Handschuhe oder enganliegende Schuhe). Die PPE scheint primär vom Dosierungsschema abzuhängen und kann durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls um 1–2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) vermindert werden. Jedoch kann die Hautreaktion für einige Patienten schwer und schwächend sein und zu einem Abbruch der Behandlung führen (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, gab es Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD), die akut beginnen kann, einige davon mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten eine Verschlechterung von Atemwegssymptomen wie Dyspnoe, trockener Husten und Fieber auftritt, sollte die Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal unterbrochen und der Patient umgehend untersucht werden. Wenn eine ILD bestätigt wird, sollte Caelyx pegylated liposomal abgesetzt und der Patient angemessen behandelt werden.

Extravasation

Obwohl über eine lokale Nekrose nach einer Extravasation nur sehr selten berichtet wurde, wird Caelyx pegylated liposomal als lokal reizend eingestuft. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Doxorubicin HCl als Liposomen-Formulierung das Potenzial einer Extravasationsschädigung verringert. Bei jeglichen Anzeichen oder Symptomen einer Extravasation (z. B. Brennen, Erythem) muss die Infusion sofort abgebrochen werden und über eine andere Vene erneut begonnen werden. Die lokale Therapie der Extravasationsstelle mit Eis über einen Zeitraum von ungefähr 30 Minuten kann nützlich sein, um die lokale Reaktion zu lindern. Caelyx pegylated liposomal darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Diabetiker

Es muss beachtet werden, dass jede Durchstechflasche Caelyx pegylated liposomal Saccharose enthält und dass Caelyx

pegylated liposomal mit einer 5%igen (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verabreicht wird.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Für häufige Nebenwirkungen, die eine Modifikation der Dosis oder Unterbrechung der Behandlung notwendig machen siehe Abschnitt 4.8.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Caelyx pegylated liposomal durchgeführt, obwohl Phase-II-Kombinationsstudien mit konventionellen, chemotherapeutischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit gynäkologischen, bösartigen Erkrankungen durchgeführt wurden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie mit Standard-Doxorubicin-HCl Wechselwirkungen zeigen, ist Vorsicht geboten. Caelyx pegylated liposomal kann unter Umständen, wie andere Doxorubicin-HCl-Präparate, die Toxizität anderer zytostatischer Therapien vergrößern. Während klinischer Studien an Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Mamma- und Ovarialkarzinom), die begleitend Cyclophosphamid oder Taxane erhalten haben, wurden keine zusätzlichen Toxizitäten beobachtet. Bei Patienten mit AIDS wurde über Verschlimmerung der Cyclophosphamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis und Verstärkung der Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin bei Standard-Doxorubicin-HCl berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Zytostatika, insbesondere bei myelotoxischen Substanzen, ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Von Doxorubicin-Hydrochlorid wird angenommen, dass es, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, schwere konnatale Defekte verursachen kann. Daher darf Caelyx pegylated liposomal nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potentials von Doxorubicin-Hydrochlorid (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal und bis 8 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Caelyx pegylated liposomal und bis 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und keine Kinder zu zeugen

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Caelyx pegylated liposomal in die Muttermilch übergeht. Mütter müssen vor Beginn der Behandlung das Stillen einstellen, da viele Arzneimittel, einschließlich Anthrazykline, in die Muttermilch übergehen und auf Grund des Potentials schwerwiegender Nebenwirkungen durch Caelyx pegylated liposomal für gestillte Kinder. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

Fertilität

Der Einfluss von Doxorubicin-Hydrochlorid auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Caelyx pegylated liposomal hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde in bisherigen klinischen Studien selten (< 5 %) Schwindelgefühl und Schläfrigkeit im Zusammenhang mit der Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal beobachtet. Patienten, die an diesen Nebenwirkungen leiden, dürfen nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Neutropenie, Übelkeit, Leukopenie, Anämie und Müdigkeit.

Schwere Nebenwirkungen (Nebenwirkungen der Grade 3/4, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten) waren Neutropenie, PPE, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Stomatitis, Müdigkeit, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Pyrexie, Dyspnoe und Pneumonie. Weniger häufig aufgetretene schwere Nebenwirkungen waren Pneumocystis jirovecii-Pneumonien, Abdominalschmerzen, Infektionen durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis, Asthenie, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Venenthrombosen, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, toxisch epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson Syndrom.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammengefasst, welche bei 4.231 Patienten auftraten, die Caelyx pegylated liposomal zur Behandlung des Mammakarzinoms, des Ovarialkarzinoms, des multiplen Myeloms sowie des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms erhielten. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls berücksichtigt, wobei diese mit „b“ gekennzeichnet sind. Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig: (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind, wenn relevant, die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 5

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Caelyx pegylated liposomal behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
		Pneumonie
		Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
		Infektion durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis
		Infektion durch Mycobacterium avium
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Harnwegsinfektion
		Infektion
		Infektion der oberen Atemwege
		orale Candidose
		Follikulitis
		Pharyngitis
	Nasopharyngitis	
Gelegentlich	Herpes simplex	
	Pilzinfektion	
Selten	opportunistische Infektion (einschließlich <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionellen</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonellen</i> , <i>Staphylokokken</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberkulose</i>) ^a	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	akute myeloische Leukämie ^b
		Myelodysplastisches Syndrom ^b
		orale Neoplasien ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie
		Neutropenie
		Lymphopenie
		Anämie (einschließlich hypochrome Anämie)
	Häufig	Thrombozytopenie
		febrile Neutropenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
Thrombozytose		
Selten	Knochenmarksinsuffizienz	
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
		anaphylaktische Reaktion
	Selten	anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
	Häufig	Kachexie
		Dehydrierung
		Hypokaliämie
		Hyponatriämie
		Hypokalzämie
	Gelegentlich	Hyperkaliämie
Hypomagnesiämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrtheit
		Angstgefühl
		Depression
		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	periphere Neuropathie
		periphere sensorische Neuropathie
		Neuralgie
		Parästhesie
		Hypoästhesie
		Dysgeusie
		Kopfschmerzen
		Lethargie
	Schwindel	
	Gelegentlich	Polyneuropathie
		Krampfanfall
		Synkope
		Dysästhesie
		Somnolenz
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis
	Gelegentlich	verschwommenes Sehen
		Tränenfluss
	Selten	Retinitis
Herzkrankungen ^a	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Palpitationen
		Herzstillstand
		Herzinsuffizienz
		kongestive Herzinsuffizienz
		Kardiomyopathie
		Kardiotoxizität

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Palmar-plantare Erythrodyssäthesie

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung, die in klinischen Studien zum Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom berichtet wurde, war die palmar-plantare Erythrodyssäthesie (PPE). Die Gesamtinzidenz der PPE betrug 41,3 % bzw. 51,1 %. Die Ausprägung war meist mild, über schwere Fälle (Grad 3) wurde bei 16,3 % bzw. 19,6 % der Patientinnen berichtet. Die Inzidenz lebensbedrohlicher Ausprägungen (Grad 4) wurde mit < 1 % berichtet. Gelegentlich führte die PPE zu einem dauerhaften Therapieabbruch (1,9 % und 10,8 %). Eine PPE wurde bei 16 % der Patienten mit multiplem Myelom beobachtet, die mit einer Kombinationstherapie von Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden. Eine PPE 3. Grades trat bei 5 % der Patienten auf. Es wurde keine PPE 4. Grades beobachtet. Die PPE-Rate war bei AIDS-KS-Patienten wesentlich niedriger (1,3 % aller Grade; 0,4 % PPE Grad 3; keine PPE Grad 4) (siehe Abschnitt 4.4).

Opportunistische Infektionen

Nebenwirkungen, die die Atmungsorgane betreffen, traten in klinischen Studien mit Caelyx pegylated liposomal häufig auf und können mit opportunistischen Infektionen (OI) bei AIDS-Patienten in Verbindung stehen. Opportunistische Infektionen wurden bei KS-Patienten nach der Anwendung von Caelyx pegylated liposomal beobachtet und traten häufig bei Patienten mit HIV-induzierter Immunschwäche auf. Die am häufigsten in klinischen Studien beobachteten opportunistischen Infektionen waren Candidiasis, Infektionen durch Zytomegalievirus, Herpes simplex, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie und Infektionen durch Mycobacterium avium.

Kardiale Toxizität

Ein häufigeres Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einer Doxorubicin-Therapie in einer kumulativen Lebenszeitdosis von > 450 mg/m² oder bei niedrigeren Dosen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren verbunden. Endomyokard-Biopsien zeigen bei neun von zehn AIDS-KS-Patienten, die kumulative Dosen von Caelyx pegylated liposomal von mehr als 460 mg/m² erhalten, keine Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Die empfohlene Dosis von Caelyx pegylated liposomal für AIDS-KS-Patienten beträgt 20 mg/m² alle zwei bis drei Wochen. Die kumulative Dosis, ab der die Kardiotoxizität für diese AIDS-KS-Patienten klinisch signifikant sein kann (> 400 mg/m²), würde erfordern, dass mehr als 20 Behandlungen mit Caelyx pegylated liposomal über einen Zeitraum von 40 bis 60 Wochen vorgenommen werden müssten.

Darüber hinaus wurden an 8 Patientinnen mit soliden Tumoren Endomyokard-Biopsien durchgeführt, die kumulative Anthrazyklin-Dosen von 509 mg/m² bis 1.680 mg/m² erhalten hatten. Der Bereich des Billingham-Kardiotoxizitäts-Index betrug Grad 0–1,5. Diese Werte entsprechen keiner oder einer leichten Kardiotoxizität.

In der Pivotal-Phase-III-Studie im Vergleich mit Doxorubicin entsprachen 58/509 (11,4 %) der randomisierten Patientinnen (10 wurden

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen ^a	Selten	ventrikuläre Arrhythmien
		Rechtsschenkelblock
		Überleitungsstörung
		atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
		Hypotonie
		Hitzewallungen
	Gelegentlich	Lungenembolie
		Nekrose an der Injektionsstelle (einschließlich Nekrose der Weichteile und Nekrose der Haut)
		Phlebitis
		orthostatische Hypotonie
	Selten	Thrombophlebitis
		Venenthrombosen
		Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
		Belastungsdyspnoe
		Epistaxis
		Husten
	Gelegentlich	Asthma
		Brustbeschwerden
	Selten	Engegefühl im Hals
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Stomatitis
		Übelkeit
		Erbrechen
		Diarrhö
		Obstipation
	Häufig	Gastritis
		aphtöse Stomatitis
		Mundulzera
		Dyspepsie
		Dysphagie
		Oesophagitis
		Abdominalschmerzen
		obere Abdominalschmerzen
		orale Schmerzen
		Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Flatulenz
		Gingivitis
	Selten	Glossitis
		Lippengeschwür
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig
Hautausschlag (einschließlich erythematöser, makulopapulöser und papulöser Hautausschlag)		
Alopezie		
Häufig		Hautabschuppung
		Blasen
		Hauttrockenheit
		Erythem
		Pruritus
		Hyperhidrose
		Hyperpigmentierung der Haut

mit einer Dosis von 50 mg/m² alle 4 Wochen mit Caelyx pegylated liposomal behandelt im Vergleich zu 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen bei einer Dosis von 60 mg/m² alle 3 Wochen) den durch das Protokoll definierten Kriterien bezüglich Kardiotoxizität während der Behandlung und/oder der Nachbeobachtungsphase. Die Kardiotoxizität war definiert zum einen als ein um 20 Punkte oder höherer Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten, sofern der verbleibende LVEF-Wert innerhalb der normalen Grenzen verblieb, zum anderen als ein um 10 Punkte oder höherer Abfall, sofern der LVEF-Wert anormale Werte annahm (weniger als die Untergrenze des Normalwertes). Keine der 10 Caelyx pegylated liposomal – Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, entwickelte Anzeichen und Symptome einer CHF. Im Gegensatz hierzu entwickelten 10 von 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, auch Anzeichen und Symptome einer CHF.

Bei Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich einer Untergruppe von Patientinnen mit Mamma- und Ovarialkarzinom, die mit einer Anthrazyklin-Dosis von 50 mg/m²/Zyklus mit kumulativen Lebenszeitdosen von bis zu 1.532 mg/m² behandelt wurden, war die Häufigkeit an klinisch signifikanter Herzfunktionsstörung gering. Von den 418 Patienten, die mit einer Caelyx pegylated liposomal-Dosis von 50 mg/m²/Zyklus behandelt wurden und bei denen vor der Behandlung die Ausgangswerte der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und mindestens eine Follow-up-Messung durch MUGA-Scans durchgeführt wurde, hatten 88 Patienten kumulative Anthrazyklin-Dosen von > 400 mg/m², eine Gesamtdosis, die mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulärer Toxizität für konventionelle Doxorubicin-Zubereitungen verbunden ist. Nur 13 von diesen 88 Patienten (15 %) hatten mindestens eine klinisch signifikante Änderung in ihrer LVEF, definiert als ein LVEF-Wert kleiner als 45 % oder eine Abnahme von mindestens 20 Punkten vom Ausgangswert. Darüber hinaus brach nur 1 Patient (kumulative Anthrazyklin-Dosis von 944 mg/m²) die Studien-Behandlung aufgrund von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz ab.

Radiation-Recall-Phänomen

Gelegentlich traten Hautreaktionen, die durch vorhergehende Strahlentherapie bedingt waren, im Zusammenhang mit der Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal wieder auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit Doxorubicin-HCl verschlimmert die toxischen Wirkungen

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis
		exfoliative Dermatitis
		Akne
		Hautgeschwür
		allergische Dermatitis
		Urtikaria
		Hautverfärbungen
		Petechien
		Pigmentstörung
	Störung des Nagels	
	Selten	toxische epidermale Nekrolyse
		Erythema multiforme
		bullöse Dermatitis
Nicht bekannt	lichenoid Keratose	
	Stevens-Johnson Syndrom ^b	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Skelett-/Muskelschmerzen (einschließlich Skelett-/Muskelschmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten)
	Häufig	Muskelkrämpfe
		Myalgie
		Arthralgie
	Gelegentlich	Knochenschmerzen
Gelegentlich	Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Schmerzen in der Brust
	Selten	Vaginitis skrotales Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
		Müdigkeit
	Häufig	infusionsassoziierte Reaktionen
		Schmerzen
		Brustschmerzen
		grippeartige Erkrankung
		Schüttelfrost
		Schleimhautentzündung
		Asthenie
		Malaise
		Ödem
	periphere Ödeme	
	Gelegentlich	Extravasation an der Injektionsstelle
Reaktion an der Injektionsstelle		
Gesichtsödem		
Selten	Hyperthermie	
	Störung der Schleimhaut	
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsverlust
	Gelegentlich	verminderte Auswurfraction
	Selten	anormale Leberfunktionswerte (einschließlich Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels, erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte und erhöhte Aspartat-Aminotransferasewerte)
erhöhter Kreatininspiegel im Blut		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Radiation-Recall-Phänomen ^a

^a siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

^b Nebenwirkung nach Markteinführung

hinsichtlich Mukositis, Leukopenie und Thrombozytopenie. Die Behandlung einer akuten Überdosierung besteht darin, den hochgradig myelosupprimierten Patienten ins Krankenhaus einzuweisen, ihn mit Antibiotika, Thrombozyten- und Granulozyten-Transfusionen zu versorgen und die Mukositis symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatika (Anthrazykline und verwandte Substanzen), ATC-Code: L01DB01.

Wirkmechanismus

Der wirksame Bestandteil von Caelyx pegylated liposomal ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces peuceetius* var. *caesius* gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine randomisierte Phase-III-Studie von Caelyx pegylated liposomal im Vergleich mit Doxorubicin an Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurde bei 509 Patientinnen durchgeführt. Das im Protokoll spezifizierte Studienziel, die Nicht-Unterlegenheit zwischen Caelyx pegylated liposomal und Doxorubicin zu zeigen, wurde erreicht. Das relative Risiko (HR) für das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 1,00 (95 % CI für HR = 0,82 – 1,22). Das an prognostizierte Variablen angepasste relative Risiko der Behandlung für das progressionsfreie Überleben war identisch mit dem PFS für die ITT-Gruppe.

Die primäre Analyse der Kardiotoxizität zeigte, dass das Risiko einer kardialen Nebenwirkung in Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis mit Caelyx pegylated liposomal signifikant niedriger war als mit Doxorubicin (HR = 3,16, p < 0,001). Bei kumulativen Dosen über 450 mg/m² traten unter Caelyx pegylated liposomal keine kardialen Ereignisse auf.

Eine Phase-III-Vergleichsstudie von Caelyx pegylated liposomal gegen Topotecan bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom nach dem Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie wurde mit 474 Patientinnen durchgeführt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die mit Caelyx pegylated liposomal behandelten Patientinnen gegenüber den mit Topotecan behandelten Patientinnen, gekennzeichnet durch ein relatives Risiko (HR) von 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), p = 0,050. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 56,3 %, 34,7 % und 20,2 % für Caelyx pegylated liposomal verglichen mit 54,0 %, 23,6 % und 13,2 % bei Topotecan.

In der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-sensitiven Erkrankung war der Unterschied größer: HR von 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 74,1 %, 51,2 % und 28,4 % für Caelyx pegylated liposomal verglichen mit 66,2 %, 31,0 % und 17,5 % bei Topotecan.

Die Behandlungsergebnisse waren ähnlich in der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-refraktären Erkrankung: HR von 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 41,5 %, 21,1 % und 13,8 % für Caelyx pegylated liposomal verglichen mit 43,2 %, 17,2 % und 9,5 % bei Topotecan.

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie der Phase III mit 646 Patienten, die mindestens eine vorgegangene Therapie erhalten hatten und die während einer Anthracyclin-basierten Therapie keine Progression zeigten, wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib mit einer Bortezomib-Monotherapie verglichen. Im Vergleich zu den mit Bortezomib-Monotherapie behandelten Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts „Progressionsfreie Zeit“ (Time to Progression, TTP) für Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden, wie die Risiko-Reduktion (RR) von 35 % (95 % CI: 21–47 %), $p < 0,0001$ auf der Basis von 407 TTP-Ereignissen zeigt. Die mediane TTP betrug 6,9 Monate bei Patienten mit Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 8,9 Monaten bei Patienten mit Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib. Eine im Prüfplan festgelegte Zwischenanalyse (basierend auf 249 TTP-Ereignissen) führte aufgrund der Wirksamkeit zur vorgezogenen Beendigung der Studie. Diese Zwischenanalyse zeigte eine Risikoreduktion im Bereich der TTP von 45 % (95 % CI: 29–57 %), $p < 0,0001$. Die mediane TTP betrug 6,5 Monate für Patienten unter Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 9,3 Monaten für Patienten unter der Kombinationstherapie aus Caelyx pegylated liposomal und Bortezomib. Diese Ergebnisse, obwohl nicht endgültig, begründeten die im Prüfplan definierte finale Analyse. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS), die nach einem medianen Follow-up von 8,6 Jahren durchgeführt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 30,8 Monate (95 % CI: 25,2–36,5 Monate) bei den Patienten mit Bortezomib als Monotherapie und 33 Monate (95 % CI: 28,9–37,1 Monate) bei den Patienten, die Caelyx pegylated liposomal plus Bortezomib als Kombinationstherapie erhielten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Caelyx pegylated liposomal ist eine polyethylenglykolisierte Liposomen-Formulierung von Doxorubicin-HCl mit einer langen Zirkulationszeit. Die polyethylenglykolisierten Liposomen enthalten an der Oberfläche gebundene hydrophile Methoxypolyethylenglykol (MPEG)-Ketten. Diese linearen MPEG-

Ketten ragen aus der Liposomenoberfläche heraus und schaffen so eine Schutzschicht, die die Wechselwirkungen zwischen der Lipid-Doppelmembran und Plasmabestandteilen vermindert. Hierdurch können die Caelyx pegylated liposomal-Liposomen länger im Blutkreislauf zirkulieren. Die polyethylenglykolisierten Liposomen sind so klein (durchschnittlicher Durchmesser von ungefähr 100 nm), dass sie intakt durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren hindurchtreten (extravasieren) können. Der Nachweis, dass polyethylenglykolisierte Liposomen aus Blutgefäßen in Tumoren eindringen und sich dort ansammeln, konnte bei Mäusen mit C-26 Colon-Karzinomen und bei transgenen Mäusen mit KS-ähnlichen Läsionen geführt werden. Die polyethylenglykolisierten Liposomen besitzen darüber hinaus eine Lipidmatrix mit geringer Permeabilität und ein wässriges Puffersystem im Inneren, die gemeinsam dafür sorgen, dass Doxorubicin-HCl während der Zirkulationszeit in den Liposomen eingeschlossen bleibt.

Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal beim Menschen unterscheidet sich signifikant von der in der Fachliteratur angegebenen Pharmakokinetik üblicher Doxorubicin-HCl-Präparate. Bei niedrigeren Dosierungen (10 mg/m² bis 20 mg/m²) zeigt Caelyx pegylated liposomal eine lineare Pharmakokinetik. Über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² zeigt Caelyx pegylated liposomal eine nicht-lineare Pharmakokinetik. Standard-Doxorubicin-HCl zeigt eine ausgeprägte Gewebeverteilung (Verteilungsvolumen: 700 bis 1100 l/m²) und eine schnelle Eliminations-Clearance (24 bis 73 l/h/m²). Im Gegensatz hierzu weist das pharmakokinetische Profil von Caelyx pegylated liposomal darauf hin, dass Caelyx pegylated liposomal überwiegend auf das Flüssigkeitsvolumen der Gefäße beschränkt bleibt und die Clearance von Doxorubicin aus dem Blut vom Liposomen-Träger abhängt. Doxorubicin wird verfügbar, nachdem die Liposomen aus den Gefäßen ausgetreten und in das Gewebekompartiment eingetreten sind.

Bei vergleichbaren Dosen sind die Plasmakonzentration und die AUC-Werte von Caelyx pegylated liposomal, welches größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicin-HCl enthält (90 % bis 95 % der Gesamtmenge des Doxorubicins), bedeutend höher als jene Werte, die mit Standard-Doxorubicin-HCl-Präparaten erzielt werden.

Caelyx pegylated liposomal ist nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anzuwenden.

Populations-Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal wurde an 120 Patienten von 10 verschiedenen klinischen Studien mit Hilfe der Methode zur Bestimmung der Pharmakokinetik in größeren Patienten-Kollektiven erhoben. Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² wurde am besten durch ein nicht-lineares Zweikompartiment-Modell nullter Ordnung und Michaelis-Menten-Elimination beschrieben. Die

mittlere intrinsische Clearance von Caelyx pegylated liposomal betrug 0,030 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,152 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,93 l/m² (Bereich 0,96 bis 3,85 l/m²), wobei dies annähernd dem Plasmavolumen entsprach. Die Halbwertszeit lag zwischen 24 und 231 Stunden bei einem Mittelwert von 73,9 Stunden.

Patientinnen mit Mammakarzinom

Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal, die an 18 Patientinnen mit Mammakarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,016 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,027 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,46 l/m² (Bereich 1,10 bis 1,64 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 71,5 Stunden (Bereich 45,2 bis 98,5 Stunden).

Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal, die an 11 Patientinnen mit Ovarialkarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,021 l/h/m² (Bereich 0,009 bis 0,041 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,95 l/m² (Bereich 1,67 bis 2,40 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 75,0 Stunden (Bereich 36,1 bis 125 Stunden).

AIDS-assoziierte KS-Patienten

Die Pharmakokinetik von Caelyx pegylated liposomal im Plasma wurde bei 23 Patienten mit KS ausgewertet, denen Einzeldosen von 20 mg/m² Doxorubicin-Hydrochlorid in einer 30minütigen Infusion verabreicht wurden. Die pharmakokinetischen Parameter von Caelyx pegylated liposomal (größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicin-HCl und geringe Anteile an nicht eingeschlossenem Doxorubicin-HCl), die nach Dosen von 20 mg/m² festgestellt wurden, sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 10

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Verabreichung bei Tieren zeigte sich, dass das Toxizitätsprofil von Caelyx pegylated liposomal bei Tieren dem Toxizitätsprofil einer Dauerinfusion mit Standard-Doxorubicin-Hydrochlorid beim Menschen sehr ähnlich ist. Bei Caelyx pegylated liposomal, in dem Doxorubicin-Hydrochlorid in polyethylenglykolisierten Liposomen eingeschlossen vorliegt, treten die Effekte jedoch wie im Folgenden beschrieben unterschiedlich stark auf:

Kardiotoxizität

Studien mit Kaninchen haben gezeigt, dass die Kardiotoxizität von Caelyx pegylated liposomal im Vergleich zu der bei konventionellen Doxorubicin-HCl-Formulierungen herabgesetzt ist.

Dermatologische Toxizität

In Studien mit wiederholter Verabreichung von Caelyx pegylated liposomal in klinisch

Tabelle 6. Pharmakokinetische Parameter bei mit Caelyx pegylated liposomal behandelten AIDS-KS-Patienten

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung
	20 mg/m ² (n = 23)
Max. Plasmakonzentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasma-Clearance (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Verteilungsvolumen (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590 ± 58,7
t _{1/2} (λ ₁) (h)	5,2 ± 1,4
t _{1/2} (λ ₂) (h)	55,0 ± 4,8

*Gemessen am Ende einer 30minütigen Infusion

relevanten Dosen bei Ratten und Hunden wurden schwerwiegende Hautentzündungen und Ulzerationen beobachtet. In der Studie mit Hunden wurden Auftreten und Schweregrad dieser Läsionen durch Reduzierung der Dosis oder Verlängerung der Dosisintervalle verringert. Ähnliche Hautläsionen, die als palmar-plantare Erythrodyssäthese bezeichnet werden, wurden auch bei Patienten nach intravenöser Dauerinfusion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anaphylaktoide Reaktion

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung bei Hunden wurde nach Verabreichung von polyethylenglykolisierten Liposomen als Placebo eine akute Reaktion beobachtet, die sich durch Blutdruckabfall, blasse Schleimhäute, Speichelfluss, Erbrechen und Phasen der Überaktivität – gefolgt von herabgesetzter Aktivität – und Lethargie äußerte. Eine ähnliche aber weniger heftige Reaktion wurde bei Hunden, die mit Caelyx pegylated liposomal und Standard-Doxorubicin behandelt wurden, beobachtet.

Das Ausmaß der blutdrucksenkenden Reaktion wurde durch eine Vorbehandlung mit Antihistaminen herabgesetzt. Diese Reaktion war jedoch nicht lebensbedrohlich und die Hunde erholten sich schnell nach Absetzen der Behandlung.

Lokale Toxizität

Subkutane Verträglichkeits-Studien weisen darauf hin, dass Caelyx pegylated liposomal nach einer möglichen Extravasation im Vergleich zu Standard-Doxorubicin-Hydrochlorid geringere Reizungen oder Schädigungen des Gewebes verursacht.

Mutagenität und Karzinogenität

Obwohl keine Studien mit Caelyx pegylated liposomal durchgeführt wurden, ist Doxorubicin-HCl, der pharmakologisch wirksame Bestandteil von Caelyx pegylated liposomal, als mutagen und karzinogen bekannt. Polyethylenglykolisierte, wirkstofffreie Liposomen sind weder mutagen noch genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Caelyx pegylated liposomal verursachte eine geringfügige bis mäßige Ovar- und Hoden-Atrophie bei Mäusen nach einer Einzaldosis von 36 mg/kg. Vermindert Hodengewicht und Hypospermie wurden bei Ratten nach wiederholten Dosen von ≥ 0,25 mg/kg/Tag festgestellt. Bei Hunden beobachtete man eine diffuse Degeneration der Samenkanälchen und eine markante Abnahme der Spermatogenese nach wiederholten Dosen von 1 mg/kg/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

Nierentoxizität

Eine Studie hat gezeigt, dass Caelyx pegylated liposomal bei einer einmaligen intravenösen Dosis von mehr als der doppelten klinischen Dosis renale Toxizität bei Affen hervorruft. Bei Ratten und Kaninchen wurde renale Toxizität sogar bei niedrigeren einmaligen Dosen von Doxorubicin HCl beobachtet. Da eine Auswertung der post-marketing Sicherheitsdatenbank für Caelyx pegylated liposomal bei Patienten keinen signifikanten Hinweis auf eine durch Caelyx pegylated liposomal verursachte Nierentoxizität ergeben hat, mögen diese Ergebnisse bei Affen keine Relevanz auf die Risikobewertung für Patienten haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- α-(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphoxyethyl]carbamoyl)-ω-methoxypoly(oxyethylen)- 40 Natriumsalz (MPEG-DSPE) vollhydriertes Phosphatidylcholin aus Sojabohnen (HSPC)
- Cholesterol
- Ammoniumsulfat
- Saccharose
- Histidin
- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

20 Monate.

Nach Verdünnung:

- Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gezeigt.
- Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C sein.
- Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muss vernichtet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas vom Typ I mit einem grauen silikonisierten Brombutylstopfen und einem Aluminiumverschluss, mit einem entnehmbaren Volumen von 10 ml (20 mg) oder 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal wird als Einzelpackung oder Zehnerpackung angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie keine Lösungen, die Niederschläge oder andere Partikel aufweisen.

Die Handhabung von Caelyx pegylated liposomal-Dispersion muss mit Vorsicht erfolgen. Dabei müssen Handschuhe getragen werden. Wenn Caelyx pegylated liposomal mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die Flächen sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Caelyx pegylated liposomal muss auf die Weise gehandhabt und vernichtet werden, die auch für andere Arzneimittel gegen Krebs üblich ist, entsprechend den lokalen Anforderungen.

Bestimmen Sie die zu verabreichende Dosis von Caelyx pegylated liposomal (gemäß der empfohlenen Dosis und der Körperoberfläche des Patienten). Entnehmen Sie der Durchstechflasche das entsprechende Volumen von Caelyx pegylated liposomal mit einer sterilen Spritze. Aseptische Bedingungen müssen unbedingt eingehalten werden, da Caelyx pegylated liposomal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Hilfsstoffe enthält. Die entsprechende Dosis muss vor der Verabreichung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Für Dosen < 90 mg wird Caelyx pegylated liposomal in 250 ml und für Dosen ≥ 90 mg in 500 ml verdünnt. Dies kann dann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden wie unter Abschnitt 4.2 genauer beschrieben.

Die Benutzung eines anderen Verdünnungsmittels als 5%ige (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung oder die Zugabe eines bakteriostatischen Hilfsstoffs, wie Benzylalkohol, kann einen Niederschlag mit Caelyx pegylated liposomal herbeiführen.

Es wird empfohlen, die Caelyx pegylated liposomal-Infusionsleitung über einen Seitenanschluss an eine Infusion mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur intravenösen Infusion anzuschließen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt