

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml Caelyx pegylated liposomal bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegyleerde liposomale formulering.

Caelyx pegylated liposomal is doxorubicinehydrochloride, ingekapseld in liposomen, voorzien van oppervlaktegebonden methoxypolyethyleenglycolmoleculen (MPEG). Dit proces, pegylering genaamd, beschermt de liposomen tegen detectie door het mononucleaire fagocyterende systeem (MFS), waardoor de liposomen langer in het bloed circuleren.

Hulpstoffen met bekend effect

Bevat volledig gehydrogeneerde sojafosfatidylcholine (uit de sojaboon) – zie rubriek 4.3.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (steriel concentraat)

De dispersie is steriel, doorzichtig en rood.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Caelyx pegylated liposomal is geïndiceerd:

- Als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie er een verhoogd risico op hartaandoeningen is.
- Voor de behandeling van een gevorderd ovariumcarcinoom bij vrouwen bij wie een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald heeft.
- In combinatie met bortezomib voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of hiervoor niet in aanmerking komen.
- Voor de behandeling van het met AIDS geassocieerde Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling (< 200 CD4-lymfocyten/mm³) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte.

Caelyx pegylated liposomal kan worden gebruikt als systemische eerstelijnschemotherapie, of als tweedelijnschemotherapie bij AIDS-KS-patiënten bij wie de ziekte al gevorderd is ondanks, of bij patiënten die intolerant geworden zijn voor, de eerder toegepaste systemische combinatiechemotherapie met tenminste twee van de volgende stoffen: een vinca-alkaloïde, bleomycine en standaard doxorubicine (of een ander antracycline).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Caelyx pegylated liposomal mag uitsluitend toegediend worden onder toezicht van een ervaren oncoloog gespecialiseerd in de toediening van cytotoxische stoffen.

Caelyx pegylated liposomal vertoont unieke farmacokinetische eigenschappen en mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

Dosering

Mammacarcinoom/Ovariumcarcinoom

Een dosis van 50 mg/m² Caelyx pegylated liposomal wordt eenmaal om de 4 weken intraveneus toegediend zolang de aandoening niet verder evolueert en de patiënt de behandeling blijft verdragen.

Multipel myeloom

Een dosis van 30 mg/m² Caelyx pegylated liposomal wordt toegediend op dag 4 van de 3 weken durende behandeling met bortezomib als een 1 uur durende infusie onmiddellijk na de infusie met bortezomib. De behandeling met bortezomib bestaat uit een dosis van 1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8 en 11 om de 3 weken. De dosis moet worden herhaald zolang patiënten voldoende respons vertonen en de behandeling verdragen. Dosering van beide geneesmiddelen op dag 4 kan worden uitgesteld met maximaal 48 uur indien medisch noodzakelijk. De doses bortezomib moeten worden toegediend met een interval van ten minste 72 uur.

Met AIDS geassocieerd KS

Een dosis van 20 mg/m² Caelyx pegylated liposomal wordt iedere twee tot drie weken intraveneus toegediend. Intervallen van minder dan 10 dagen dienen vermeden te worden, aangezien accumulatie van het geneesmiddel en verhoogde toxiciteit niet uitgesloten kunnen worden. Het wordt aanbevolen de patiënten gedurende twee tot drie maanden te behandelen om een therapeutische respons te verkrijgen. De behandeling voortzetten, indien noodzakelijk, om een therapeutische respons te handhaven.

Voor alle patiënten

Als de patiënt vroegtijdige symptomen of tekenen van een infusiereactie vertoont (zie rubrieken 4.4 en 4.8), moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden, moet een passende premedicatie worden toegediend (antihistaminicum en/of kortwerkend corticosteroid) en moet met een lagere snelheid herbegonnen worden.

Richtlijnen voor de dosisaanpassing van Caelyx pegylated liposomal

Om bijwerkingen zoals palmar-plantaire erythrodysesthesie (PPE), stomatitis of hematologische toxiciteit te behandelen, kan de dosis verminderd of de toediening vertraagd worden. De onderstaande tabellen geven richtlijnen voor het aanpassen van de dosis Caelyx pegylated liposomal als gevolg van deze bijwerkingen. De graden van toxiciteit die in deze tabellen vermeld worden, zijn gebaseerd op de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

De tabellen voor PPE (Tabel 1) en stomatitis (Tabel 2) geven het schema dat gevolgd werd voor aanpassing van de dosis tijdens klinische onderzoeken naar de behandeling van mamma- of ovariumcarcinoom (aanpassing van de aanbevolen behandelingscyclus van 4 weken). Als deze toxiciteiten zich voordoen bij patiënten met een met AIDS geassocieerd KS, kan de aanbevolen cyclus van 2 tot 3 weken behandeling op soortgelijke wijze aangepast worden.

De tabel voor de hematologische toxiciteit (Tabel 3) geeft het schema dat gevolgd werd voor aanpassing van de dosis tijdens klinische onderzoeken enkel naar de behandeling van patiënten met mamma- of ovariumcarcinoom. De aanpassing van de dosis voor AIDS-KS-patiënten wordt vermeld onder tabel 4.

Tabel 1. Palmair-plantaire erythrodysesthesie

	Week na de vorige toediening van Caelyx pegylated liposomal		
Toxiciteitsgraad bij de huidige evaluatie	Week 4	Week 5	Week 6
Graad 1 (mild erytheem, zwelling of desquamatio zonder verstoring van de dagelijkse activiteiten)	Volgende dosis tenzij patiënt vroeger graad 3 of 4 huidtoxiciteit vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Volgende dosis tenzij patiënt vroeger graad 3 of 4 huidtoxiciteit vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Verminder de dosis met 25 %; keer terug naar een interval van 4 weken
Graad 2 (erytheem, desquamatio of zwelling met verstoring van normale fysieke activiteiten, zonder deze te beletten; kleine blaren of zweren kleiner dan 2 cm in diameter)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Verminder de dosis met 25 %; keer terug naar een interval van 4 weken
Graad 3 (blaren, zweren of zwelling die lopen of normale dagelijkse activiteiten verstoren; kan geen gewone kleding dragen)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug
Graad 4 (verspreid of lokaal proces dat infectieuze complicaties veroorzaakt, of bedlegerigheid of ziekenhuisopname)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug

Tabel 2. Stomatitis

	Week na de vorige toediening van Caelyx pegylated liposomal		
Toxiciteitsgraad bij de huidige evaluatie	Week 4	Week 5	Week 6
Graad 1 (pijnloze zweren, erytheem of milde pijn)	Volgende dosis tenzij patiënt vroeger graad 3 of 4 stomatitis vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Volgende dosis tenzij patiënt vroeger graad 3 of 4 stomatitis vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Verminder de dosis met 25 %; keer terug naar een interval van 4 weken of trek patiënt terug, volgens het oordeel van de arts

Graad 2 (pijnlijk erytheem, oedeem of ulcers, maar kan eten)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Verminder de dosis met 25 %; keer terug naar een interval van 4 weken of trek patiënt terug, volgens het oordeel van de arts
Graad 3 (pijnlijk erytheem, oedeem of ulcers, maar kan niet eten)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug
Graad 4 (vereist parenterale of enterale ondersteuning)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug

Tabel 3. Hematologische toxiciteit (ANC (neutrofielen) of trombocytten) – Behandelingsstrategie voor patiënten met mamma- of ovariumcarcinoom

GRAAD	ANC (neutrofielen)	TROMBOCYTEN	WIJZIGING
Graad 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Hervat de behandeling zonder dosisreductie.
Graad 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Wacht tot ANC \geq 1.500 en bloedplaatjes \geq 75.000; dien een volgende dosis toe zonder dosisreductie.
Graad 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Wacht tot ANC \geq 1.500 en bloedplaatjes \geq 75.000; dien een volgende dosis toe zonder dosisreductie.
Graad 4	< 500	< 25.000	Wacht tot ANC \geq 1.500 en bloedplaatjes \geq 75.000; verminder de dosis met 25 % of dien de volledige dosis toe met ondersteuning van groeifactor.

Bij patiënten met multipel myeloom die met Caelyx pegylated liposomal in combinatie met bortezomib worden behandeld en PPE of stomatitis ondervinden, moet de dosis Caelyx pegylated liposomal worden gewijzigd zoals beschreven in respectievelijk Tabel 1 en 2 hierboven. Tabel 4 hieronder beschrijft het schema dat wordt gevolgd voor andere dosisveranderingen tijdens het klinisch onderzoek naar de behandeling van patiënten met multipel myeloom die met Caelyx pegylated liposomal in combinatie met bortezomib worden behandeld. Voor gedetailleerde informatie over dosering en dosisaanpassingen van bortezomib, zie de SPC van bortezomib.

Tabel 4. Dosisaanpassingen van Caelyx pegylated liposomal + bortezomib combinatietherapie – patiënten met multipel myeloom

Toestand patiënt	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Koorts \geq 38°C en ANC < 1.000/mm ³	Vóór dag 4, doseer deze cyclus niet; na dag 4, verminder de volgende dosis met 25 %.	Verminder de volgende dosis met 25 %.

Op elke dag van toediening van het geneesmiddel na dag 1 van elke cyclus: Bloedplaatjestelling < 25.000/mm ³ Hemoglobine < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Vóór dag 4, doseer deze cyclus niet; na dag 4, verminder de volgende dosis met 25 % tijdens de volgende cycli als bortezomib wordt verminderd vanwege hematologische toxiciteit.*	Doseer niet; als 2 of meer doses niet worden gegeven tijdens een cyclus, verminder de dosis met 25 % tijdens de volgende cycli.
Graad 3 of 4 niet-hematologische aan het geneesmiddel gerelateerde toxiciteit	Doseer niet totdat de graad weer < 2 is en verminder de dosis met 25 % voor alle volgende doses.	Doseer niet totdat de graad weer < 2 is en verminder de dosis met 25 % voor alle volgende doses.
Neuropathische pijn of perifere neuropathie	Geen dosisaanpassingen.	Zie de SPC van bortezomib.

*voor meer informatie over dosering en dosisaanpassing van bortezomib, zie de SPC van bortezomib

Bij AIDS-KS-patiënten behandeld met Caelyx pegylated liposomal kan hematologische toxiciteit een dosisvermindering, stopzetting of uitstel van therapie noodzakelijk maken. Onderbreek tijdelijk de therapie met Caelyx pegylated liposomal bij patiënten van wie de ANC-telling < 1.000/mm³ is en/of de telling van de bloedplaatjes < 50.000/mm³ is. Als aanvullende therapie mag G-CSF (of GM-CSF) gegeven worden om de bloedtelling te ondersteunen wanneer de ANC-telling < 1.000/mm³ is in de volgende cyclus.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetische eigenschappen van Caelyx pegylated liposomal die bepaald werden bij een klein aantal patiënten met verhoogde totale bilirubinewaarden, verschillen niet van die bij patiënten met normale totale bilirubine. Tot nadere gegevens beschikbaar zijn, moet de dosis Caelyx pegylated liposomal bij patiënten met een leverdysfunctie evenwel verminderd worden op basis van de ervaring uit de klinische onderzoeken naar mamma- en ovariumcarcinoom, op de hiernavolgende wijze. Als de bilirubineconcentratie in het begin van de behandeling tussen 1,2 en 3,0 mg/dl ligt, moet de eerste dosis met 25 % verminderd worden. Bij een bilirubineconcentratie > 3,0 mg/dl moet de eerste dosis met 50 % verminderd worden. Als de patiënt de eerste dosis verdraagt zonder een stijging van de serumbilirubine of de leverenzymen, kan de dosis voor cyclus 2 verhoogd worden tot het volgende dosisniveau, d.w.z. bij een vermindering van de eerste dosis met 25 %: stijging tot de volledige dosis voor cyclus 2; bij een vermindering van de eerste dosis met 50 %: verhoging tot 75 % van de volledige dosis voor cyclus 2. Als het product goed verdragen wordt, kan de dosis voor de volgende cycli verhoogd worden tot de volledige dosis. Caelyx pegylated liposomal mag toegediend worden aan patiënten met levermetastasen met een gelijktijdige verhoging van de bilirubine en de leverenzymen tot viermaal de bovengrens van de normale waarden. Vóór de toediening van Caelyx pegylated liposomal moet de leverfunctie geëvalueerd worden door middel van conventionele klinische laboratoriumtests zoals ALT/AST, alkalische fosfatase en bilirubine.

Nierinsufficiëntie

Aangezien doxorubicine gemetaboliseerd wordt door de lever en uitgescheiden wordt in de gal, is een dosisaanpassing in principe niet nodig. Farmacokinetische gegevens op basis van een populatie (binnen het bereik van een geteste creatinineklaring van 30-156 ml/min) tonen aan dat de klaring van Caelyx pegylated liposomal niet wordt beïnvloed door de nierfunctie. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min.

Patiënten met een met AIDS geassocieerd KS en met splenectomie

Aangezien men geen ervaring heeft met Caelyx pegylated liposomal bij patiënten die een splenectomie ondergaan hebben, is een behandeling met Caelyx pegylated liposomal niet aan te raden.

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Caelyx pegylated liposomal wordt niet aanbevolen bij patiënten beneden 18 jaar.

Ouderen

Een populatie-gebaseerde analyse toont aan dat de leeftijd over het geteste bereik (21 - 75 jaar) geen significante invloed heeft op de farmacokinetische eigenschappen van Caelyx pegylated liposomal.

Wijze van toediening

Caelyx pegylated liposomal wordt toegediend via een intraveneus infuus. Voor verdere instructies over de bereiding en speciale voorzorgsmaatregelen (zie rubriek 6.6).

Dien Caelyx pegylated liposomal niet toe als een bolusinjectie of in de vorm van een onverdunde dispersie. Het wordt aanbevolen de infuuslijn voor Caelyx pegylated liposomal aan te sluiten via de zijklep van een intraveneus infuus van 5 % (50 mg/ml) glucose, om verdere verdunning mogelijk te maken en het risico op trombose en extravasatie te vermijden. De infusie mag in een perifere vene worden toegediend. Niet gebruiken met *in-line* filters. Caelyx pegylated liposomal mag niet intramusculair of subcutaan toegediend worden (zie rubriek 6.6).

Voor doses < 90 mg: verdun Caelyx pegylated liposomal in 250 ml van een 5 % (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie.

Voor doses ≥ 90 mg: verdun Caelyx pegylated liposomal in 500 ml van een 5 % (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie.

Mammacarcinoom/Ovariumcarcinoom/Multipel myeloom

Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een infusiesnelheid van niet meer dan 1 mg/minuut. Als er geen infusiereactie wordt waargenomen, mogen de volgende infusies van Caelyx pegylated liposomal over een periode van 60 minuten worden toegediend.

Bij patiënten die een infusiereactie ondervinden, dient de toediening van de intraveneuze infusie als volgt te worden aangepast:

5% van de totale dosis dient langzaam te worden toegediend per infusie gedurende de eerste 15 minuten. Indien er geen reactie optreedt, kan de infusiesnelheid verdubbeld worden gedurende de volgende 15 minuten. Indien het product goed verdragen wordt, kan de resterende dosis toegediend worden gedurende het volgende uur. De totale infusieduur bedraagt 90 minuten.

Met AIDS geassocieerd KS

De dosis Caelyx pegylated liposomal wordt verdund in 250 ml van een 5 % (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie en wordt toegediend door middel van een 30 minuten durende intraveneuze infusie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, pinda's of soja, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Caelyx pegylated liposomal mag niet worden gebruikt voor de behandeling van AIDS-KS dat doeltreffend behandeld kan worden met lokale therapie of systemische alfa-interferontherapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Caelyx pegylated liposomal mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride vanwege het verschil in farmacokinetisch profiel en doseringsschema's.

Cardiale toxiciteit

Het wordt aanbevolen alle patiënten die Caelyx pegylated liposomal toegediend krijgen routinematig te onderwerpen aan ECG-monitoring. Kortstondige ECG-wijzigingen, zoals afplating van de T-golf, onderdrukking van het S-T-segment en het optreden van goedaardige aritmieën, worden niet beschouwd als verplichte indicaties tot stopzetten van de Caelyx pegylated liposomal -therapie. Een vermindering van het QRS-complex is echter een duidelijkere aanwijzing voor cardiale toxiciteit. Bij

het optreden van een dergelijke wijziging moet overwogen worden de test die het beste uitsluitsel kan geven voor myocardletsel door antracyclinegebruik, nl. een endomyocardiale biopsie, uit te voeren.

Meer specifieke methoden voor de evaluatie en monitoring van de hartfunctie in vergelijking met het ECG zijn: een meting van de linker ventriculaire ejectiefractie door echocardiografie of bij voorkeur door “multigated” angiografie (MUGA). Alvorens de therapie met Caelyx pegylated liposomal te starten, moeten deze methodes routinematig toegepast worden en periodiek herhaald worden tijdens de behandeling. De linker ventriculaire functie moet worden geëvalueerd vóór iedere bijkomende toediening van Caelyx pegylated liposomal die de levenslange cumulatieve dosis antracycline van 450 mg/m^2 overschrijdt.

De evaluatietesten en -methoden zoals hierboven vermeld i.v.m. de monitoring van de hartfunctie tijdens antracyclinetherapie, moeten in de volgende volgorde toegepast worden: ECG-monitoring, meting van de linker ventriculaire ejectiefractie, endomyocardiale biopsie. Indien het resultaat van een van deze testen mogelijke cardiale letsels aantoonde die in verband gebracht kunnen worden met de therapie met Caelyx pegylated liposomal, moeten de voordelen van het voortzetten van de therapie zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico op myocardiale letsels.

Bij patiënten met hartziekten die een behandeling vereisen, mag Caelyx pegylated liposomal uitsluitend toegediend worden als de voordelen voor de patiënten opwegen tegen de risico's.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartdysfunctie wanneer die Caelyx pegylated liposomal toegediend krijgen.

Bij vermoeden van cardiomyopathie, d.w.z. dat de linker ventriculaire ejectiefractie aanzienlijk gedaald is ten opzichte van de waarden van vóór de behandeling en/of de linker ventriculaire ejectiefractie lager is dan de prognostisch relevante waarde (bv. $< 45 \%$), kan een endomyocardiale biopsie overwogen worden en moeten de voordelen van het voortzetten van de therapie zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico op irreversibel cardiaal letsel.

Congestief hartfalen ten gevolge van cardiomyopathie kan plotseling optreden zonder voorafgaande ECG-wijzigingen en kan ook verschillende weken nadat de therapie gestopt werd, optreden.

Patiënten die andere antracyclinepreparaten toegediend kregen, moeten nauwgezet gevolgd worden. Voor de totale dosis doxorubicinehydrochloride moet ook rekening gehouden worden met vroegere (of gelijktijdige) therapie met cardiotoxische geneesmiddelen zoals andere antracyclines/antraquinonen of bijvoorbeeld 5-fluorouracil. Cardiale toxiciteit kan zich ook voordoen bij cumulatieve doses antracycline lager dan 450 mg/m^2 bij patiënten die eerder een bestraling van het mediastinum ondergingen of bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met cyclofosfamide krijgen.

Het cardiale veiligheidsprofiel voor het aanbevolen doseringsschema voor zowel mamma- als ovariumcarcinoom (50 mg/m^2) komt overeen met het profiel van 20 mg/m^2 bij AIDS-KS-patiënten (zie rubriek 4.8).

Myelosuppressie

Veel patiënten die met Caelyx pegylated liposomal behandeld worden, hebben baseline myelosuppressie te wijten aan factoren zoals hun voorafbestaande HIV-ziekte of gelijktijdig of eerder gebruik van verscheidene soorten medicatie, of tumoren die het beenmerg aantasten. Tijdens het belangrijkste onderzoek bij patiënten met ovariumcarcinoom die behandeld werden met een dosis van 50 mg/m^2 was de myelosuppressie doorgaans licht tot matig, omkeerbaar en niet gerelateerd aan episoden van neutropenische infectie of sepsis. Tijdens een gecontroleerd klinisch onderzoek met Caelyx pegylated liposomal vs. topotecan was de incidentie van behandelingsgerelateerde sepsis bovendien aanzienlijk lager bij met Caelyx pegylated liposomal behandelde patiënten met ovariumcarcinoom in vergelijking met de met topotecan behandelde groep. Een vergelijkbare lage incidentie van myelosuppressie werd waargenomen bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom die Caelyx pegylated liposomal als eerstelijnsbehandeling toegediend kregen tijdens een klinisch onderzoek. In tegenstelling tot de ervaring bij patiënten met mamma- of

ovariumcarcinoom lijkt myelosuppressie bij AIDS-KS-patiënten de dosisbeperkende bijwerking te zijn (zie rubriek 4.8). Wegens het potentiële gevaar voor beenmergsuppressie moeten periodieke bloedtellingen herhaaldelijk uitgevoerd worden gedurende de therapie met Caelyx pegylated liposomal en in ieder geval vóór iedere toediening van Caelyx pegylated liposomal.

Ernstige, langdurige myelosuppressie kan resulteren in superinfectie of bloedingen.

Tijdens gecontroleerde vergelijkende klinische onderzoeken bij patiënten met AIDS-KS versus een bleomycine/vincristineschema, bleken opportunistische infecties vaker voor te komen tijdens behandeling met Caelyx pegylated liposomal. Patiënten en artsen moeten op de hoogte zijn van deze hogere incidentie en de aangewezen maatregelen nemen.

Secundaire hematologische maligniteiten

Net zoals het geval is met andere antineoplastische agentia die het DNA aantasten, werden secundaire acute myeloïde leukemie en myelodysplasie gerapporteerd bij patiënten die een combinatietherapie met doxorubicine kregen. Daarom dient elke patiënt die met doxorubicine behandeld wordt onder hematologische controle gehouden te worden.

Secundaire orale neoplasmata

Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van secundaire mondkanker bij patiënten die langdurig (meer dan een jaar) werden blootgesteld aan Caelyx pegylated liposomal of bij degenen die een cumulatieve dosis van Caelyx pegylated liposomal ontvingen die groter was dan 720 mg/m². Gevallen van secundaire mondkanker werden zowel gediagnosticeerd tijdens behandeling met Caelyx pegylated liposomal als tot 6 jaar na de laatste dosis. Patiënten dienen met regelmatige tussenpozen te worden onderzocht op de aanwezigheid van ulceratie in de mond of op andere orale ongemakken die kunnen wijzen op secundaire mondkanker.

Aan infusie gerelateerde reacties

Ernstige en soms levensbedreigende infusiereacties, die gekenmerkt worden door allergieachtige of anafylactoïdachtige reacties, met symptomen zoals astma, flush, urticariële uitslag, pijn op de borst, koorts, hypertensie, tachycardie, pruritus, transpireren, kortademigheid, faciaal oedeem, rillingen, rugpijn, beklemming op de borst en de keel en/of hypotensie, kunnen binnen enkele minuten na het starten van de infusie van Caelyx pegylated liposomal optreden. Zeer zelden werden eveneens convulsies waargenomen geassocieerd met infusiereacties. Het tijdelijk stopzetten van de infusie leidde doorgaans tot het verdwijnen van deze symptomen zonder verdere behandeling. Medicatie voor de behandeling van deze symptomen (b.v. antihistaminica, corticosteroiden, adrenaline en anticonvulsiva), evenals noodvoorzieningen moeten echter onmiddellijk beschikbaar zijn voor gebruik. Bij de meeste patiënten kan de behandeling hervat worden nadat alle symptomen verdwenen zijn, zonder recurrentie. Infusiereacties keren na de eerste behandelingscyclus zelden weer. Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een infusiesnelheid van niet meer dan 1 mg/minuut (zie rubriek 4.2).

Palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom (PPE)

PPE wordt gekarakteriseerd door pijnlijke maculeuze rode huiduitslag. Als patiënten dit krijgen, wordt het meestal vastgesteld na twee of drie behandelingscycli. Bij de meeste patiënten treedt binnen 1-2 weken verbetering op, in sommige gevallen kan het 4 weken of langer duren vooraleer het volledig verdwenen is. Een dosis pyridoxine van 50-150 mg/dag en corticosteroiden zijn gebruikt als profylaxe en voor de behandeling van PPE; deze therapieën werden echter niet geëvalueerd tijdens fase-III-onderzoeken. Andere strategieën voor de preventie en de behandeling van PPE omvatten het koel houden van de handen en de voeten door ze in koel water te houden (dompelen, baden of zwemmen), het vermijden van overmatige warmte en heet water en het onbedekt houden (het niet dragen van sokken, handschoenen of nauwaansluitende schoenen). PPE lijkt hoofdzakelijk gerelateerd te zijn aan het doseringsschema en kan beperkt worden door het dosisinterval met 1-2 weken te verlengen (zie rubriek 4.2). Deze reactie kan echter bij sommige patiënten ernstig en invaliderend zijn en kan de stopzetting van de behandeling vereisen (zie rubriek 4.8).

Extravasatie

Hoewel tot op heden plaatselijke necrose ten gevolge van extravasatie slechts zeer zelden werd gemeld, wordt Caelyx pegylated liposomal als irriterend beschouwd. Uit dierproeven blijkt dat toediening van doxorubicinehydrochloride als een liposomale formulering, de kans op extravasatieletsel reduceert. Als tekenen of symptomen van extravasatie (bijvoorbeeld een stekend gevoel, erytheem) optreden, onderbreek de infusie onmiddellijk en start opnieuw in een andere ader. Teneinde de plaatselijke reactie te verlichten, kan het raadzaam zijn gedurende 30 minuten ijs op de plaats van de extravasatie aan te brengen. Caelyx pegylated liposomal mag niet intramusculair of subcutaan toegediend worden.

Patiënten met diabetes

Denk eraan dat iedere injectieflacon Caelyx pegylated liposomal sucrose bevat en dat Caelyx pegylated liposomal wordt toegediend in een 5 % (50 mg/ml) glucoseoplossing voor intraveneuze infusie.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is in wezen 'natriumvrij'.

Voor vaak voorkomende bijwerkingen die dosisaanpassing of stopzetting vereisten, zie rubriek 4.8.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met Caelyx pegylated liposomal werden geen formele geneesmiddeleninteractieonderzoeken uitgevoerd, hoewel bij patiënten met maligniteiten van gynaecologische aard fase-II-combinatieonderzoeken met conventionele chemotherapie werden uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat die een reactie aangaan met standaard doxorubicinehydrochloride. Het is mogelijk dat Caelyx pegylated liposomal, net zoals andere doxorubicinehydrochloridepreparaten, de toxiciteit van andere therapieën tegen kanker potentieert. Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met vaste tumoren (waaronder mamma- en ovariumcarcinoom) die tegelijk met cyclofosfamiden of taxanen werden behandeld, werden geen nieuwe bijkomende toxiciteiten vastgesteld. Bij patiënten met AIDS werden exacerbatie van door cyclofosfamide veroorzaakte hemorragische cystitis en verergering van levertoxiciteit van 6-mercaptopurine gerapporteerd met standaard doxorubicinehydrochloride. Voorzichtigheid moet betracht worden als andere cytotoxische middelen - vooral myelotoxische middelen - tegelijkertijd worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Doxorubicinehydrochloride veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Daarom dient Caelyx pegylated liposomal niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet aangeraden worden om zwangerschap te vermijden terwijl zijzelf of hun mannelijke partner Caelyx pegylated liposomal toegediend krijgen en tijdens de zes maanden na het beëindigen van de Caelyx pegylated liposomal -therapie (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Caelyx pegylated liposomal wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien veel geneesmiddelen, met inbegrip van antracyclines, worden uitgescheiden in de moedermelk, en aangezien er potentieel ernstige bijwerkingen kunnen optreden bij zuigelingen, moeten moeders het geven van borstvoeding stopzetten alvorens de behandeling met Caelyx pegylated liposomal te starten. Medische deskundigen bevelen aan dat met HIV geïnfecteerde vrouwen in geen geval borstvoeding geven aan hun kinderen om transmissie van HIV te vermijden.

Vruchtbaarheid

Het effect van doxorubicinehydrochloride op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Caelyx pegylated liposomal heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens tot op heden uitgevoerde klinische onderzoeken echter werd duizeligheid en slaperigheid soms (< 5%) toegeschreven aan de toediening van Caelyx pegylated liposomal. Patiënten die dit ondervinden moeten het besturen en het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren neutropenie, misselijkheid, leukopenie, anemie en vermoeidheid.

Ernstige bijwerkingen (graad 3/4 bijwerkingen die optraden bij $\geq 2\%$ van de patiënten), waren neutropenie, PPE, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie, stomatitis, vermoeidheid, diarree, braken, misselijkheid, koorts, dyspnoe en pneumonie. Minder frequent gemelde ernstige bijwerkingen waren *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, abdominale pijn, cytomegalovirus-infectie waaronder cytomegaloviruschorioretinitis, asthenie, hartstilstand, hartfalen, congestief hartfalen, longembolie, tromboflebitis, veneuze trombose, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom.

Bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 5 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die Caelyx pegylated liposomal kregen, bij 4.231 patiënten voor de behandeling van borstkanker, ovariumkanker, multipel myeloom en met AIDS geassocieerd KS. Postmarketing bijwerkingen zijn ook opgenomen en aangeduid met “^{cb}”. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, indien relevant, worden de bijwerkingen voorgesteld in dalende volgorde van ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met Caelyx pegylated liposomal

Systeem/orgaanklassen	Frequentie alle graden	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Sepsis
		Pneumonie
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie
		Cytomegalovirus-infectie waaronder cytomegaloviruschorioretinitis
		<i>Mycobacterium avium</i> -complex-infectie
		Candidiase
		Herpes zoster
		Urineweginfectie
		Infectie
		Infectie van de bovenste luchtwegen
		Orale candidiase
		Folliculitis
		Faryngitis
		Nasofaryngitis
	Soms	Herpes simplex
Sommige	Schimmelinfectie	

	Zelden	Opportunistische infectie (waaronder <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Acute myeloïde leukemie ^b
		Myelodysplastisch syndroom ^b
		Oraal neoplasma ^b
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie
		Neutropenie
		Lymfopenie
		Anemie (waaronder hypochroom)
	Vaak	Trombocytopenie
		Febriele neutropenie
	Soms	Pancytopenie
Zelden	Trombocytose	
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Beenmergfalen
		Overgevoeligheid
	Zelden	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anafylactoïde reactie
		Verminderde eetlust
	Vaak	Cachexie
		Dehydratie
		Hypokaliëmie
		Hyponatriëmie
	Soms	Hypocalciëmie
Hyperkaliëmie		
Hypomagnesiëmie		
Psychische stoornissen	Vaak	Verwardheid
		Angst
		Depressie
		Slapeloosheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie
		Perifere sensorische neuropathie
		Neuralgie
		Paresthesie
		Hypo-esthesie
		Dysgeusie
		Hoofdpijn
		Lethargie
		Duizeligheid
	Soms	Polyneuropathie
		Convulsie
		Syncope
		Dysexthesie
Oog-aandoeningen	Vaak	Slaperigheid
		Conjunctivitis
	Soms	Wazig zien
Zelden	Verhoogde lacrimatie	
Hart-aandoeningen ^a	Soms	Retinitis
		Tachycardie
		Hartkloppingen
		Hartstilstand

		Hartfalen	
		Congestief hartfalen	
		Cardiomyopathie	
		Cardiotoxiciteit	
	Zelden	Ventriculaire aritmie	
		Rechter bundeltakblok	
		Geleidingsstoornis	
		Atrioventriculair blok	
		Cyanose	
Bloedvat-aandoeningen	Vaak	Hypertensie	
		Hypotensie	
		Overmatig blozen	
	Soms	Longembolie	
		Necrose op de infusieplaats (waaronder wekedelennecrose en huidnecrose)	
		Flebitis	
		Orthostatische hypotensie	
	Zelden	Tromboflebitis	
		Veneuze trombose	
Vasodilatatie			
Ademhalingsstel sel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Dyspnoe	
		Inspanningsdyspnoe	
		Bloedneus	
		Hoesten	
	Soms	Astma	
		Ongemak op de borst	
	Zelden	Keelbeklemming	
	Maagdarmstelsel aandoeningen	Zeer vaak	Stomatitis
			Misselijkheid
Braken			
Diarree			
Obstipatie			
Vaak		Gastritis	
		Afteuze stomatitis	
		Ulceratie van de mond	
		Dyspepsie	
		Dysfagie	
		Oesofagitis	
		Abdominale pijn	
		Pijn in de bovenbuik	
		Pijn in de mond	
Droge mond			
Soms		Flatulentie	
		Gingivitis	
Zelden		Glossitis	
		Ulceratie van de lippen	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Palmair-plantair erythrodysesthesiesyndroom ^a	
		Uitslag (waaronder erythemateus, maculopapulair en papulair)	
		Alopecia	
	Vaak	Afschilfering van de huid	
		Blaarvorming	
		Droge huid	
		Erytheem	

		Pruritus
		Hyperhidrose
		Hyperpigmentatie van de huid
	Soms	Dermatitis
		Exfoliatieve dermatitis
		Acne
		Huidulcus
		Allergische dermatitis
		Urticaria
		Huidverkleuring
		Petechiën
		Pigmentatiestoornis
		Nagelaandoening
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
		Erythema multiforme
		Bulleuze dermatitis
		Lichenoïde keratose
	Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn (waaronder skeletspierstelsel borstprijn, rugpijn, pijn in ledematen)
	Vaak	Spier spasmen
		Myalgie
		Artralgie
		Botpijn
	Soms	Spierzwakte
Nier- en urineweg-aandoeningen	Vaak	Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Soms	Pijn in de borst
	Zelden	Vaginale infectie
		Scrotaal erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Zeer vaak	Pyrexie
		Vermoeidheid
	Vaak	Infusiegerelateerde reactie
		Pijn
		Pijn op de borst
		Griepachtige ziekte
		Rillingen
		Slijmvliesontsteking
		Asthenie
		Malaise
		Oedeem
		Perifeer oedeem
	Soms	Extravasatie op de toedieningsplaats
		Injectieplaatsreactie
		Gezichtsoedeem
		Hyperthermie
	Zelden	Slijmvlies-aandoening
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsverlies
	Soms	Verminderde ejectionfractie
	Zelden	Abnormale leverfunctietest (waaronder verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogd

		alanineaminotransferase en verhoogd aspartaataminotransferase)
		Verhoogd creatinine in het bloed
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Radiatie-recallfenomeen ^a

^a Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^b Postmarketing bijwerking

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Palmair-plantaire erythrodysesthesie

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens klinische onderzoeken naar mamma- en ovariumcarcinoom was palmair-plantaire erythrodysesthesie (PPE). De totale incidentie van gemelde PPE bedroeg respectievelijk 41,3 % en 51,1 % in de klinische onderzoeken naar ovarium- en mammacarcinoom. Deze bijwerkingen waren voornamelijk licht, met ernstige (graad 3) gevallen gemeld bij 16,3% en 19,6% van de patiënten. De gemelde incidentie van levensbedreigende gevallen (graad 4) bedroeg < 1%. Soms leidde PPE tot een definitieve stopzetting van de behandeling (1,9% en 10,8%). PPE werd gemeld bij 16% van de patiënten met multipel myeloom die een combinatietherapie van Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib kregen. Graad 3 PPE werd gemeld bij 5% van de patiënten. Graad 4 PPE werd niet gemeld. Het percentage PPE was substantieel lager in de AIDS-KS-populatie (1,3% alle graden, 0,4% graad 3 PPE, geen graad 4 PPE). Zie rubriek 4.4.

Opportunistische infecties

Respiratoire bijwerkingen kwamen vaak voor tijdens klinische onderzoeken met Caelyx pegylated liposomal, en zouden in verband gebracht kunnen worden met opportunistische infecties (OI's) bij patiënten met AIDS. Opportunistische infecties zijn vastgesteld bij KS-patiënten na toediening van Caelyx pegylated liposomal en worden regelmatig vastgesteld bij patiënten met door HIV veroorzaakte immunodeficiëntie. De meest algemeen waargenomen OI's vastgesteld tijdens klinische onderzoeken waren candidiase, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie en *Mycobacterium-avium*-complex.

Cardiale toxiciteit

Een frequenter voorkomen van congestief hartfalen wordt in verband gebracht met de doxorubicinetherapie bij levenslange cumulatieve doses van > 450 mg/m² of bij lagere doses voor patiënten met een risico op hartaandoeningen. Bij negen van de tien endomyocardiale biopsieën van AIDS-KS-patiënten die cumulatieve doseringen Caelyx pegylated liposomal van meer dan 460 mg/m² toegediend kregen, werd geen door antracycline geïnduceerde cardiomyopathie aangetoond. De aanbevolen dosis van Caelyx pegylated liposomal voor AIDS-KS-patiënten is 20 mg/m² om de twee tot drie weken. De cumulatieve dosis waarbij cardiotoxiciteit voor deze AIDS-KS-patiënten zorgwekkend zou worden (> 400 mg/m²) zou meer dan 20 kuren met Caelyx pegylated liposomal vragen gedurende 40 tot 60 weken.

Er werden bovendien endomyocardiale biopsieën uitgevoerd bij 8 patiënten met vaste tumoren die cumulatieve doses antracycline van 509 mg/m² - 1.680 mg/m² kregen. Het bereik van de cardiotoxiciteitsscores volgens Billingham bedroeg graad 0 - 1,5. Deze scores komen overeen met geen of lichte cardiale toxiciteit.

Tijdens het belangrijkste fase-III-onderzoek versus doxorubicine beantwoordden 58/509 (11,4 %) van de gerandomiseerde patiënten (10 behandeld met 50 mg/m² Caelyx pegylated liposomal om de 4 weken versus 48 behandeld met 60 mg/m² doxorubicine om de 3 weken), aan de criteria voor cardiale toxiciteit tijdens de behandeling en/of follow-up, zoals die in het protocol vastgelegd waren. Cardiale toxiciteit werd gedefinieerd als een daling van 20 punten of meer ten opzichte van de uitgangswaarde als de linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) in rusttoestand binnen het normale bereik bleef, of als een daling van 10 punten of meer als de LVEF afweek (minder dan de onderste limiet voor normaal). Geen van de 10 patiënten die Caelyx pegylated liposomal kregen en cardiale toxiciteit hadden volgens de criteria voor de LVEF, ontwikkelden tekenen en symptomen van CHF. 10

van de 48 patiënten die doxorubicine kregen en cardiale toxiciteit hadden volgens de criteria voor de LVEF, ontwikkelden daarentegen tekenen en symptomen van CHF.

Bij patiënten met vaste tumoren, waaronder een subgroep van patiënten met mamma- en ovariumcarcinoom, die behandeld werden met een dosis van 50 mg/m²/cyclus met een levenslange cumulatieve dosis antracycline tot 1.532 mg/m², was de incidentie van klinisch significante cardiale dysfunctie laag. Van de 418 patiënten behandeld met Caelyx pegylated liposomal 50 mg/m²/cyclus, bij wie initiële metingen van de linker ventriculaire ejectiefraction (LVEF), tenminste één follow-up meting en een beoordeling met een MUGA-scan werden uitgevoerd, hadden 88 patiënten een cumulatieve dosis antracycline van > 400 mg/m², d.w.z. een blootstelling die met de conventionele doxorubicine gepaard gaat met een verhoogd risico op cardiovasculaire toxiciteit. Slechts 13 van deze 88 patiënten (15 %) hadden ten minste één klinisch significante verandering van de LVEF, gedefinieerd als een LVEF-waarde van minder dan 45 % of een vermindering met ten minste 20 punten van de initiële waarde. Bovendien zette slechts 1 patiënt (cumulatieve dosis antracycline van 944 mg/m²) de onderzoeksbehandeling stop vanwege klinische symptomen van congestieve decompensatio cordis.

Radiatie-recallfenomeen

Het hernieuwd optreden van huidreacties doordat vooraf radiotherapie toegepast werd, kwam soms voor bij toediening van Caelyx pegylated liposomal.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Acute overdosering met doxorubicinehydrochloride verergert de toxische effecten van mucositis, leukopenie en trombocytopenie. De behandeling van een acute overdosis bij een patiënt met ernstige myelosuppressie bestaat uit ziekenhuisopname, antibiotica, bloedplaatjes- en granulocytentransfusies en een symptomatische behandeling van mucositis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytotoxische stoffen (antracyclines en verwante stoffen), ATC-code: L01DB01.

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van Caelyx pegylated liposomal is doxorubicinehydrochloride, een cytotoxisch antracyclineantibioticum, verkregen uit *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Het exacte mechanisme van de antitumoractiviteit van doxorubicine is onbekend. In het algemeen wordt aangenomen dat de blokkering van DNA, RNA en de proteïnesynthese verantwoordelijk is voor het

merendeel van de cytotoxische effecten. Dit is waarschijnlijk het resultaat van intercalatie van de antracycline tussen belendende baseparen van de dubbele DNA-spiraal waardoor het ontrollen voor replicatie wordt voorkomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met Caelyx pegylated liposomal versus doxorubicine bij patiënten met metastaserend mammacarcinoom werd bij 509 patiënten voltooid. Er werd beantwoord aan de doelstelling die de non-inferioriteit tussen Caelyx pegylated liposomal en doxorubicine aantoonde, zoals die in het protocol vastgelegd was; de *hazard ratio* (HR) voor *progressive-free survival* (PFS) bedroeg 1,00 (95 % CI met HR=0,82 – 1,22). De HR-behandeling voor PFS aangepast aan de prognostische variabelen, kwam overeen met PFS voor de ITT-populatie.

Het voornaamste onderzoek naar cardiale toxiciteit toonde aan dat het risico op het ontwikkelen van een hartaandoening in functie van cumulatieve dosis antracycline, aanzienlijk lager lag bij Caelyx pegylated liposomal dan bij doxorubicine (HR=3,16, $p < 0,001$). Bij doses van meer dan 450 mg/m² werden bij Caelyx pegylated liposomal geen hartaandoeningen gemeld.

Een vergelijkend fase-III-onderzoek met Caelyx pegylated liposomal versus topotecan bij patiënten met epitheliale ovariumkanker waarbij een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald had, werd bij 474 patiënten voltooid. Er was een voordeel in de *overall survival* (OS) voor patiënten die met Caelyx pegylated liposomal behandeld worden ten opzichte van patiënten die met topotecan behandeld worden, zoals aangeduid door een *hazard ratio* (HR) van 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. De overlevingskansen na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 56,3 %, 34,7 % en 20,2 % voor Caelyx pegylated liposomal, ten opzichte van 54,0 %, 23,6 % en 13,2 % voor topotecan.

Voor de subgroep van patiënten met platinum-gevoelige ziekte was het verschil groter: HR van 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. De overlevingskansen na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 74,1 %, 51,2 % en 28,4 % voor Caelyx pegylated liposomal, ten opzichte van 66,2 %, 31,0 % en 17,5 % voor topotecan.

De behandelingen waren gelijkaardig voor de subgroep van patiënten die refractair zijn tegen platina: HR van 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. De overlevingskansen na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 41,5 %, 21,1 % en 13,8 % voor Caelyx pegylated liposomal, ten opzichte van 43,2 %, 17,2 % en 9,5 % voor topotecan.

Een gerandomiseerd, parallelgroep, open-label, fase-III-multicenteronderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib combinatietherapie werd vergeleken met bortezomib monotherapie bij patiënten met multipel myeloom die ten minste 1 eerdere behandeling hebben gekregen en die geen verbetering ondervonden terwijl ze een op antracycline gebaseerde therapie kregen, werd uitgevoerd bij 646 patiënten. Er was een significante verbetering in het primaire eindpunt van de tijd tot progressie (TTP) voor patiënten behandeld met de combinatietherapie van Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib vergeleken met patiënten behandeld met de bortezomib monotherapie zoals aangetoond door een risicoreductie (RR) van 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, gebaseerd op 407 TTP-gevallen. De mediane TTP was 6,9 maanden voor de patiënten uit de bortezomib monotherapiegroep vergeleken met 8,9 maanden voor de patiënten uit de Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib combinatietherapiegroep. Een in het protocol gedefinieerde interimanalyse (gebaseerd op 249 TTP-gevallen) leidde tot vroege stopzetting van het onderzoek vanwege werkzaamheid. Deze interimanalyse vertoonde een TTP-risicoreductie van 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. De mediane TTP was 6,5 maanden voor de patiënten uit de bortezomib monotherapiegroep vergeleken met 9,3 maanden voor de patiënten uit de Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib combinatietherapiegroep. Deze resultaten vormen, hoewel niet volledig uitgewerkt, de basis voor de in het protocol gedefinieerde eindanalyse. De finale analyse van de totale overleving, uitgevoerd na een mediane *follow-up* van 8,6 jaar, toonde geen significant verschil in totale overleving tussen de twee behandelarmen. De mediane totale overleving was 30,8 maanden (95% CI: 25,2-36,5 maanden) voor de patiënten op bortezomib monotherapie en

33,0 maanden (95% CI: 28,9-37,1 maanden) voor de patiënten op Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib combinatietherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Caelyx pegylated liposomal is een lang-circulerende, gepegyleerde liposoomformulering van doxorubicinehydrochloride. Gepegyleerde liposomen bevatten oppervlakte-geënte segmenten van het hydrofiële polymeer methoxypolyethyleenglycol (MPEG). Deze lineaire MPEG-groepen lopen vanaf het oppervlak van de liposoom naar buiten en creëren een beschermende laag waardoor interactie tussen het dubbellaagige membraan van het lipide en de plasmacomponenten wordt gereduceerd. Hierdoor kunnen de Caelyx pegylated liposomal -liposomen langere tijd in de bloedstroom circuleren. Gepegyleerde liposomen zijn klein genoeg (gemiddelde diameter van ongeveer 100 nm) om intact (extravasaat) door de defecte bloedvaten te passeren die de tumoren voeden. Het bewijs van penetratie van gepegyleerde liposomen vanuit de bloedvaten en hun intrede en accumulatie in de tumoren werd vastgesteld bij muizen met C-26 coloncarcinomatumoren en bij transgene muizen met KS-achtige laesies. De gepegyleerde liposomen hebben tevens een lipidematrix met lage permeabiliteit en een intern waterhoudend buffersysteem waardoor, in combinatie, doxorubicinehydrochloride ingekapseld blijft gedurende de tijd dat het liposoom in de bloedstroom aanwezig is.

De plasmafarmacokinetiek van Caelyx pegylated liposomal in de mens wijkt significant af van die gerapporteerd in de literatuur voor standaard doxorubicinehydrochloridepreparaten. Caelyx pegylated liposomal vertoonde een lineaire farmacokinetiek bij lagere doses (10 mg/m² - 20 mg/m²). Over het dosisgebied van 10 mg/m² tot 60 mg/m² vertoonde Caelyx pegylated liposomal een niet-lineaire farmacokinetiek. Standaard doxorubicinehydrochloride vertoont een uitgebreide weefselverdeling (verdelingsvolume: 700 tot 1.100 l/m²) en een snelle eliminatieklaring (24 tot 73 l/h/m²). Daarmee in tegenstelling vormt het farmacokinetische profiel van Caelyx pegylated liposomal een indicatie voor het feit dat Caelyx pegylated liposomal hoofdzakelijk beperkt blijft tot het vasculaire vloeistofvolume en dat de klaring van doxorubicine uit het bloed afhankelijk is van de liposomale drager. Doxorubicine komt vrij nadat extravasatie van de liposomen heeft plaatsgevonden en deze het weefselcompartiment bereikt hebben.

Bij equivalente doseringen liggen de plasmaconcentratie en AUC-waarden van Caelyx pegylated liposomal die voornamelijk gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride vertegenwoordigen (met 90 % tot 95 % van het gemeten doxorubicine) aanzienlijk hoger dan die verkregen met standaard doxorubicinehydrochloridepreparaten.

Caelyx pegylated liposomal mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

Populatiefarmacokinetiek

De farmacokinetische eigenschappen van Caelyx pegylated liposomal werden onderzocht bij 120 patiënten uit 10 verschillende klinische onderzoeken met de methode van de populatiefarmacokinetiek. De farmacokinetische eigenschappen van Caelyx pegylated liposomal over het dosisgebied van 10 mg/m² tot 60 mg/m² konden het best beschreven worden met een niet-lineair twee-compartimentenmodel met een input van orde nul en een Michaelis-Menten-eliminatie. De gemiddelde intrinsieke klaring van Caelyx pegylated liposomal bedroeg 0,030 l/h/m² (spreiding 0,008 tot 0,152 l/h/m²) en het gemiddelde centrale distributievolume bedroeg 1,93 l/m² (spreiding 0,96 - 3,85 l/m²), wat het plasmavolume benadert. De schijnbare halfwaardetijd ligt tussen 24 en 231 uur met een gemiddelde van 73,9 uur.

Patiënten met borstkanker

De farmacokinetische eigenschappen van Caelyx pegylated liposomal bepaald bij 18 patiënten met een mammacarcinoom, waren vergelijkbaar met de farmacokinetiek bepaald in een grotere populatie van 120 patiënten met diverse kankers. De gemiddelde intrinsieke klaring was 0,016 l/h/m² (spreiding 0,008 – 0,027 l/h/m²), het gemiddelde centrale distributievolume was 1,46 l/m² (spreiding 1,10 – 1,64 l/m²). De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd was 71,5 uur (spreiding 45,2 – 98,5 uur).

Patiënten met ovariumkanker

De farmacokinetische eigenschappen van Caelyx pegylated liposomal bepaald bij 11 patiënten met een ovariumcarcinoom, waren vergelijkbaar met de farmacokinetiek bepaald in een grotere populatie van 120 patiënten met diverse kankers. De gemiddelde intrinsieke klaring was 0,021 l/h/m² (spreiding 0,009 – 0,041 l/h/m²), het gemiddelde centrale distributievolume was 1,95 l/m² (spreiding 1,67 - 2,40 l/m²). De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd was 75,0 uur (spreiding 36,1 - 125 uur).

Patiënten met een met AIDS geassocieerd KS

De plasmafarmacokinetiek van Caelyx pegylated liposomal is onderzocht bij 23 patiënten met KS die enkelvoudige doseringen kregen van 20 mg/m², toegediend in de vorm van een 30 minuten durende infusie. De farmacokinetische parameters van Caelyx pegylated liposomal (voornamelijk bepaald door gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride en lage gehalten van niet-ingekapseld doxorubicinehydrochloride) vastgesteld na de 20 mg/m² doseringen zijn weergegeven in tabel 6.

Tabel 6. Farmacokinetische parameters bij met Caelyx pegylated liposomal behandelde AIDS-KS-patiënten

Parameter	Gemiddelde ± standaarddeviatie
	20 mg/m ² (n=23)
Maximum plasmaconcentratie* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaklaring (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Verdelingsvolume (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ halfwaardetijd (uren)	5,2 ± 1,4
λ ₂ halfwaardetijd (uren)	55,0 ± 4,8

* Gemeten aan het eind van een infusie van 30 minuten

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxiciteitsprofiel van Caelyx pegylated liposomal in onderzoeken met herhaalde doseringen bij dieren komt in grote lijnen overeen met het profiel dat werd gerapporteerd na langdurige infusies van standaard doxorubicinehydrochloride bij mensen. De inkapseling van doxorubicinehydrochloride in gepegyleerde liposomen bij Caelyx pegylated liposomal resulteert in deze effecten, met een verschillende sterkte, als volgt:

Cardiotoxiciteit

Onderzoeken bij konijnen toonden aan dat de cardiotoxiciteit van Caelyx pegylated liposomal lager is in vergelijking met de conventionele doxorubicinehydrochloridepreparaten.

Dermale toxiciteit

Bij onderzoeken uitgevoerd op ratten en honden na herhaalde toediening van Caelyx pegylated liposomal, werden uitgesproken huidirriterende laesies en ulceraties vastgesteld bij klinisch relevante doseringen. Bij het onderzoek bij honden kon men het optreden en de ernst van deze laesies verminderen door de dosis te verminderen of het doseringsinterval te verhogen. Gelijksortige huidlaesies bekend als palmair-plantaire erythrodisthesie zijn ook gemeld bij patiënten na langdurige intraveneuze infusie (zie rubriek 4.8).

Anafylactische respons

Tijdens toxicologische onderzoeken bij honden met herhaalde doseringen werd een acute respons gekenmerkt door hypotensie, bleke slijmvliezen, speekselafscheiding, emesis en periodes van hyperactiviteit gevolgd door hypoactiviteit en lethargie vastgesteld na het toedienen van gepegyleerde liposomen (placebo). Een gelijksortige, maar minder uitgesproken respons werd ook waargenomen bij honden die met Caelyx pegylated liposomal en met standaard doxorubicine behandeld werden.

Hypotensie werd verminderd door een voorafgaande behandeling met antihistaminica. De reactie was echter niet levensbedreigend en de honden herstelden snel na stopzetting van de behandeling.

Lokale toxiciteit

Tolerantieonderzoeken naar subcutane reacties suggereren dat Caelyx pegylated liposomal tegenover standaard doxorubicinehydrochloride minder lokale irritatie of schade aan weefsel veroorzaakt na een mogelijke extravasatie.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Hoewel er geen onderzoeken met Caelyx pegylated liposomal werden uitgevoerd, is gebleken dat doxorubicinehydrochloride, het farmacologisch werkzaam bestanddeel van Caelyx pegylated liposomal, mutagene en carcinogene eigenschappen heeft. Gepegyleerde placeboliposomen zijn noch mutageen noch genotoxisch.

Reproductietoxiciteit

Bij muizen, na een eenmalige dosis van 36 mg/kg, resulteerde Caelyx pegylated liposomal in zwakke tot gematigde atrofie van ovarium en testikel. Vermindering van het testikelgewicht en hypospermie werden waargenomen bij ratten na herhaalde doseringen van $\geq 0,25$ mg/kg/dag en diffuse degeneratie van de tubuli seminiferis en een opmerkelijke vermindering van de spermatogenese werden vastgesteld bij honden na herhaalde doseringen van 1 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Nefrotoxiciteit

Een studie heeft aangetoond dat Caelyx pegylated liposomal met een eenmalige intraveneuze dosis van meer dan twee keer de klinische dosis renale toxiciteit bij apen veroorzaakt. Renale toxiciteit werd waargenomen met nog lagere doses doxorubicine HCl bij ratten en konijnen. Aangezien een evaluatie van de post-marketing databank met betrekking tot de veiligheid van Caelyx pegylated liposomal bij patiënten niet heeft gewezen op een significant risico op nefrotoxiciteit van Caelyx pegylated liposomal, zijn deze bevindingen bij apen mogelijk niet relevant voor de risicobeoordeling bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phospho-oxy]ethylcarbonyl)- ω -methoxypoly(oxyethyleen)-40 natriumzout (MPEG-DSPE)
volledig gehydrogeneerd sojafosfatidylcholine (HSPC)
cholesterol
ammoniumsulfaat
sucrose
histidine
water voor injecties
zoutzuur (voor pH-aanpassing)
natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

20 maanden.

Na verdunning:

- Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.
- Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden

voordat het product gebruikt wordt onder verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen onder normale omstandigheden niet meer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

- Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacons, met een gesiliconiseerde grijze bromobutyl stop, en een aluminium afdichting, met een afleverbaar volume van 10 ml (20 mg) of 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal is verkrijgbaar in een verpakking met één of tien injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik geen materiaal waarin neerslag of andere deeltjes wordt aangetroffen.

Caelyx pegylated liposomal dispersie moet uiterst voorzichtig behandeld worden. Het gebruik van handschoenen is verplicht. Als Caelyx pegylated liposomal in contact komt met de huid of slijmvliezen, onmiddellijk en grondig wassen met water en zeep. Caelyx pegylated liposomal moet worden behandeld en vernietigd op dezelfde manier als andere kankerbestrijdende geneesmiddelen overeenkomstig lokale voorschriften.

Bepaal de toe te dienen dosis Caelyx pegylated liposomal (gebaseerd op de aanbevolen dosering en de lichaamsoppervlakte van de patiënt). Zuig de juiste hoeveelheid Caelyx pegylated liposomal op in een steriele injectiespuit. Aseptische technieken altijd strikt toepassen aangezien in Caelyx pegylated liposomal geen conserveermiddel of bacteriostatisch middel aanwezig is. Vóór toediening moet de zo nauwkeurig mogelijk bepaalde dosis Caelyx pegylated liposomal verdund worden in 5 % (50 mg/ml) glucoseoplossing voor intraveneuze infusie. Voor doses < 90 mg moet Caelyx pegylated liposomal verdund worden in 250 ml en voor doses ≥ 90 mg, wordt Caelyx pegylated liposomal verdund in 500 ml. Deze verdunning kan door middel van een infusie van 60 of 90 minuten worden toegediend zoals uitgelegd in rubriek 4.2.

Het gebruik van een ander verdunningsmiddel dan de 5 % (50 mg/ml) glucoseoplossing voor intraveneuze infusie of de aanwezigheid van eventuele bacteriostatische middelen zoals benzylalcohol kan tot gevolg hebben dat Caelyx pegylated liposomal neerslaat.

Het wordt aanbevolen de infuuslijn voor Caelyx pegylated liposomal aan te sluiten via de zijklep van een intraveneus infuus met 5 % (50 mg/ml) glucose. De infusie mag in een perifere vene worden toegediend. Niet gebruiken met in-line filters.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 1996
Datum van laatste verlenging: 19 mei 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18/01/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.