

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΖΥΤΙΓΑ®

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ΖΥΤΙΓΑ δισκία 250 mg, **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Το κάθε δισκίο περιέχει 250 mg οξικής αμιπρανονης. **Εκδόση με γελατικές θήρες:** Το κάθε δισκίο περιέχει 189 mg λακτόζης και 6,8 mg βιταμίνης. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκίο. Λευκά έως υπόλευκα δισκία ωοειδούς σχήματος με χαραγμένη την ένδειξη «A4250» στη μία πλευρά. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το ΖΥΤΙΓΑ ενδείκνυται σε συνδυασμό με προδρόζολή ή προδρόζολή για: - τη θεραπεία του μεταστατικού ανθρακώδη στον ενσυμπτωτικό καρκίνο του προστάτη σε ενήλικες άνδρες που είναι ασημπτωματικοί ή ήμισ ασημπτωματικοί μετά από αποτυχία της θεραπείας στήριξης ανδρόντων, στους οποίους - η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά - τη θεραπεία του μεταστατικού ανθρακώδη στον ενσυμπτωτικό καρκίνο του προστάτη σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει docetaxel. **Αντενδείξεις:** - Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

- Γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες - Ζωοβαρής πρακτική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Υπέρταση, υποκαλιαιμία, κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια λόγω πρήσιμης αλατοκοκκίδωσης. Το ΖΥΤΙΓΑ μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλατοκοκκίδωσης που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17. Η συγχρόνηση ενός κορτικοστεροειδούς καταστέλλει την ώση της φλοιοστεροειδισμού ορμόνης (ΑCTH), οδηγώντας σε μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών των οποίων η υποκείμενη ιατρική κατάσταση μπορεί να διακυβεύεται από τα αυξημένα στην αρτηριακή πίεση, την υποκαλιαιμία (π.χ. σε όσους λαμβάνουν καρδιακές γλυκοσίδες), ή την κατακράτηση υγρών (π.χ. σε όσους πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια), σοβαρή ή ασταθή στήθαιξη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κολική αρρυθμία και των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το ΖΥΤΙΓΑ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες φάσης 3 οι ασθενείς διεξιζόμενοι με το ΖΥΤΙΓΑ αποκλεισθούν ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, όπως προκύπτει από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αρτηριακή θρομβωτική επεισόδια, τους προηγούμενους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στήθαιξη ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (στη μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV (μελέτη 302) ή κλάση επείγουσης <50%. Στη μελέτη 302 εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με κολική μαρμαρυγή, ή άλλη καρδιακή αρρυθμία που απαιτούσε ιατρική θεραπεία. Η ασφάλεια σε ασθενείς με κλάση εξώθησης αριστερής κοιλίας < 50% ή με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (στη μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV κατά NYHA (στη μελέτη 302) δεν τεκμηριώθηκε (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Πριν από τη θεραπεία ασθενών με σημαντικό κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ. ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή καρδιακή επεισόδια όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια), εξετάστε το εύρος που να γίνει αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα). Πριν από τη θεραπεία με ΖΥΤΙΓΑ, πρέπει να αντιμετωπιστεί η καρδιακή ανεπάρκεια και να βελτιστοποιηθεί η καρδιακή λειτουργία. Η υπέρταση, η υποκαλιαιμία και η κατακράτηση υγρών πρέπει να διορθωθούν και να ελεγχθούν. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα καλίου στον ορό, η κατακράτηση υγρών (αύξηση βάρους, περιφερικό οίδημα), και άλλα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες, έπειτα με λιγότερη βάση και να διορθωθούν οι ανωμαλίες. Αξιολογήστε την καρδιακή λειτουργία όπως ενδείκνυται κλινικά, εκκρίνοντας την κατάλληλη αντιμετώπιση και εξετάστε το ενδεχόμενο της διακοπής αυτής της θεραπείας εάν υπάρχει κλινικά σημαντική μείωση στην καρδιακή λειτουργία. **Ηπατοτοξικότητα και πρακτική δυσλειτουργία:** Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, οι οποίες οδηγούν στη διακοπή της θεραπείας ή σε τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Τα επίσημα τραυματισμών ορού πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες και για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και κάθε μήνα στη συνέχεια. Αν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδεικνύουν ηπατοτοξικότητα, πρέπει να μετρηθούν αμέσως οι τραυματισμών ορού. Αν η ALT ή η AST αυξηθεί, οποιαδήποτε στιγμή, πάνω από το πεντάβηλο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί μετά από 2 εβδομάδες και η πρακτική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η επαναρρόσημη μπορεί να ξεκινήσει μόνο αφού οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και να μειωμένο επίπεδο δόσης. Αν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST εκτός οριακών του ανώτατου φυσιολογικού ορίου) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς δεν πρέπει να ακολουθήσουν επαναθεραπεία. Οι ασθενείς με ενεργό ή συμπτωματική (γενική ήπατιτίδα αποκλεισμένη από τις κλινικές μελέτες, δεν υπάρχουν δεδομένα, τα οποία να υποστηρίξουν τη χρήση του ΖΥΤΙΓΑ στον πληθυσμό αυτόν. Επομένως, δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλών δόσεων οξικής αμιπρανονης στον χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh). Η χρήση του ΖΥΤΙΓΑ πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος προφανώς μπορεί να ανισοβαρίζεται με το πιθανό κίνδυνο. Το ΖΥΤΙΓΑ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). **Απόσυρση κορτικοστεροειδών και κάλυψη στεροειδών καταστάσεων:** Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση σε περίπτωση φλοιοστεροειδισμού, ανεπάρκειας, αν οι ασθενείς αποσυρθούν από την προδρόζολή ή προδρόζολή, το ΖΥΤΙΓΑ αυξάνει μετά από την αποσυρση των κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα περισιμίας αλατοκοκκίδωσης (βλέπε πληροφορίες παραπάνω). Σε ασθενείς υπό προδρόζολή ή προδρόζολή που βιώνουν μη συμπτωτική στεροειδών κατάσταση, μπορεί να ενδεικνύεται αυξημένη δόση κορτικοστεροειδών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την στεροειδών κατάσταση. **Οπτική μείωση:** Μείωση της οπτικής μίας μπορεί να συμβεί σε άνδρες με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (ανθρακώδη στον ενσυμπτωτικό καρκίνο του προστάτη). Η χρήση του ΖΥΤΙΓΑ σε συνδυασμό με ένα γλυκοκορτικοειδές μπορεί να αυξήσει αυτή την επίδραση. **Προηγούμενη χρήση ζετκοναόλης:** Σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λαβεί θεραπεία με ζετκοναόλη για τον καρκίνο του προστάτη, μπορεί να αναμένονται χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης. **Υπερκαλιαιμία:** Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών θα μπορούσε να αυξήσει την υπερκαλιαιμία, συνεπώς πρέπει να μετρώνται συχνά τα επίπεδα του σερκαίου στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη. **Χηλεία με χημειοθεραπεία:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του ΖΥΤΙΓΑ με κυταροστική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί. **Διαφυλάξεις σε έκδοχα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτοχολική, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσανεξία γλυκώδης - γαλακτοχολικής (ή πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περισσότερο από 1 mmol (ή 27,2 mg) νατρίου σε κάθε δόση των τεσσάρων δισκίων. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενες ποσότητες νατρίου. **Πιθανό κίνδυνο:** Ανάμια και σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν σε άνδρες με ανθρακώδη στον ενσυμπτωτικό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΖΥΤΙΓΑ. **Επιδράσεις στους οσkeletalούς ισούς:** Είναι αναβεβρή περιπτώσεις μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΖΥΤΙΓΑ. Ορισμένοι ασθενείς είχαν ραδιοβλάβωση με νεφρική ανεπάρκεια. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας, και αποκαταστάθηκαν μετά τη διακοπή του ΖΥΤΙΓΑ. **Συνδυαστική προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν τοξικά φάρμακα που είναι γνωστά ότι συνδυάζονται με μυσθιασβα/ραδιοβλάβωση:** Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι πληροφορίες του CYP3A4 πρέπει να αποφευχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω του κινδύνου εμφανούς έκθεσης στην αμιπρανονη. Οι συσθές δεν είναι υπερανοική θεραπεία. **Ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε πληροφορίες παραπάνω):** Οι ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι το περιφερικό οίδημα, η υποκαλιαιμία, η υπέρταση και η ουρολιθίαση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις καρδιακές διαταραχές, την ηπατοτοξικότητα, τα κατάγματα και την αλλεργική κυψελιδοπάθεια. Το ΖΥΤΙΓΑ μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών στο πλαίσιο του φαρμακοδυναμικού συνενυτών του μηχανισμού δράσης του. Σε κλινικές μελέτες οι αναμενόμενες αλατοκοκκίδωσης ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν συνθετικά στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμιπρανονη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εκονικό φάρμακο: υποκαλιαιμία 21% έναντι 11%, υπέρταση 16% έναντι 11% και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) 26% έναντι 20%, αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμιπρανονη, παρατηρήθηκε υπεργλυκαιμία βαθμών 3 και 4 κατά CΤΑΕ (έκδοση 3.0) και υπέρταση βαθμών 3 και 4 κατά CΤΑΕ (έκδοση 3.0) στο 4% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι αλατοκοκκίδωσης αντιδράσεις ήταν γενικά δυνατά να αντιμετωπιστούν ιατρικά με επιτυχία. Η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών μειώνει την επίπτωση και τη σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Συνιστώσα παρουσίαση των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα:** Σε μελέτες ασθενών με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που χρησιμοποιούσαν ανάλογο της ορμόνης απελευθέρωσης της χημειοπροστατικής ορμόνης (LHRH) ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχειοτομή, το ΖΥΤΙΓΑ χορηγήθηκε σε δόση 1,000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση προδρόζολή ή προδρόζολή (10 mg ημερησίως). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του ΖΥΤΙΓΑ αναφέρονται στη συνέχεια ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100), όχι συχνές (> 1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος	
Λοιμωξίες και παρασιτώσεις	πολύ συχνές: ουρολιθίαση συνές: σήψη
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	όχι συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές: υποκαλιαιμία συνές: υπερλιπιδαιμία
Καρδιακές διαταραχές	συνές: καρδιακή ανεπάρκεια*, στήθαιξη, αρρυθμία, κολική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	σπάνιες: αλλεργική κυψελιδοπάθεια*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια συνές: δυσπεψία
Διαταραχές του ήπατος και του χοληφόρου	συνές: αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συνές: ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	όχι συχνές: μυοπάθεια, ραδιοβλάβωση
Διαταραχές των νεφρών και του ουροφόρου οδών	συνές: αιματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές: περιφερικό οίδημα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συνές: κατάγματα**

* Η καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει επίσης τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και το μειωμένο κλάση εξώθησης.
** Τα κατάγματα περιλαμβάνουν όλα τα κατάγματα με την εξαίρεση του παθολογικού κατάγματος.
* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 κατά CΤΑΕ (έκδοση 3.0) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έχουν ακολουθήσει υποκαλιαιμία: υποκαλιαιμία 3%, ουρολιθίαση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, υπέρταση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, κατάγματα 2%, περιφερικό οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και κολική μαρμαρυγή, 1% το καθενα. Υπερλιπιδαιμία και στήθαιξη βαθμού 3, κατά CΤΑΕ (έκδοση 3.0) παρατηρήθηκε σε < 1% των ασθενών. Περιφερικό οίδημα, υποκαλιαιμία, ουρολιθίαση, καρδιακή ανεπάρκεια και κατάγματα βαθμού 4, κατά CΤΑΕ (έκδοση 3.0) παρατηρήθηκαν σε < 1% των ασθενών. **Παραγωγή επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Καρδιαγγειακές αντιδράσεις:** Και οι δύο μελέτες φάσης 3 απέδειξαν τη συμπτωτική ασθενών με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, η οποία επιβεβαιώθηκε από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή αρτηριακή θρομβωτική ουσία σύμφωνα τους τελευταίους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στήθαιξη, ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV σύμφωνα με την NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV (μελέτη 302) ή με μέτρηση καρδιακού κλάσματος εξώθησης < 50%. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη (τόσο οι ασθενείς που έλαβαν ενεργό φάρμακο όσο και αυτοί που έλαβαν εκονικό φάρμακο) έλαβαν παράλληλα θεραπεία στήριξης ανδρόντων, κυρίως με τη χρήση αναλόγων της LHRH, η οποία έχει σχετιστεί με διαβήτη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συνιδιο καρδιακό θάνατο. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών στους μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική αμιπρανονη έναντι ασθενών που λαμβάνουν εκονικό φάρμακο ήταν ως εξής: υπέρταση 14,5% έναντι 10,5%, κολική μαρμαρυγή 3,4% έναντι 3,4%, ταχυκαρδία 2,8% έναντι 1,7%, στήθαιξη 1,9% έναντι 0,9%, καρδιακή ανεπάρκεια 1,9% έναντι 0,6%, και αρρυθμία 1,1% έναντι 0,4%. **Ηπατοτοξικότητα:** Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με αυξημένη ALT, ασπαρτική τρανσαμινάση (AST) και ολική χοληρυθρίνη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμιπρανονη. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, οι αυξήσεις στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αυξήσεις της ALT ή της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις χοληρυθρίνης > 1,5 x ULN) αναφέρθηκαν στο 4% περίπου των ασθενών που έλαβαν οξική αμιπρανονη, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Στην κλινική μελέτη 301, οι ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT ή AST κατά την έναρξη της μελέτης ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη της μελέτης. Όταν παρατηρήθηκαν αυξήσεις είτε της ALT είτε της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις στη χοληρυθρίνη > 3 x ULN, η χορήγηση οξικής αμιπρανονης διακόπη προσωρινά ή οριστικά. Σε δύο περιπτώσεις σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στις τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Οι δύο αυτοί ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT ή την AST 15 έως 40 x ULN και αυξήσεις στις τιμές της χοληρυθρίνης 2 έως 6 x ULN. Κατά τη διακοπή της θεραπείας, οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ομαλοποιήθηκαν και στους δύο ασθενείς και οι ένας ανέπτυξε συνέχεια τη θεραπεία χωρίς να επανεμφανιστούν αυξήσεις. Στη μελέτη 302, παρατηρήθηκαν αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 στην ALT ή την AST σε 35 (6,5%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμιπρανονη. Οι αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης αποκαταστάθηκαν σε όλους εκτός από 3 ασθενείς (2 με νέες πολλαπλές μεταστάσεις στο ήπαρ και 1 με αύξηση στην AST περίπου 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση οξικής αμιπρανονης). Διακοπή στη θεραπεία λόγω των αυξήσεων των ALT και AST αναφέρθηκε στο 1,7% και 1,3% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με οξική αμιπρανονη και στο 0,2% και 0% των ασθενών που λαμβάνουν εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι λόγω ηπατοτοξικού συμβάματος. Στις κλινικές δοκιμασίες, οι κίνδυνοι παρατοξικών μεταλλάξεων από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή σημαντικές ανωμαλίες στους δείκτες της ηπατικής λειτουργίας. Στη δοκιμή 301, εδωθήθησαν οι ασθενείς με αρχική ALT και AST > 2,5 x ULN αποκλείστηκαν από το ήπαρ και > 5 x ULN παροσιμίας μεταστάσεων στο ήπαρ. Στη δοκιμή 302, οι ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ δεν ήταν κατάλληλοι για εισαγωγή και οι ασθενείς με αρχική ALT και AST > 2,5 x ULN εξαιρέθηκαν. Οι παθολογικές τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας που εμφανίστηκαν στους ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες αντιμετωπίστηκαν εντάκτως με ιατρικήτική προσωρινή διακοπή της θεραπείας και δυνατότητα συνέχισης της θεραπείας μόνο ανότιοι οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας που ασθενείς είναι επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα. Οι ασθενείς με επίπεδα ALT ή AST > 20 x ULN δεν ακολουθήσαν επαναθεραπεία. Η ασφάλεια της επαναθεραπείας στους ασθενείς αυτούς δεν είναι γνωστή. Ο μηχανισμός που προκαλεί ηπατοτοξικότητα δεν έχει γίνει κατανοητός. **Δυσφορία πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς και αναγράφεται στο **Παράρτημα V ΚΑΤΟΧΗΣ ΤΗΣ ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**, Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beers, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/11/714/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΩ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 22 Μαΐου 2014. Λεπτομέρη πληροφορίες στα στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

ΣΥΣΤΕΥΑΣΙΑ / ΜΗΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή	Λιανική Τιμή
ΔΙΣΚΙΟ 250 ΜG/ΤΑΒ	ΦΙΑΛΗ (HDPE) x 120 ΔΙΣΚΙΑ	2.855,59€	3.133,98€

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε. Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Τηλ: 210 80 90 000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΗΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ CAELYX®

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Caelyx 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προ εγχείσης. **ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα ml του Caelyx περιέχει 2 mg υδροχλωρική δοσοροβικίνη σε πεγκυλιωμένη λιποσωμική μορφή. Το Caelyx είναι μία σύνθεση λιποσωμάτων, που περιέχει ενκαμψιμωμένη υδροχλωρική δοσοροβικίνη σε λιποσωμάτια με επιφανειακή σύνθεση μεθυλοπυλαιθιλοβιολογική (MPEG). Η μορφή αυτή είναι γνήσια υγρή πολυαιωρούμενη/υποκωλύση και προσαρτάται να λιποσωμάτια κατά την ανίχνευση από το φαγοκυτταρικό σύστημα των μονοκυττάρων (MΦS), αυξάνοντας το χρόνο κυκλοφορίας στο σίμα. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προ εγχείσης. Το ελαιώδες είναι άσπιο, ημιδιαφανές και κόκκινο. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Caelyx ενδείκνυται: - Σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, όπου υπάρχει αυξημένος καρδιακός κίνδυνος. - Για τη θεραπεία του προχωρημένου σταδίου καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες απέτυχε ένα γνησιοδραστικό σχήμα βασισμένο σε πλατίνη. - Σε συνδυασμό με βορτεζομίλη για τη θεραπεία του εξελασμένου πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έχουν ή/και υποβληθεί σε ή/και ακατάλληλη ή/και ανεπιτυχή μεταγωγή μελών των οστών. - Για τη θεραπεία ασθενών με όρκαμα Καρσι (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (< 200 CD4 λεμφοκύτταρα /mm³) και παρατεταμένη βλενογονοδραστική ή απλαγκνική νόσο. Το Caelyx μπορεί να χρησιμοποιηθεί πιο ενδεκτική ηχοσπαστική χημειοθεραπεία, ή ως δεύτερης επιλογής χημειοθεραπεία σε ασθενείς με όρκαμα Καρσι σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σε προχωρημένο στάδιο ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν προηγούμενη συνδυασμένη συστηματική χημειοθεραπεία που αποτελείται τουλάχιστον από δύο από τους παρακάτω παράγοντες: αλκαλοειδή της νίνα, βλεμπocίνη και κλασική δοσοροβικίνη (ή άλλες ανθρακινικές). **Αντενδείξεις:** Υπεραισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Το Caelyx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του Καρσι σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, το οποίο μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά με τοπική θεραπεία ή συστηματική θεραπεία με άλλο-ντεροβιρίνη. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Δοσολογική διακοπή της διαφοράς στα φαρμακοκινητικά προφίλ και τα δοσολογικά σχήματα, το Caelyx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνδυασμένες υδροχλωρικής δοσοροβικίνης. **Καρδιακή τοξικότητα:** Συνιστάται όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Caelyx να υποβάλλονται συστηματικά σε ΗΚΤικό έλεγχο. Προωρισμένες ΗΚΤικές αλλαγές, όπως επίθεση του κίματου T, κατάσταση του S-T διαστήματος και καλοήγητες αρρυθμίες, δεν θεωρούνται υποκειμενικές ενδείξεις για την διακοπή της θεραπείας με Caelyx. Παρ'όλα αυτά μείωση του συμπλέγματος QRS θεωρείται πιο ενδεκτική η καρδιακή τοξικότητα. Εάν παρατηρηθούν αυτές οι αλλαγές πρέπει να συνιστάται ως πιο αξιόπιστο δοκίμιο για υποκάρδιακή βλάβη από ανθρακινικές, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Πιο ειδικές μεθόδους για την εκτίμηση και τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας συγκρινόμενες με το ΗΚΤ είναι οι μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογραφία ή κατά πρότυπη με Αγγειογραφία Πολυαπλής Διάδοσης (MUGA). Οι μεθόδους αυτές πρέπει να αποτελούν δοκιμαστικές ρουτίνες πριν την έναρξη της θεραπείας με Caelyx και πρέπει να επαναλαμβάνονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας θεωρείται υποκειμενική πριν από κάθε επίθεση χορήγησης του Caelyx που υπερβαίνει την αβροστική δόση ανθρακινολικής για όλη τη ζωή των 450 mg/m². Οι δοκιμασίες και οι μέθοδοι που αναφέρονται που πάνω για την εκτίμηση σχετικά με τον έλεγχο της καρδιακής απόδοσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανθρακινικές, πρέπει να γίνονται με την ακόλουθη σειρά: Ελέγχος ΗΚΤ, μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Αν τα αποτελέσματα των εξετάσεων δείχνουν πιθανή υποκάρδιακή βλάβη σχετιζόμενη με τη θεραπεία του Caelyx, το φάρμακο από την συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να αποκολληθεί προεκτικώς σε σχέση με τον κίνδυνο της μυοκαρδιακής βλάβης. Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο όπου υπάρχει υποκάρδια βλάβη, χορηγείται Caelyx μόνο όταν το όφελος είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για τον ασθενή. Προσγγή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι λαμβάνουν Caelyx. Οποιαδήποτε ύψωση υποκάρδια βλάβη υποκάρδια βλάβης, δηλαδή το κλάμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχει μειωθεί σημαντικά σχετικά συγκρινόμενο με πέντε πριν τη θεραπεία και/ή το κλάμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι μικρότερο από την προγνωστική σχετική τιμή (π.χ. < 45 %), μπορεί να συστηθεί ενδομυοκαρδιακή βιοψία και πρέπει προσεκτικά να εκτιμηθεί το όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας έναντι του κινδύνου ανάπτυξης ή αναεπιθυμητής καρδιακής βλάβης. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (εξαρτά υποκάρδια βλάβη) μπορεί να εμφανισθεί χρόνια χωρίς προηγούμενες αλλαγές του ΗΚΤ και μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και μερικές εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπείας. Προσγγή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλες ανθρακινικές. Στην εκτίμηση της ανιχνεύσιμης δόσης της υδροχλωρικής δοσοροβικίνης πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη άλλη προηγούμενη (ή ταυτόχρονη) θεραπεία με καρδιοτοξικά συστατικά όπως άλλες ανθρακινικές/ ανθρακινικές ή 17-β-Fluorouracil. Καρδιακή τοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί σε αβροστικές δόσεις ανθρακινολικής χαμηλότερες από 450 mg/m² σε ασθενείς με προηγηθείσα ακτοβιοβία μεσοκαρδίου ή σε εκείνους που ταυτόχρονα λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοφωσφίτη. Το πρόγραμμα ασφαλείας στην καρδιά για το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται για αμφοτέρους, για καρκίνο του μαστού και για καρκίνο των ωοθηκών (50 mg/m² είναι παρόμοιο με το πρόγραμμα των 20 mg/m² σε ασθενείς με όρκαμα Καρσι σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Μυελοκαταστολή:** Πολλοί ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Caelyx είναι μια βιοκίνη μυελοκαταστολή οφειόμενη σε αυτούς τους παράγοντες όπως προληπτικά HIV νόσος ή πολυάριθμα ταυτόχρονα χρησιμοποιούμενα ή προηγούμενα φάρμακα ή όγκοι που εμπλέκονται του μυελού των οστών. Στην βασική δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που αντιμετωπιζόταν θεραπευτικά με δόση 50 mg/m², η μυελοκαταστολή ήταν γενικά ήπια προς μέτρια βαρύτητα, αναστρέψιμη, και δεν συνδυάστηκε με επεισόδια αιματολογικής λιμωμής ή σήψη. Επιπρόσθετα, σε μια ελεγχόμενη με μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή του Caelyx έναντι του topotecan, η συχνότητα εμφάνισης της σήψης της σχετιζόμενης με την θεραπεία ήταν ουσιαστικά μικρότερη στον καρκίνο των ωοθηκών που αντιμετωπιζόταν με Caelyx σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβε topotecan. Παρόμοια χαμηλή εμφάνιση μυελοκαταστολής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν αγωγή με Caelyx σε μία κλινική δοκιμή πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με την εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, η μυελοκαταστολή εμφανίστηκε με την ήπιου περιστασιακή της δόση ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με όρκαμα Καρσι σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Εκτός από το ενδογενές καταστολή του μυελού των οστών, περιοδικές μετρήσιμες αλλαγές πρέπει να γίνονται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx και τουλάχιστον πριν από κάθε χορήγηση Caelyx. Επίσης σημαντική μυελοκαταστολή, μπορεί να είναι επακόλουθο της ελιμώσεως ή αμορφώσεως. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με όρκαμα Καρσι (KS) σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας σε σχέση με σχήμα βλεμπocίνη/ vincristine, εμφανίστηκαν συχνότερα ευκαριακές ελιμώσεως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx. Ασθενείς και γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την υψηλότερη αυτή συχνότητα και να λαμβάνουν τις απαραίτητες προφυλάξεις. **Δυσπεπτικές συμπτωματολογικές καταστάσεις:** Όπως και με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, αναφέρονται η εμφάνιση δευτερογενούς οξείας μυελογονικής λευχαιμίας και μυελοδυσπλασίας σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με δοσοροβικίνη. Επομένως κάθε ασθενής που λαμβάνει αγωγή με δοσοροβικίνη πρέπει να είναι υπό αμολογική παρακολούθηση. **Δυσπεπτικές νεφροπαθολογικές καταστάσεις:** Πολλοί ασθενείς περιπτώσεις δευτερογενούς καρκίνου του στόματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια (μεταξύ του ενός έτους έκθεσης στο Caelyx ή σε εκείνους που λαμβάνουν συνδυασμένη δόση Caelyx μεγαλύτερη από 720 mg/m²). Περιπτώσεις δευτερογενούς καρκίνου του στόματος διαγνωστικής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caelyx, καθώς και έως και 6 χρόνια μετά από την τελευταία δόση. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται σε τακτά διαστήματα για την παρουσία οριστικών εξετάσεων ή οπισθοεπίθεσης σταματών ενθέρυνση που μπορεί να είναι ενδεικτικές δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις, κατά την έγχυση, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αντιδράσεις που μοιάζουν με αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν δύσπνοια, εξάνθημα, πυρετός, υπέρταση, υποτακτική, κνησμός, κνήμες, ερυθρότητα, δύσπνοια, οίδημα του προσώπου, ριτί, οσφυαλγία, σπασμό στο στήθος και το λαιμό ή/και υπόταση μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε λεπτά από την έναρξη της έγχυσης του Caelyx. Πολλοί ασθενείς, έχουν επίσης παρατηρηθεί σπασμοί σχετιζόμενοι με αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η προακτική διακοπή της έγχυσης είναι συνήθως αυτή τα συμπτώματα χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Παρόλα αυτά, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φάρμακα (πχ. αντιισταμικά, κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη, και αντισπασμωδικά), καθώς επίσης και εξοπλισμός έκτακτη ανάγκης για τη θεραπεία αυτών των συμπτωμάτων. Στους περισσότερους ασθενείς η διακοπή μπορεί να αρχιστεί ένα μετά από τη λήψη όλων των συμπτωμάτων, χωρίς υποστήριξη. Σπάνια επανεμφανίζονται αντιδράσεις κατά την έγχυση μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Για να ελαχιστοποιηθεί το κίνδυνο από αντιδράσεις κατά την έγχυση, η αρχική δόση πρέπει να χορηγηθεί με ένα ρυθμό ή/και μεγαλύτερο του 1 mg/λεπτό. **Διαβητικές ασθένειες:** Παρακολούθηση σημειώστε ότι κάθε ασθενής Caelyx πρέπει συνεχώς και χορηγείται με διάλυμα υαλίνης 5 % (50 mg/ml) για ενδοφλέβια έγχυση. Για ασθενείς ανιχνεύσιμες ενέργειες οι οποίες απαιτούν μεταφορά δόσης ή τεμαχισμό βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνολο του πρώτου σταδίου Η συνθετική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται σε κλινικές μελέτες για μαστού/ωοθηκών (50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες) ήταν ερυθροκυτταραιμία πολλαπλών πελκυτών(ΕΠΠ). Η συνολική επίπτωση της ΕΠΠ που αναφέρεται ήταν 44,0 % - 46,1 %. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες, με βαριά (βαθμός 3) περιστασιακά να έχουν αναφερθεί στο 17 % - 19,5 %. Η αναφερόμενη επίπτωση των επικίνδυνων για τη ζωή (βαθμός 4) περιπτώσεων ήταν < 1 %. ΕΠΠ σπάνια οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας (3,7 % - 7,0 %). ΕΠΠ χαρακτηρίστηκε από επιδυνάμωση, κηλιδώδη ερυθρά δερματικά εξανθήματα. Σε ασθενείς που υφίστανται από το γεγονός γενικά εμφανίζεται μετά από δύο ή τρεις κύκλους θεραπείας. Η βελτίωση συνήθως εμφανίζεται σε μία - δύο εβδομάδες, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστούν μέχρι 4 εβδομάδες ή περισσότερο για την πλήρη βελτίωση. Η πυρεδνία σε δόση 50 - 150 mg ανά ημέρα και τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για την προφύλαξη και την θεραπεία της ΕΠΠ, εντούτοις αυτές οι θεραπείες δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες φάση III. Άλλες γενικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ΕΠΠ, που μπορεί να εκκινήσουν για 4 έως 7 ημέρες μετά την θεραπεία με Caelyx περιλαμβάνουν την διατήρηση ψυχρών των χεριών και των ποδιών και να αφηθούν ελεύθερα (χωρίς κάλυψη γάντια ή υποπόδια με στενή εφαρμογή). Η ΕΠΠ φαίνεται να σχετίζεται αρχικά με το πρόγραμμα των δόσεων και μπορεί να ελαττωθεί επεκτείνοντας το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων κατά 1-2 εβδομάδες. Εντούτοις αυτή η αντιστροφή μπορεί να είναι βαριά και να προκαλεί ανακίνηση σε ασθενείς και ειως να απαιτήσει την διακοπή της θεραπείας. Στοιματίδια/βλενογονίδια και ναυτία αναφέρονται επίσης σε πληθυσμούς με καρκίνο μαστού/ωοθηκών, ενώ το Πρόγραμμα AIDS - με όρκαμα του Καρσι σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (20 mg/m² κάθε 2 εβδομάδες), μυελοκαταστολή (κυρίως λευκοπενία) ήταν η συνθετικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια (βλέπε AIDS με όρκαμα του Καρσι σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας). PPE αναφέρεται στο 16 % των ασθενών με πολλαπλό καρκίνο που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx συν βορτεζομίλη, PPE βαθμού 3 αναφέρεται στο 5 % των ασθενών. Δεν αναφέρεται καμία PPE βαθμού 4. Οι πιο συχνά αναφερόμενες (σχετιζόμενες με το φάρμακο απαιτούμενες) ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία συνδυασμού (Caelyx + βορτεζομίλη) ήταν ναυτία (40 %), διάρροια (35 %), ουδετεροπενία (33 %), θρομβοπενία (29 %), εξέμας (28 %), κόπωση (27 %) και ανοσοανεπάρκεια (22 %). **Πρόγραμμα καρκίνου του μαστού:** 509 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο έλαβαν θεραπεία με Caelyx (n=254) σε δόση 50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες ή δοσοροβικίνη (n=225) σε δόση 60 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες, σε μία κλινική μελέτη φάσης III (I97-328). Οι ακόλουθες κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται συχνότερα με δοσοροβικίνη παρά με Caelyx: ναυτία (53 % έναντι 37 %; βαθμός 3/4 5 % έναντι 3 %) έμετος (31 % έναντι 19 %; βαθμός 3/4 4 % έναντι λιγότερο από 1 %) οπισθοεπίθεση αλκαλίας (66 % έναντι 20 %), σημαντική αλκαλμία (54 % έναντι 7 %) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %; βαθμός 3/4 8 % έναντι 2 %). Βλενογονίδια (23 % έναντι 13 %; βαθμός 3/4 5 % έναντι 2 %) και στοματίδια (22 % έναντι 15 %; βαθμός 3/4 5 % έναντι 2 %) αναφέρονται συχνότερα με το Caelyx παρά με την δοσοροβικίνη. Η μέση διάρκεια των συνθετικότερων βαρειών (βαθμός 3/4) συμπτωμάτων και για τις δύο ομάδες ήταν 30 ημέρες ή λιγότερο. Βλέπε τον Πίνακα 5 για πλήρη απαρίθμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx. Η επίπτωση επικίνδυνων για τη ζωή (βαθμός 4) αμολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν < 1,0 % και αναφέρεται σήψη στο 1 % των ασθενών. Υποστήριξη με παράγοντες ανάπτυξης ή υποστήριξη για μεταγγίσεις ήταν αναγκαία σε 5,1 % και 5,5 % των ασθενών αντίστοιχα. Κλινικά αξιολογές εργαστηριακές ανωμαλίες (βαθμός 3 ή 4) < 1,0 % στην ομάδα ήταν χαμηλές με αύξηση της συνολικής μπιρουβίνης, AST και ALT αναφερόμενων σε ποσοστό 2,4 %, 1,6 % και < 1 % των ασθενών αντίστοιχώς. Δεν αναφερόμενων κλινικά αξιολογές αύξεις στην κρεατινίνη ορού.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρεται σε κλινικές δοκιμές καρκίνου του μαστού (50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες) (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx) ανά σοβαρότητα, κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και προτιμώμενο όρο

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρεται σε κλινικές δοκιμές καρκίνου του μαστού (50 mg/m ² κάθε 4 εβδομάδες) (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx) ανά σοβαρότητα, κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και προτιμώμενο όρο Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Οχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100) CIOMS III			
ΑΕ ανά σύστημα του σώματος	Καρκίνος του μαστού Όλες οι σοβαρότητες n=254 (≥ 5 %)	Καρκίνος του μαστού Βαθμοί 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Καρκίνος του μαστού n=404 (1-5 %) μη προαναφερθείσες σε κλινικές δοκιμές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	Φαρυγγίτιδα		Θυλακίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη, επιπεφυκία έλκη (μη ερπητική), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Οχι συχνές	Φαρυγγίτιδα		
Διαταραχές του αμολογικού και του λεμφικού συστήματος			
Συχνές	Λευκοπενία, ανομία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	Λευκοπενία, ανομία	Θρομβοπενία
Οχι συχνές	Ουδετεροπενία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	Ανορεξία		
Συχνές		Ανορεξία	
Διαταραχές του νεφρικού συστήματος			
Συχνές	Παραοισθηρία	Παραοισθηρία	Περφερική νευροπάθεια
Οχι συχνές	Υψηλία		
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές			Δακρύρροια, θαμψή όραση
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές			Κολπική αρρυθμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Συχνές			Επίσπηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Ναυτία, στοματίδια, έμετος		
Συχνές	Κολιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, εξέλιξη του στόματος	Κολιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, στοματίδια	Άλλος του στόματος

Όχι συχνές		Εξέλιξη του στόματος, δυσκολία, έμετος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	PPE*, αλωπεκία, εξάνθημα	PPE*	
Συχνές	Ξηροδερμία, δυσχρωματισμός δέρματος, μελάγχρωση μη φυσιολογική, ερύθημα	Εξάνθημα	Φυσαλιδώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, ερυθριματώδες εξάνθημα, διαταραχή των ανύχων, φακιδώδες δέρμα
Όχι συχνές		Μελάγχρωση μη φυσιολογική, ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Συχνές			Μυϊκή σπασμοί κάτω άκρων, οστικός πόνος, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Συχνές			Μαστοδυνία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	Εξασθένιση, κόπωση, βλεννογονίτιδα MAK		
Συχνές	Αδυναμία, πυρετός, πόνος	Εξασθένιση, βλεννογονίτιδα MAK	Οίδημα, οίδημα κάτω άκρων
Όχι συχνές		Κόπωση, αδυναμία, πόνος	

* ερυθροδυσαισθησία παλμών-πελμάτων (Σύνδρομο χειρός-ποδιός).

Πρόγραμμα καρκίνου των ωθηθικών: 512 ασθενείς με καρκίνο των ωθηθικών (μια υποομάδα από 876 ασθενείς με συμπαγείς όγκους) έλαβαν θεραπεία με Caelyx σε δόση 50 mg/m² σε κλινικές δοκιμές. Βλέπε Πίνακα 6 για ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx.

Πίνακας 6. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές καρκίνου των ωθηθικών (50 mg/m ² κάθε 4 εβδομάδες) (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx) ανά σοβαρότητα, κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και πρότιμωμο όρο Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100) CIOMS III			
ΑΕ ανά σύστημα του σώματος	Καρκίνος των ωθηθικών Όλες οι σοβαρότητες n=512 (≥ 5%)	Καρκίνος των ωθηθικών Βαθμοί 3/4 n=512 (≥ 5%)	Καρκίνος των ωθηθικών n=512 (1-5%)
Λοιμώξεις και παραιοσίσεις			
Συχνές	Φαρυγγίτιδα		Λοίμωξη, μονιλιαση του στόματος, έρπη ζωστήρας, σιρολομωξική
Όχι συχνές		Φαρυγγίτιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Λευκοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	Ουδετεροπενία	
Συχνές		Λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία	Υπόχρωμη αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές			Αλλεργική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	Ανορεξία		
Συχνές			Αφυδάτωση, καχεξία
Όχι συχνές		Ανορεξία	
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συχνές			Άγχος, κατάθλιψη, αιπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Συχνές	Παραισθησία, υπνηλία		Κεφαλαλγία, ζάλη, νευροπάθεια, υπερτονία
Όχι συχνές		Παραισθησία, υπνηλία	
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές			Επιπεφυκίτιδα
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές			Καρδιαγγειακή διαταραχή
Αγγειακές διαταραχές			
Συχνές			Αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Συχνές			Δύσπνοια, αυξημένος βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Δυσκολία, διάρροια, ναυτία, στοματίτιδα, έμετος		
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, εξέλιξη του στόματος	Ναυτία, στοματίτιδα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια	Εξέλιξη του στόματος, σιροφαγίτιδα, ναυτία και έμετος, γαστρίτιδα, δυσφαγία, έλκυστα, μεταωρισμός, οσλίτιδα, στρέβλυση γεύσης
Όχι συχνές		Δυσκολία, δυσπεψία, εξέλιξη του στόματος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	PPE*, αλωπεκία, εξάνθημα	PPE*	
Συχνές	Ξηροδερμία, δυσχρωματισμός δέρματος	Αλωπεκία, εξάνθημα	Φυλκτανοφυσαλιδώδες εξάνθημα, κνησμός, αποφολιδωτική δερματίτιδα, διαταραχή δέρματος, κηλιδωβλατώδες εξάνθημα, επιδερμική ακμή, δερματικό έλκος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Συχνές			Οσφυαλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Συχνές			Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Συχνές			Κολπίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	Εξασθένιση, διαταραχή βλεννογόνιου μύνα		
Συχνές	Πυρετός, πόνος	Εξασθένιση, διαταραχή βλεννογόνιου μύνα, πόνος	Ρίγη, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα
Όχι συχνές		Πυρετός	
Παρακλινικές εξετάσεις			
Συχνές			Απώλεια βάρους

* ερυθροδυσαισθησία παλμών-πελμάτων (Σύνδρομο χειρός-ποδιός).

Η μελοκατασολή ήταν κυρίως ήπιος έως μέτριας βαρύτητας και αντιμετώπιση. Σημειωτέον η λευκοπενία δεν παρατηρήθηκε συχνά (< 1%). Υποστηρίξη με παράγοντες ανάπτυξης δεν απαιτήθηκε συχνά (< 5%) και υποστηρίξη με μεταγλαίες απαιτήθηκε σε περίπου 15% των ασθενών. Σε ένα υποσύνολο 410 ασθενών με καρκίνο των ωθηθικών, κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες που εμφανίστηκαν σε κλινικές δοκιμές με Caelyx περιελάμβαναν αυξημένη της ολικής χοληστερίνης (συνήθως σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις) (5%) και συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού (5%). Αυξήσεις της AST αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά (< 1%). Ασθενείς με συμπαγείς όγκους σε ένα μεγαλύτερο σύνολο 929 ασθενών με συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου των ωθηθικών) που αντιμετωπίστηκαν κυρίως με δόση 50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες, το πρόγραμμα πολλαπλού μωλιώματος. Από τους 646 ασθενείς με πολλαπλούς μωλιώματα οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία, 318 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με θεραπεία συνδυασμού Caelyx 30 mg/m² ως μια μονωρη ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιημένη την ημέρα 4 μετά από βορτεομίμητη η οποία χορηγείται στα 1,3 mg/m² τις

ημέρες 1, 4, 8, και 11, κάθε τρεις εβδομάδες ή με μονοθεραπεία βορτεζομίτης σε μία κλινική δοκιμή φάσης III. Βλ. Πίνακα 7 για ανεπιθύμητες επιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ≥ 5 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Caelyx συν βορτεζομίτη. Ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα αιματολογικά συμβλήματα που αναφέρθηκαν και με θεραπεία συνδυασμού Caelyx συν βορτεζομίτη και με μονοθεραπεία βορτεζομίτη. Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 3 και 4 ήταν υψηλότερη στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού απ' ό,τι στην ομάδα μονοθεραπείας (28 % έναντι 14 %). Η συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας βαθμού 3 και 4 ήταν υψηλότερη στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού απ' ό,τι στην ομάδα μονοθεραπείας (32 % έναντι 14 %). Η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας ήταν παρόμοια και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (7 % έναντι 5 %). Στοματίτιδα αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού (16 %) απ' ό,τι στην ομάδα μονοθεραπείας (3 %) και οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν βαθμού 2 ή χαμηλότερου σε σοβαρότητα. Στοματίτιδα βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 2 % των ασθενών στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού. Δεν αναφέρθηκε στοματίτιδα βαθμού 4. Ναυτία και έμετος αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού (40 % και 28 %) απ' ό,τι στην ομάδα μονοθεραπείας (32 % και 15 %) και ήταν κυρίως βαθμού 1 και 2 σε σοβαρότητα. Τερματισμός της θεραπείας του ενός ή και των δύο παραγόντων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκε στο 38 % των ασθενών. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε τερματισμό της θεραπείας της βορτεζομίτης και του Caelyx συμπεριλάμβαναν PPE, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, θρομβοπενία, μειωμένο κλάσμα εξόθησης και κόπωση.

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε κλινική δοκιμή πολυπλάσιου μελωδάτου (Caelyx) 30 mg/m² σε συνδυασμό με βορτεζομίτη κάθε 3 εβδομάδες ανά σοβαρότητα, κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και προτιμώμενο όρο Παύλο συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100) CIOMS III

ΑΕ ανά σύστημα του σώματος	Όλες οι σοβαρότητες n=318 (≥ 5%)	Βαθμοί 3/4** n=318 (≥ 5%)	Όλες οι σοβαρότητες n=318 (1-5%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	Έρπης απλής έρπης ζωστήρας	Έρπης ζωστήρας	Πνευμονία, ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Αναμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία	
Συχνές	Λευκοπενία	Αναμία, λευκοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	Ανορεξία		
Συχνές	Μειωμένη όρεξη	Ανορεξία	Αμυδύαση, υποκαλιμία, υπερκαλιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρίαια, υποασβεστιαιμία
Όχι συχνές		Μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συχνές	Αϋπνία		Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, νευραλγία, κεφαλαλγία		
Συχνές	Νευροπάθεια περιφερική, νευροπάθεια, παραισθησία, πολυνευροπάθεια, ζάλη, διασυστα	Νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια	Λήθαργος, υπαισθησία, συγκοπή, δυσαισθησία
Όχι συχνές		Κεφαλαλγία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, παραισθησία, ζάλη	
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές			Επιπεφυκίτιδα
Αγγειακές διαταραχές			
Συχνές			Υπόταση, αρθροστατική υπόταση, έξαψη, υπέρταση, φλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Συχνές	Δύσπνοια		Βήχος, επίσταση, δύσπνοια μετά κόπωση
Όχι συχνές		Δύσπνοια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα		
Συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	Ναυτία, διάρροια, έμετος, στοματίτιδα	Άλλος άνω κοιλιακός χώρος, εξέλιξη του στόματος, ήπριοστομία, δυσφαγία, αψιδιός στοματίτιδα
Όχι συχνές		Δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	PPE*, εξάνθημα		
Συχνές	Ξηροδερμία	PPE*	Κνησμός, βλατιδώδες εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, ερύθημα, υπέρχρωση δέρματος, πετέχειες, αλωπεκία, εξάνθημα από φάρμακο
Όχι Συχνές		Εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Συχνές	Άλγος στο άκρο		Άρθραλγία, μυαλγία, μυϊκή σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Συχνές			Ερύθημα του στήθους
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	Έκσθενιση, κόπωση, πυρεξία		
Συχνές		Έκσθενιση, κόπωση	Περιφερικό οίδημα, ρίγη, γριπτιώδης συνδρομή, αίσθημα κακουχίας, υπερθερμία
Όχι συχνές		Πυρεξία	
Παρακλινικές εξετάσεις			
Συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο		Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κλάσμα εξόθησης μειωμένο, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη

* ερυθροδυσαιμία, πολυμυελίωμα (Σύνδρομο χειρς-ποδός).

** Ο βαθμός 3/4 ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται στους όρους ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των σοβαρότητων με μία συνολική συχνότητα εμφάνισης ≥ 5 % (βλ. ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στην πρώτη στήλη).

Πρόγραμμα με σάρκωμα του Καρσί σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS): Κλινικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε ασθενείς με σάρκωμα του Καρσί σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας που ελάμβαναν 20 mg/m² Caelyx, έδειξαν ότι η μυελοκατασταλή αποτελεί την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με το Caelyx, και η οποία παρουσιάστηκε πολύ συχνά (στο μισό περίπου των ασθενών). Η λευκοπενία αποτελεί την πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάζεται με το Caelyx σ' αυτό τον πληθυσμό. Έχουν παρατηρηθεί ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοκυτταροπενία. Οι εκδηλώσεις αυτές μπορούν να συμβούν κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας. Η αιματολογική τοξικότητα μπορεί να απαιτήσει μείωση της δόσολογίας ή διακοπή ή καθυστέρηση στη θεραπεία. Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με το Caelyx σε ασθενείς όταν οι τιμές του ANC είναι < 1000/mm³ και/ή οι τιμές αιματοκρίτη < 50,000/mm³. Το G-CSF (ή GM-CSF) μπορεί να δοθεί ανά ταυτόχρονη θεραπεία προς υποστήριξη των τιμών αίματος όταν ο ANC είναι < 1000/mm³ σε επόμενος κύκλος. Η αιματολογική τοξικότητα για ασθενείς με καρκίνο των ωθηθικών είναι λιγότερο σοβαρή από εκείνη των ασθενών με σάρκωμα του Καρσί σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (βλ. παραπάνω παράγραφο για ασθενείς με καρκίνο των ωθηθικών). Ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό συμβαίνουν συχνά σε κλινικές μελέτες με το Caelyx και μπορεί να σχετίζονται με ευκαιριακές λοιμώξεις στους ασθενείς με AIDS. Ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σάρκωμα του Καρσί συνδυασμένο με σύνδρομο ανοσολογικής ανεπάρκειας μετά τη χορήγηση του Caelyx και συνήθως παρατηρούνται σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς με HIV λοίμωξη. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ευκαιριακές λοιμώξεις στις κλινικές μελέτες ήταν λοιμώξεις από candida, κυτταρομεγαλοϊό, απλό έρπητα, πνευμονία από *Pneumocystis carinii* και σύμπλεγμα μυκοβακτηριδίων.

Πίνακας 8. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με σάρκωμα του Καρσί σχετιζόμενο με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας του CIOMS III (Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100))

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	μονίλαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
πολύ συχνές	ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
συχνές	θρομβοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
συχνές	ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές	
όχι συχνές	ούγκωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
συνχές	ζάλη
όχι συχνές	παραορθσία
Οφθαλμικές διαταραχές	
συνχές	αμφιβληστροειδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	
συνχές	αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
συνχές	δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
πολύ συχνές	ναυτία
συνχές	διάρροια, στοματίτιδα, έμετος, εξέλιξη του στόματος, κοιλιακό άλγος, γλωσσίτιδα, δυσκολιότητα, ναυτία και έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
συνχές	αλωπεκία, ερύθημα
όχι συχνές	ερυθροδυσαισθησία παλαμών-πελμάτων (PPE)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
συνχές	εξασθένιση, πυρετός, οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με έγχυση
Παρακλινικές εξετάσεις	
συνχές	σπάλια βάρους

Άλλες λιγότερο συχνά (< 5 %) παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάναν αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Μετά την κυκλοφορία αναφέρθηκε σπάνια ο΄ αυτόν τον πληθυσμό φυσιολλογικές εξάνθημα. Κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες συμβαίνουν συχνά (≥ 5%) συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στην αλκαλική φωσφοράση, στην AST και τη χοληρυθρίνη οι οποίες πιστεύεται ότι σχετίζονται με την υποκειμενή νόσο και όχι με το Caelyx. Μείωση στην αιμοσφαιρίνη και τα αιμοπετάλια αναφέρθηκε λιγότερο σπάνια (< 5 %). Σήψη σχετιζόμενη με τη λευκοαιμία αναφέρθηκε σπάνια (< 1 %). Ορισμένες από τις ανωμαλίες αυτές πιθανώς να σχετίζονται με την υποκειμενή HIV λοίμωξη και όχι με το Caelyx. **Όλοι οι ασθενείς:** Σε 100 από 929 ασθενείς (10,8%) με συμπαγείς όγκους, περιεγράφηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής με Caelyx ως έχοντες μια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, όπως καθορίζεται από τους ακόλουθους Cystair όρους: αλλεργική αντίδραση, αναφυλακτική αντίδραση, ασθμα, οίδημα προώπου, υπόταση, αγγειοδιαστολή, κνίδωση, πόνος στην πλάτη, πόνος στο θώρακα, ρίγη, πυρετός, υπέρταση, τοιχοκαρδία, δυσπείψια, ναυτία, ζάλη, δύσπνοια, φαρυγγίτιδα, εξάνθημα, κνησμός, εφίδρωση, αντίδραση στο σημείο της ένεσης και αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος. Το ποσοστό μόνιμης διακοπής της θεραπείας αναφέρθηκε σπάνια στο 2%. Παρατηρήθηκε πρόωμο ποσοστό εμφάνισης αντιδράσεων στην έγχυση (12,4%) και διακοπή της θεραπείας (1,5%) στο πρόγραμμα του κλινικού του μαστού. Σε ασθενείς με πολλαπλούς μυέλωμα που λαμβάνουν Caelyx συν βρεστεζομίμη, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση σε συχνότητα 3%. Σε ασθενείς με σάρκωμα του Καρσις σχετιζόμενο με σύνδρομο επικτητικής ανοσολογικής ανεπάρκειας, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, χαρακτηρίζονται από ερυθρότητα, δύσπνοια, οίδημα προώπου, ποικίλο, ρίγη, οσφυαλγία, οίδημα σύμφως στο στήθος και τον λαγύ ή/και υπόταση και μπορεί να αναμένονται σε συχνότητα 5% - 10%. Πολύ σπάνια, έχουν παρατηρηθεί σπασμοί σχετιζόμενοι με αντιδράσεις κατά την έγχυση. Σε όλους τους ασθενείς αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση εμφανίσθηκαν αρχικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Προσφυγή διακοπή της έγχυσης συνήθως συνεπάγεται λύση αυτών των συμπτωμάτων χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Σε σχεδόν όλους τους ασθενείς, η θεραπεία με Caelyx μπορεί να επαναληφθεί εφόσον όλα τα συμπτώματα υποχωρήσουν, χωρίς επανεμφάνιση. Οι αντιδράσεις στην έγχυση σπάνια επανεμφανίζονται μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας με Caelyx. Μυελοκατασταλή σχετιζόμενη με ναυτία, θρομβοκυτταί, λευκοαιμία και σπυλίες εμμέτρης ουδετεροπενία, δεν παραερεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Caelyx. Στοματίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχώς έγχυσις από συμβατική υδροχλωρική δοξορουβικίνη και αναφέρει επίσης συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν Caelyx. Δεν παραεπίδοξο τους ασθενείς στο να ολοκληρώσουν την θεραπεία, ούτε απαιτήθηκε τροποποίηση της δοσολογίας εκτός και αν η στοματίτιδα επηρεάζει την ικανότητα του ασθενούς να φάει. Στην περίπτωση αυτή το μεσοδιάστημα της δόσης αυξήθηκε κατά 1 - 2 εβδομάδες ή μειώθηκε η δόση. Αυξημένη συχνότητα επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με την θεραπεία με δοξορουβικίνη σε αθροιστικές που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του δόσε > 450 mg/m² ή σε χαμηλότερες δόσεις για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου. Ενδομυοκαρδιακές βιοψίες στους ενδιά από τους δύο δόκα ασθενείς με σάρκωμα του Καρσις σε σύνδρομο επικτητικής ανοσολογικής ανεπάρκειας που λαμβάνουν αθροιστικές δόσεις του Caelyx, μεγαλύτερες από 460 mg/m², δεν έδειξαν μωκαροφισιότητα που προέγεται από τη 2η ανθρακυκλίνη. Η ουσιαστική δόση του Caelyx για ασθενείς με σάρκωμα του Καρσις συνδεδεμένο με σύνδρομο επικτητικής ανοσολογικής ανεπάρκειας είναι 20 mg/m² κάθε 2 - 3 εβδομάδες. Η αθροιστική δοσολογία με την οποία η καρδιοτοξικότητα θα μπορούσε να αποτελέσει λόγο ανησυχίας γίνεται τους ασθενείς με σάρκωμα του Καρσις συνδεδεμένο με σύνδρομο επικτητικής ανοσολογικής ανεπάρκειας (> 400 mg/m²) απαιτεί πάνω από 20 σειρές θεραπείας Caelyx για 40 μέχρι 60 εβδομάδες. Επιπλέον, έναν ενδομυοκαρδιακή βιοψία σε 8 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης των 509 mg/m² 1.680 mg/m². Το εύρος των βαθμολογιών στην κλίμακα καρδιοτοξικότητας, του Billingham ήταν 0 - 1,5 βαθμοί. Αυτοί οι βαθμοί σχετίζονται με καθόλου ή με ήπια καρδιολογική τοξικότητα. Στη βασική δοκιμή φάση III έναντι της δοξορουβικίνης 58/509 (11,4%) άτομα που τυχαίοσηθηκαν (10 έλαβαν θεραπεία με Caelyx σε δόση των 50 mg/m² κάθε 4 εβδομάδες έναντι 48 που έλαβαν θεραπεία με δοξορουβικίνη σε δόση 60 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες) ικανοποίησαν τα κριτήρια που έθετε το πρωτόκολλο για την καρδιακή τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή/και στην παρακολούθηση. Η καρδιακή τοξικότητα ορίστηκε ως μείωση κατά 20 βαθμούς ή μεγαλύτερη από τη βασική εκτίμηση ή στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά την ανάπαυση παρέμενε στα κανονικά επίπεδα ή μείωση κατά 10 βαθμούς ή μεγαλύτερη αν με μία δόση των 50 mg/m² κύκλο με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του έως 1.532 mg/m², η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν χαμηλή. Από τους 418 ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν θεραπευτικά με Caelyx 50 mg/m²/κύκλο, και έχοντας βασικές μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και τουλάχιστον μία επαναληπτική μέτρηση εκτιμήθηκαν με MUGA scan, 88 ασθενείς είχαν μία αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης > 400 mg/m², ένα επίπεδο έκθεσης που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιολογικής τοξικότητας με συμβατική δοξορουβικίνη. Μόνο 13 από αυτούς τους 88 ασθενείς (15%) είχαν τουλάχιστον μία κλινικά σημαντική αλλαγή στο LVEF που ορίστηκε στον μία τιμή LVEF λιγότερο από 45% ή μια μείωση τουλάχιστον 20 βαθμών από την βασική. Επιπλέον, μόνο 1 ασθενής (αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης 944 mg/m²), διακόπηξε τη θεραπεία για την μελέτη λόγω συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Όπως και με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, που προκαλούν βλάβη στο DNA, αναφέρθηκαν σπάνια η εμφάνιση βερερογονικής οξείας μυελογονίας λευκαϊσμός και μυελοδυσπλασία σε ασθενείς που είχαν βαν συνδυασμένη αγωγή με δοξορουβικίνη. Επαγωγικός κάθε ασθενής που λαμβάνει αγωγή με δοξορουβικίνη πρέπει να είναι υπό αιματολογική παρακολούθηση. Αν και πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί τοπική κνίδωση μετά την εγχείρηση, θεωρείται ότι το Caelyx προκαλεί ερεθισμό. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η χορήγηση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης με την υορή των λιποσορίων μειώνει το ενδογενές βλάδη από εγχείρηση. Αν παρατηρηθούν ενδείξεις ή συμπτώματα εγχείρησης (π.χ. τοίξιμο, ερύθημα) διακόπτε την έγχυση αμέσως και επαναλαμβάνε σε άλλη φλέβα. Η τοποθέτηση πάκου πάνω από την περιοχή της εγχείρησης για περίπου 30 λεπτά μπορεί να καταπραΰνει την τοπική δράση. Το Caelyx δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια. Αναμνηστική αντίδραση του δερμάτος εξάτιας της προηγούμενης ραδιοθεραπείας έχει σπάνια αναφερθεί με τη χορήγηση του Caelyx. **Εμπειρία μετά την κυκλοφορία:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την μετά την κυκλοφορία εμπειρία με το Caelyx περιγράφονται στον Πίνακα 9. Οι συχνότητες περιγράφονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ≥ 1/10. Συχνές ≥ 1/100 και < 1/10. Οχι συχνές ≥ 1/1.000 και < 1/100. Σπάνιες ≥ 1/10.000, < 1/1.000. Πολύ σπάνιες < 1/10.000 περιλαμβανόντος μεμονωμένες αναφορές

Πίνακας 9. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την μετά την κυκλοφορία εμπειρία με το Caelyx	
Νεοπλασμάτα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβανόνται κύστες και πολύποδες)	
πολύ σπάνια	δευτεροπαθή νεοπλασμάτα του στόματος
Αγγειακές διαταραχές	
όχι συχνές	φλεβική θρομβοεμβολή, περιλαμβανεί θρομβοφλεβίτιδα, φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
πολύ σπάνια	πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση

† Περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια (περισσότερο του ενός έτους) έκθεση στο Caelyx ή σε εκείνους που λαμβάνουν συνολική δόση Caelyx μεγαλύτερη από 720 mg/m² (βλ. παράγραφο ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V, ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/96/01/001, **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 19 Σεπτεμβρίου 2013. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΒΕΒΗΣΗΣ:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
20 mg/10ml	1FLx10MLx2MG/ML	293,35€	350,62€

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε, Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 80 90 000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ EPREX®

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ: EPREX 40.000 IU/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ενέσιον ύδαρ* ... 40.000 IU/ml (336,0 μικρογραμμάρα ανά ml). Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml περιέχει 0,5 IU (168,0 μικρογραμμάρα) ενέσιον ύδαρ. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του 1,0 ml περιέχει 1,0 IU (336,0 μικρογραμμάρα) ενέσιον ύδαρ. *φάρμακα σε κύτταρα Ωθηδικών Κελιών Χοιρίου (Chinese Hamster Ovary, CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Διαλύει άγρια διάλυμα. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:**
Θεραπευτικές ενδείξεις: Θεραπεία της αναμίας και μείωση των απαιτήσεων για μετάγγιση σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για ομαλικές όγκους, κακοήγες λέμφωμα ή πολλαπλό μυέλωμα και βρίσκονται σε κίνδυνο μετάγγισης όπως αξιολογείται με βάση τη γενική τους κατάσταση (π.χ. καρδιαγγειακή κατάσταση, προϋπάρχουσα αναμία κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας). Το EPREX είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί για να αυχθεί την απόδοση του αιτούμενου αίματος από ασθενείς που συμμετέχουν σε ένα πρόγραμμα αυτοεπιτήρησης. Η χρήση του σε αυτήν την ενδειξη πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον αναμενόμενο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων. Η θεραπεία ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με αναμία μέτριας βαρύτητας (Hb 10 - 13 g/dl, [6,2 - 8,1 mmol/l] χωρίς ανεπάρκεια σιδήρου), αν οι τεχνικές απομάκρυνσης αίματος δεν είναι διαθέσιμες ή/και είναι ανεπαρκείς όταν το μέγιστο προγραμματισμένο χειρουργείο απαιτεί μετρίως ποσότητες αίματος (4 ή περισσότερες μονάδες αίματος στους γυναικείς ή 5 ή περισσότερες μονάδες στους άνδρες). Το EPREX μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από μείζονα προγραμματισμένα ορθοπεδικά χειρουργεία, τα οποία παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό αναμενόμενων επιπλοκών κατά τη μετάγγιση, ώστε να μειωθεί την έκθεση σε αλλαγμένες μεταγγιζόμενες αίματος σε ενήλικες ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανεπάρκεια σιδήρου. Η χρήση του πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με αναμία μέτριας βαρύτητας (π.χ. Hb 10 - 13 g/dl) οι οποίοι δεν ανήκουν σε κλάση προγράμματος αυτοεπιτήρησης και αναμίας ή αναμίας που υποστούν αιματώδη μέτριας βαρύτητας (9000 ± 1800 ml). Στο προεγχειρητικό στάδιο πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα αυτές τεχνικές διαγνώσεως του αίματος.
Αντενδείξεις: Άσθενες που παρουσιάζουν αμείωτη ανεπάρκεια σιδήρου (PRCA - ερυθροβλαστική μετά από χημειοθεραπεία). Η θεραπεία με αποδοτικές ερυθροεπιτηρητές δεν πρέπει να λαμβάνουν EPREX ή οποιαδήποτε άλλη ερυθροεπιτηρητική (βλέπε παράγραφο Είδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση - Αιμική απλασία ερυθράς σειράς. Μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται επιπλέον αίμα πρέπει να τηρούνται όλες οι ενδείξεις που σχετίζονται με τα προγράμματα αυτοεπιτήρησης. Υπερτασική κρίση στα δραστικά υαλικά ή σε οποιοδήποτε από τα έκοδα. Η χρήση της ενέσιον ύδαρ σε ασθενείς που είναι προγραμματισμένα για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία και δεν ανήκουν σε κλάση προγράμματος αυτοεπιτήρησης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή στενοαορία, περιφερική αρτηριακή, καρωτική ή γαστρική εγκεφαλική νόσο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είναι υποψήφιοι πρόσφατα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Χειρουργικοί ασθενείς οι οποίοι για ιστορικό λόγο δεν μπορούν να λάβουν επαρκή φυσιολογική αντιπηκτική αγωγή. **Είδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Γενικά:** Η αρτηριακή πίεση όλων των ασθενών που λαμβάνουν ενέσιον ύδαρ, πρέπει να παρακολουθείται στενά και να ελεγχεται κατάλληλα. Σε περιπτώσεις μη αντιμετωπιζόμενης της ανεπαρκούς αντιμετώπισης ή μη ελεγχόμενης υπέρτασης, η ενέσιον ύδαρ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Είναι πιθανό να απαιτείται έναρξη ή αύξηση της αντιπηκτικής αγωγής. Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ενέσιον ύδαρ. Η ενέσιον ύδαρ πρέπει να χρησιμοποιείται επίσης με προσοχή όταν υπάρχει επιπλοκή και χρόνια ηπιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς και οι καρδιοπαθείς που λαμβάνουν ενέσιον ύδαρ, πρέπει να ελεγχούν σε τακτά χρονικά διαστήματα τα επίπεδα της αμοιοφαιρίνης τους, μέχρι από να σταθεροποιηθούν, και στη συνέχεια σε περιοδική βάση. Σε όλους τους ασθενείς, τα επίπεδα της αμοιοφαιρίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά λόγω πιθανού αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων και θανατηφόρων εκδόσεων όταν τα επίπεδα της αμοιοφαιρίνης των υπό θεραπεία ασθενών είναι υψηλότερα από τα επιδοκούμενα για την ενδειξη χρήσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενέσιον ύδαρ, είναι δυνατό να παρατηρηθεί μια μέτρια δοσοεξαρτημένη αύξηση στον αριθμό των υμοπεπτιδίων, η οποία να παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αύξηση αυτή αποτελείται κατά τη διάρκεια της συνεχόμενης θεραπείας. Επιπλέον, είναι ανεπιθύμη θρομβοκυτταρική πλάση από το φυσιολογικό εύρος. Κατά τη διάρκεια εβδόμηδες της θεραπείας, συνιστάται η τακτική εξέταση του αριθμού των υμοπεπτιδίων. Όλα τα άλλα αποτεί της αναμίας (ανεπάρκεια σιδήρου, αιμολυτική απλασία αίματος, ανεπάρκεια βιταμίνης Β₁₂ ή φυλλικού οξέος) πρέπει να ληφθούν υπόψη και να αντιμετωπιστούν πριν την έναρξη της θεραπείας με ενέσιον ύδαρ. Σε περιπτώσεις περιπτώσεις οι οποίες φεραίνονται στον ορό πύκνωση ταυζώνται με την αύξηση του όγκου σωματικών κυττάρων. Για να διαφωτιστεί ή βελτιστοποιηθεί η απόκριση στην ενέσιον ύδαρ πρέπει να εξασφαλιστεί επαρκής αποθήκη σιδήρου - συνιστάται η υποκατάσταση σιδήρου με χορήγηση από στόματος 200 - 300 mg/ήμερο σε όλους τους καρδιοπαθείς των οποίων ο κορεσμός της τρανσφερίνης είναι κατά 20%. Όλοι αυτοί οι πρόσθετοι παράγοντες της αναμίας πρέπει να μελετηθούν προσεκτικά όταν αποφασίζεται αύξηση της δόσης της ενέσιον ύδαρ σε καρδιοπαθείς. Πολύ σπάνια, έχει παρατηρηθεί εμφάνιση ή επιδείνωση της πορυμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενέσιον ύδαρ. Η ενέσιον ύδαρ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πορυμία. Για να βελτισθεί η ανچهματώδη των παραγόντων διάλυσης της ερυθροεπιτηρητικής (ESAs), η αμιοτική ονομασία του χορηγούμενου ESA πρέπει να καταγράφεται (ή να δηλώνεται) σαφώς στο φύλλο του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει να αλλάζουν από έναν ESA σε άλλο μόνο υπό την κατ'αλληγή επίβλεψη. **Αιμική απλασία ερυθράς σειράς:** Έχει αναφερθεί αιμική απλασία ερυθράς σε ασθενείς με τη μεσοζωική αντισώματα (Pure Red Cell Aplasia - PRCA) μετά από μήνες έως χρόνια υποδορία χορήγησης ενέσιον κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με ηπατίτιδα C που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ESA. Το EPREX δεν είναι εκκεκμημένο για την αντιμετώπιση της αναμίας που σχετίζεται με ηπατίτιδα C. Σε ασθενείς που εμφανίζουν συνήθως απλασία αποτελεσματικότητας που ορίζεται ως μείωση της αμοιοφαιρίνης (1 έως 2 g/dl ανά μνύλι) με αυξημένη ανάγκη για μετάγγισης, πρέπει να ληφθεί ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων και να ερευνηθούν οι συνθήκες αίτα της μη ανταπόκρισης (π.χ. ανεπάρκεια σιδήρου, φυλλικού οξέος ή βιταμίνης Β₁₂, δηλητηρίαση με αρθρία, λοιμώδη ή φλεγμονή, απλασία αίματος και αιμολυση). Η παράδοση μείωση της αμοιοφαιρίνης και η ανάπτυξη σοβαρής αναμίας που σχετίζεται με χαμηλό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων πρέπει να οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας με EPREX και διερεύνηση των λόγων για αντιστάματα κατά ερυθροεπιτηρητική. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο εξέτασης του μυελού των οστών για τη διάγνωση της αιμικής απλασίας ερυθράς σειράς. Δεν πρέπει να ξεκινιεται καμία άλλη θεραπεία με ESA εφόσον του κινδύνου διασπορευόμενης αντίδρασης. **Θεραπευτικές ενδείξεις με αναμία προεγχειρητικό στάδιο χημειοθεραπείας:** Οι ασθενείς που λαμβάνουν ενέσιον ύδαρ πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της ερυθροεπιτηρητικής ή να εκφορτώνονται στην επόμενη της τακτικής νεοπλασματικών κυττάρων. Όπως ισχύει για όλους τους αυξητικούς παράγοντες, υπάρχει ο προβληματισμός ότι οι ερυθροεπιτηρητές θα μπορούσαν να προάγουν την αύξηση των όγκων. Σε διάφορες ελεγχόμενες μελέτες, οι ερυθροεπιτηρητές δεν έχουν δείξει να βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση ή να μειώνουν τον κίνδυνο της εξέλιξης του όγκου σε ασθενείς με αναμία επιδεινόμενη με καρκίνο. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η χρήση του EPREX ή άλλων παραγόντων διάλυσης της ερυθροεπιτηρητικής (ESAs) έχει δείξει - μείωση του τοπικού περιοχικού έλλειψου σε ασθενείς με προγραμματισμένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ακτινοβολία, όταν χορηγούνται με στόχο συγκέντρωση αμοιοφαιρίνης από 14 g/dl (8,7 mmol/l), με μειωμένη συνολική επιβίωση και αυξημένο ποσοστό θανάτων που αποδόθηκαν στην εξέλιξη της νόσου σε 4 μήνες ή ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, όταν χορηγούνται με στόχο συγκέντρωση αμοιοφαιρίνης 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l), ο αυξημένο κίνδυνο θανάτων κατά τη χορήγηση με στόχο μια συγκέντρωση αμοιοφαιρίνης 12 g/dl (7,5 mmol/l) σε ασθενείς με ενεργή κακοήγη νόσο που δεν υποβάλλονται ούτε σε χημειοθεραπεία ούτε σε θεραπεία με ακτινοβολία. Οι ESA δεν ενδείκνυται για χρήση στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, σε ορισμένα κλινικά περιστατικά η απόγνωση αίματος πρέπει να είναι η προτιμώμενη θεραπεία για τη διαχείριση της αναμίας σε ασθενείς με καρκίνο. Η απόγνωση χορήγησης θεραπείας με ανασυνδυασμένη ερυθροεπιτηρητική πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του οφέλους - κινδύνου με συμμετοχή του ίδιου του ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη το συγκεκριμένο κλινικό πλαίσιο. Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε αυτήν την αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνουν τον τύπο του όγκου και το στάδιο του, το βαθμό της αναμίας, το προσδοκώμενο επιβίωση, το περιβάλλον μέσα στο οποίο ο ασθενής υποβάλλεται στη θεραπεία και την προμήθεια του ασθενούς. Σε καρδιοπαθείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθυστέρηση 2-3 εβδομάδων μεταξύ της χορήγησης του ESA και της εμφάνισης των ερυθροκυττάρων που επάγονται από την ερυθροεπιτηρητική όταν αξιολογείται εάν η θεραπεία με ενέσιον ύδαρ είναι κατάλληλη (ο ασθενής βρίσκεται σε κίνδυνο να υποβλήθει σε μετάγγιση). Επίδειξη έχει παρατηρηθεί μια αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων (TVEs) σε καρδιοπαθείς που λαμβάνουν ESA (βλέπε παράγραφο Αιμική απλασία ερυθράς σειράς). Η χρήση του EPREX σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CKD) με ενέσιον ύδαρ, ιδιαίτερα σε καρδιοπαθείς με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων, όπως η παχυσαρκία και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό TVEs (π.χ. εν το βάσει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολία). Μια ερευνητική μελέτη (μελέτη BEST) σε γυναικείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σχεδιάστηκε για να καθορίσει εάν η θεραπεία με ενέσιον ύδαρ που εκτελείται μέρα από τη διάρκεια της αναμίας μπορεί να βελτιώσει το αποτέλεσμα της θεραπείας. Σε αυτήν τη μελέτη η συχνότητα εμφάνισης των θανατηφόρων θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν ενέσιον ύδαρ από αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. **Χειρουργικοί ασθενείς σε προγράμματα αυτοεπιτήρησης:** Πρέπει να τηρούνται όλες οι ειδικές προειδοποιήσεις και οι ειδικές προφυλάξεις που σχετίζονται με τα προγράμματα αυτοεπιτήρησης, ειδικά η τακτική υποκατάσταση όγκου. **Ασθενείς προγραμματισμένα για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία:** Στους ασθενείς που είναι προγραμματισμένα για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία, το αίμα της αναμίας πρέπει, να εντοπίζεται, αν είναι δυνατό, να αντιμετωπίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ενέσιον ύδαρ. Τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν έναν παράγοντα κινδύνου σε αυτόν τον πληθυσμό και πιθανότητα αυτή πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε σχέση με τα οφέλη που προκύπτουν από τη θεραπεία σε αυτήν την ομάδα των ασθενών. Οι ασθενείς που είναι προγραμματισμένα για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία πρέπει να λαμβάνουν επαρκή φυσιολογική αντιπηκτική αγωγή, καθώς είναι πιθανό στους ασθενείς αυτούς να παρουσιαστούν θρομβωτικά και αγγειακά επεισόδια, ειδικά στις περιπτώσεις όπου υποδορία κάποια καρδιοαγγειακή

νόσος. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις στους ασθενείς με πρόσδεση να εμφανιστούν εν το βάσει φλεβική θρόμβωση (DVTs). Επιπλέον, στους ασθενείς με τιμή αναοράς της αμοιοφαιρίνης < 13 g/dl, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα η θεραπεία με ενέσιον ύδαρ να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μεταχειρουργικών θρομβωτικών/αγγειακών επεισοδίων. Επομένως, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με τιμή αναοράς αμοιοφαιρίνης > 13 g/dl. **Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια:** Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που ακολουθούν θεραπεία με EPREX μέσω της υποδορία οδού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για απλασία αποτελεσματικότητας, που ορίζεται ως απουσία ή μείωση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με EPREX σε ασθενείς που είναι ανταποκρίτες προγεμισμένους σε αυτή τη θεραπεία. Αυτό χαρακτηρίζεται από μια ελαττωμένη μείωση της αμοιοφαιρίνης παρά την αύξηση της δόσολογίας του EPREX. Αυτό το φαρμακικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση δηλαδή είναι συνιστάται "ελεύθερο νατρίου". **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Γενικά:** Σε καρδιοπαθείς και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή πιο συχνή αντιπηκτική ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενέσιον ύδαρ είναι η δοσοεξαρτημένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υπέρτασης. Πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο Είδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ενέσιον ύδαρ είναι εν το βάσει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, επιληπτικές κρίσεις, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, γριμώδης συνδρομή, πυρετός, εξάνθημα, και έμετος. Η γριμώδης συνδρομή που περιλαμβάνει κεφαλαλγίες, αρθραλγία, μυαλγία και πυρετό μπορεί να παρουσιάζεται ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συχνότητες μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την ενδειξη (βλέπε πίνακα παρακάτω). Σε μελέτες με παρατεταμένα διαστήματα μεταξύ των δόσεων σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμα σε ακινοποίηση έχει αναφερθεί συμφορητική ή αναπνευστική οδού, που περιλαμβάνει περυσιατά συμφορητική της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοεπιρροή και ρινοεργασίες. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν - φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις και εμβολία (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων εκδόσεων), όπως εν το βάσει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμίας του μυοκαρδίου), αμφιβληστροειδική θρόμβωση και θρόμβωση των αναστομών (συμπεριλαμβανομένου του εσθλαστικού δίσκου). Επιπλέον, σε κλινικές δοκιμές με ενέσιον ύδαρ, έχουν αναφερθεί αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού εμφράγματος και της εγκεφαλικής αιμορραγίας) και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια. Έχουν αναφερθεί ανευρωματώα. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων εξάνθηματος, κνίδωσης, αναφυλακτικής αντίδρασης και αγγειονευρωτικού σοκ. Υπερτασική κρίση με εγκεφαλοπάθεια και επιληπτικές κρίσεις, που απαιτούν άμεση προοχή του ιατρού και εντατική ιατρική φροντίδα, έχουν επίσης παραουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενέσιον ύδαρ, ασθενείς με προδιάθεση φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Πρέπει να γίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε συνήθως όρια κεφαλαλγία που προσομαίως με μικραίνια επιλογή μπορεί να αποτελεί πιθανό προεισοδικτικό σημείο. Είναι σπάνια απλασία ερυθράς σειράς με τη μεσοζωική αντισώματα έχει αναφερθεί πολύ σπάνια σε < 1/10.000 περιπτώσεις από ανθρώπους ύστερα από μήνες έως χρόνια θεραπείας με EPREX (βλέπε παράγραφο Είδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Το συνολικό χρόνο εισαγωγής του EPREX αξιολογήθηκε σε 142 άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε 765 άτομα με καρκίνο τα οποία συμμετείχαν σε ελεγχόμενες με έκοδο φάρμακο, διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές έγκρισης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από 0,2% των ασθενών υπό θεραπεία με EPREX, από αυτές τις κλινικές δοκιμές, από επιπλέον κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και του συστήματος. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: Πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10), όχι συχνές (> 1/1.000, < 1/100), σπάνιες (> 1/10.000, < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Η συχνότητα καθορίζεται ως μη γνωστή εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αναφέρεται στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες με έκοδο φάρμακο κλινικές δοκιμές έγκρισης ή όταν η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση άλλες πληροφορίες δεδομένων. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφοτικού συστήματος. Συχνότητα: Οι συχνές Αιμική απλασία ερυθράς σειράς: θρομβοκυτταρική (καρδιοπαθείς). Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αιμική απλασία ερυθράς σειράς με τη μεσοζωική αντισώματα*, θρομβοκυτταρική (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αναφυλακτική αντίδραση, Υπερτασική κρίση, Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Συχνότητα: Πολύ συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Κεφαλαλγία (καρδιοπαθείς). Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Σπασμοί (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), Κεφαλαλγία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Συχνότητα: Όχι συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Εγκεφαλική αιμορραγία*, Σπασμοί (καρδιοπαθείς). Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*, Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια. Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Οφθαλμικές διαταραχές. Συχνότητα: Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αμφιβληστροειδική θρόμβωση, Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Αιμική απλασία ερυθράς σειράς. Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Εν το βάσει φλεβική θρόμβωση* (καρδιοπαθείς), Υπέρταση. Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Εν το βάσει φλεβική θρόμβωση* (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), Αρτηριακή θρόμβωση, Υπερτασική κρίση. Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Πνευμονική εμβολή* (καρδιοπαθείς). Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Πνευμονική εμβολή* (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Συχνότητα: Πολύ συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Ναυτία. Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Διάρροια (καρδιοπαθείς), Έμετος. Συχνότητα: Όχι συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Διάρροια (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Εξάνθημα. Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αγγειοκυτταρικό σοκ, κνίδωση. Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών. Συχνότητα: Πολύ συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αρθραλγία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αρθραλγία (καρδιοπαθείς). Συχνότητα: Όχι συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Μυαλγία (καρδιοπαθείς). Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Μυαλγία (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Συγγενείς, ογκογενείς και γενετικές διαταραχές. Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Πορυμία. Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Συχνότητα: Πολύ συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Πυρετός (καρδιοπαθείς), Γριμώδης συνδρομή (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Γριμώδης συνδρομή (καρδιοπαθείς). Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Μη αποτελεσματικό φάρμακο, Περιφερικό οίδημα, Πυρετός (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), Αντίδραση της θέσης ένεσης, Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Παρακλινικές εξετάσεις. Συχνότητα: Μη γνωστή συχνότητα. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Στετικό ονόματι κατά ερυθροεπιτηρητική*. Κατηγορία Οργανικού Συστήματος: Κακώσεις, δηλητηρίαση και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. Συχνότητα: Συχνές. Ανεπιθύμητη Ενέργεια: Αναστομωτικές θρομβώσεις, συμπεριλαμβανομένης της συσκευής αιμοκάθαρσης (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). *Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τις κλινικές δοκιμές. *Συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση.

Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, επίπεδα αμοιοφαιρίνης μεγαλύτερα των 12 g/dl μπορεί να σχετισθούν με υψηλότερο κίνδυνο καρδιοαγγειακών συμβαμάτων, περιλαμβανομένου θανάτου (βλέπε παράγραφο Είδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Αναστομωτικές θρομβώσεις έχουν παραουσιαστεί σε ασθενείς σε ακινοποίηση, κυρίως σε αυτούς που έχουν την τάση για αντισώματα ή οι αυτούς που το αντιρροφητικό σύριγγα παρουσιάζει απλίες (π.χ. στενωτικές, ανευρωματώα κλπ.). Καρδιοπαθείς έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε καρδιοπαθείς που λαμβάνουν ESA, συμπεριλαμβανομένης της στενωτικής οδού (βλέπε παράγραφο Είδικες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Χειρουργικοί ασθενείς: Σε ασθενείς που έχουν προγραμματιστεί για μείζονα ορθοπεδικό χειρουργείο, με αρχικά επίπεδα αμοιοφαιρίνης μεταξύ 10 έως 13 g/dl, η συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών/αγγειακών συμβαμάτων (τα περισσότερα από τα οποία ήταν εν το βάσει φλεβική θρόμβωση) στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών των κλινικών δοκιμών εμφάνισθη σε έναν παράγοντα για τις διάφορες δοσολογικές ομάδες της ενέσιον ύδαρ, από του οικονομικού φάρμακου, παρόλο που η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Επιπλέον, σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα αμοιοφαιρίνης > 13 g/dl, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα η θεραπεία με ενέσιον ύδαρ να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για μεταχειρουργικά θρομβωτικά/αγγειακά συμβαματα. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΑΕΒΕ, Ερρίνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα 20.000 IU/0,5 ML. PFS.YR. 11071/1.01.2010. Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα 30.000 IU/0,75 ML. PFS.YR. 1103/1.01.2010. Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα 40.000 IU/1 ML. PFS.YR. 1100/1.01.2010. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΗΤΗΣ ΤΟΥ ΚΙΜΕΝΟΥ:** 26 Ιουλίου 2013. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάδωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχιστεί και εκτός νοσοκομείου στην την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ/ΤΙΜΕΣ:

Περιεχοτικότητα	Μέγεθος Συσκευασίας	Νοσοκομιακή Τιμή	Λιανική Τιμή
40.000 IU/ML	FL x 1 PFS.YR	224,16€	275,45€
40.000 IU/ML	FL x 4 PFS.YR	897,55 €	1006,96€
20.000 IU/0,5 ML	FL x 1 PFS.YR	110,81€	139,63€