ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodorku doksorubicyny w pegylowanych liposomach.

Caelyx pegylated liposomal zawiera chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest metoksypolietylenoglikolem (MPEG). Proces ten nazywany jest pegylacją i zabezpiecza liposomy przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych (MPS), co powoduje, że lek dłużej znajduje się w krwiobiegu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu.
Zawiera całkowicie uwodornioną fosfatydylocholinę sojową (z nasion soi) – patrz punkt 4.3.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Dyspersja jest jałowa, półprzezroczysta, w kolorze czerwonym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal jest wskazany:
- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują
- w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. *Kaposi's sarcoma*, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm^3) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych.

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii skojarzonej, złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny), obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal wykazuje unikalne właściwości farmakokinetyczne. Nie wolno go stosować zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi chlorowodorku doksorubicyny.

Dawkowanie

Rak piersi lub rak jajnika

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m^2 pc. co 4 tygodnie, o ile choroba nie postępuje i tak długo jak pacjent toleruje leczenie.

Szpiczak mnogi

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal podawany jest dożylnie w dawce 30 mg/m^2 pc. w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1-godzinnego wlewu, podanego niezwłocznie po wlewie bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m^2 w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Dzień leczenia skojarzonego (4. dzień cyklu) może być odroczony do 48 godzin, jeżeli wystąpią wskazania medyczne. Jednak przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu nie może być mniejsza niż 72 godziny.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal podawany jest dożylnie w dawce 20 mg/m^2 pc. co 2 do 3 tygodni. Należy unikać przerw krótszych niż 10 dni, gdyż nie można wykluczyć kumulacji leku i nasilenia toksyczności. W celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej zaleca się prowadzenie leczenia przez 2 do 3 miesięcy. Leczenie kontynuować w miarę potrzeb tak, aby utrzymać odpowiedź terapeutyczną.

Wszystkie grupy pacjentów

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew (patrz punkty 4.4 i 4.8), podawanie należy natychmiast przerwać, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i(lub) krótko działające kortykosteroidy) i ponowić wlew z mniejszą szybkością.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal

W celu opanowania działań niepożądanych, takich jak erytrodyzestezja dłoniowo - podeszwowa (ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*, PPE), zapalenie jamy ustnej lub toksyczność hematologiczna, dawka może być zmniejszona lub podana później. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal w związku z działaniami niepożądanymi podano w tabelach poniżej. Stopnie toksyczności przedstawione w tabelach oparte zostały na kryteriach toksyczności Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC).

Tabele dotyczące PPE (tabela 1) i zapalenia jamy ustnej (tabela 2) przedstawiają schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniach klinicznych leczenia raka piersi i raka jajnika (modyfikacja zalecanego 4-tygodniowego cyklu leczenia). Jeśli wymienione objawy toksyczności wystąpią u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, zalecany 2-3-tygodniowy cykl leczenia może być zmodyfikowany w podobny sposób.

Tabela dotycząca toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy (tabela 3) przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany tylko w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka piersi i raka jajnika. Sposób modyfikacji dawkowania u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS jest podany poniżej pod tabelą 4.

Tabela 1. Erytrodyzestezja dłoniowo - podeszwowa (PPE)

	Tydzień po poprzedniej dawce produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal		
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	**4. tydzień**	**5. tydzień**	**6. tydzień**
Stopień 1. (łagodny rumień, obrzęk lub łuszczenie się	**Taka sama dawka, jeśli** u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność	**Taka sama dawka, jeśli** u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność	**Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej**

nieograniczające codziennej aktywności)	skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła - należy odczekać dodatkowy tydzień	skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła - należy odczekać dodatkowy tydzień	**przerwy**
Stopień 2. (rumień, łuszczenie się lub obrzęk utrudniający, lecz nie uniemożliwiający normalnej aktywności fizycznej; małe pęcherze lub owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 2 cm)	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy**
Stopień 3. (tworzenie się pęcherzy, owrzodzeń lub obrzęków utrudniających chodzenie lub normalną codzienną aktywność; niemożliwe noszenie normalnej odzieży)	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Zaprzestać podawania leku**
Stopień 4. (rozległe lub miejscowe procesy powodujące powikłania związane z zakażeniami lub wymagające pozostania w łóżku bądź hospitalizacji)	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Zaprzestać podawania leku**

Tabela 2. Zapalenie jamy ustnej

	Tydzień po poprzedniej dawce produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal		
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	**4. tydzień**	**5. tydzień**	**6. tydzień**
Stopień 1. (bezbolesne owrzodzenie, rumień lub niewielka bolesność)	**Taka sama dawka, jeśli** u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia 3 lub 4.; jeśli wystąpiło - należy odczekać dodatkowy tydzień	**Taka sama dawka, jeśli** u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiło - należy odczekać dodatkowy tydzień	**Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy** lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 2. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie, ale z możliwością jedzenia)	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy** lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 3. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie bez możliwości jedzenia)	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Zaprzestać podawania leku**
Stopień 4. (wymaga żywienia parenteralnego lub dojelitowego)	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Należy odczekać dodatkowy tydzień**	**Zaprzestać podawania leku**

Tabela 3. Toksyczność hematologiczna [bezwzględna liczba neutrofili (ang. *Absolute Neutrophil Count,* ANC) lub płytek] – postępowanie dotyczące pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika

STOPIEŃ	ANC	PŁYTKI	MODYFIKACJA
Stopień 1.	1500 - 1900	75 000 - 150 000	Wznowić leczenie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 2.	1000 - <1500	50 000 - <75 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC ≥1500 i płytek ≥75 000; podać ponownie bez zmniejszenia dawki
Stopień 3.	500 - <1000	25 000 - <50 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC ≥1500 i płytek ≥75 000; podać ponownie bez zmniejszenia dawki
Stopień 4.	<500	<25 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC ≥ 1500 i płytek ≥75 000; zmniejszyć dawkę o 25% lub kontynuować leczenie pełną dawką podając czynnik wzrostu

W przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal w skojarzeniu z bortezomibem, u których stwierdzono PPE lub zapalenie błony śluzowej, dawka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal powinna być zmodyfikowana zgodnie z opisami w tabeli 1 oraz tabeli 2. Tabela 4 przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących Caelyx pegylated liposomal i bortezomib w leczeniu skojarzonym. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące dawkowania bortezomibu oraz dostosowania dawki zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego bortezomibu.

Tabela 4. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal w trakcie leczenia skojarzonego z bortezomibem – pacjenci ze szpiczakiem mnogim

Stan Pacjenta	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Gorączka ≥38°C oraz ANC <1000/mm^3	Nie podawać należnej dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia; jeśli po 4. dniu, kolejną dawkę należy zmniejszyć o 25%.	Zmniejszyć kolejną dawkę o 25%.
W którymkolwiek dniu podania produktu po 1. dniu każdego cyklu: liczba płytek <25 000/mm^3; hemoglobina <8 g/dl; ANC <500/mm^3	Nie podawać należnej dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia. Jeśli objawy wystąpiły po 4. dniu, należy zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnych cyklach w przypadku, gdy dawka bortezomibu jest zmniejszona z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy*.	Nie podawać należnej dawki. Jeśli w cyklu leczenia doszło do odstąpienia od podania 2 lub więcej dawek produktu, w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę o 25%.
Wystąpienie 3. lub 4. stopnia toksyczności poza-hematologicznej	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia <2. i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia <2. i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.

Ból neuropatyczny lub neuropatia obwodowa	Bez modyfikacji dawki.	Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego bortezomibu.

* w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania bortezomibu lub modyfikacji dawki, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego bortezomibu

U pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS leczonych produktem Caelyx pegylated liposomal, toksyczność hematologiczna może powodować konieczność zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub opóźnienia podania kolejnej dawki. Należy okresowo przerwać leczenie produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) jest <1000/mm^3 i (lub) liczba płytek jest <50 000/mm^3. Równocześnie, w celu zwiększenia liczby krwinek, gdy ANC jest <1000/mm^3, w kolejnych cyklach można podawać G-CSF (lub GM-CSF).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby
Farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal zbadana w nielicznej grupie pacjentów ze zwiększonym całkowitym stężeniem bilirubiny nie różni się od obserwowanej u pacjentów z prawidłowym całkowitym stężeniem bilirubiny. Jednakże, do czasu uzyskania dalszych danych, dawkowanie produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszać w następujący, ustalony na podstawie doświadczeń pochodzących z programu badań klinicznych dotyczących piersi i jajnika, sposób: początek leczenia – jeśli stężenie bilirubiny mieści się w granicach 1,2 - 3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 25%. Jeśli stężenie bilirubiny jest >3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 50%. Jeśli pacjent toleruje pierwszą dawkę bez zwiększenia stężenia bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, dawka w drugim cyklu może zostać zwiększona do następnego poziomu dawkowania, tj. jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 25%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do pełnej wartości; jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 50%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do 75% pełnej wartości. Jeśli jest tolerowana, dawka może zostać zwiększona do pełnej wartości w następnych cyklach. Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal można podawać pacjentom z przerzutami do wątroby z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych do 4-krotnego przekroczenia górnej granicy wartości prawidłowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal należy dokonać oceny czynności wątroby stosując standardowe kliniczne testy laboratoryjne, takie jak oznaczenie aktywności AlAT i AspAT, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek
Ponieważ doksorubicyna jest metabolizowana przez wątrobę i wydalana z żółcią modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Wyniki badań dotyczących faramokinetyki populacyjnej (w zakresie badanego klirensu kreatyniny 30-156 ml/min) wskazują, że klirens produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal nie zależy od czynności nerek. Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

Pacjenci z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS po splenektomii
Ze względu na brak doświadczenia nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal u pacjentów po splenektomii.

Dzieci i młodzież
Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
Analiza populacyjna wykazała brak istotnego wpływu wieku pacjentów w badanym zakresie wieku (21-75 lat) na farmakokinetykę produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal podawany jest w infuzji dożylnej. Dodatkowe instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania (patrz punkt 6.6).

Nie wolno podawać produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub nierozcieńczonej dyspersji. Zaleca się, aby zestaw do wlewu produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z dożylnym wlewem 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, w celu uzyskania dalszego rozcieńczenia i zminimalizowania ryzyka powstania zakrzepu i wynaczynienia. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać wbudowanych filtrów infuzyjnych. Produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną (patrz punkt 6.6).

Dawki <90 mg: produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal rozcieńczyć w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.
Dawki ≥90 mg: produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal rozcieńczyć w 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.

Rak piersi/ Rak jajnika/ Szpiczak mnogi
W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na wlew, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie wystąpi reakcja na wlew, kolejne wlewy produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal mogą być podawane w ciągu 60 minut.

U pacjentów, u których wystąpi reakcja na wlew, należy następująco zmodyfikować sposób jego podawania:
w ciągu pierwszych 15 minut należy podać 5% dawki całkowitej w powolnym wlewie. Jeśli wlew jest tolerowany bez reakcji, w ciągu kolejnych 15 minut można zwiększyć dwukrotnie szybkość podawania. Jeśli wlew jest nadal tolerowany, można go zakończyć w ciągu kolejnej godziny, tak aby całkowity czas wlewu wynosił 90 minut.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS
Dawkę produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal rozcieńcza się w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów i podaje we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal nie należy stosować w leczeniu pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, u których może być skuteczne leczenie miejscowe systemowe alfa-interferonem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

Kardiotoksyczność
Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG. Przemijających zmian w zapisie EKG, takich jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST i łagodne zaburzenia rytmu, nie uważa się za bezwzględne wskazanie do przerwania leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal. Jednakże obniżenie amplitudy zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoksyczności. Jeśli wystąpi taka zmiana, koniecznie należy rozważyć wykonanie najbardziej

jednoznacznego testu określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, tj. biopsji mięśnia sercowego.

Bardziej specyficznymi w porównaniu z zapisem EKG, metodami oceny i monitorowania czynności serca są: echokardiograficzny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, lub lepiej angiografia metodą wielobramkową (ang. *Multiple Gated Angiography*, MUGA). Metody te muszą być stosowane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal i powtarzane okresowo podczas leczenia. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m^2 pc. w ciągu życia.

Wymienione wyżej badania i metody oceny pracy serca podczas leczenia antracykliną należy stosować w następującej kolejności: zapis EKG, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, biopsja endomiokardialna. Jeśli wynik badania wskazuje na możliwe uszkodzenie serca związane z leczeniem produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal, należy dokonać dokładnej oceny korzyści wynikających z kontynuowania leczenia wobec ryzyka wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego.

U pacjentów z chorobami serca wymagającymi leczenia, produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal można stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko dla pacjenta.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal u pacjentów z niewydolnością serca.

Każdorazowo w przypadku podejrzenia kardiomiopatii, tj. kiedy frakcja wyrzutowa lewej komory jest zmniejszona w stosunku do wartości sprzed leczenia i(lub) frakcja wyrzutowa lewej komory jest mniejsza niż wartość istotna prognostycznie (np. <45%), zaleca się rozważenie wykonania biopsji mięśnia sercowego. Należy jednocześnie dokonać wnikliwej oceny korzyści z kontynuowania leczenia wobec ryzyka powstania nieodwracalnych uszkodzeń mięśnia sercowego.

Zastoinowa niewydolność serca spowodowana kardiomiopatią może wystąpić nagle, bez wcześniejszych zmian w zapisie EKG, może także wystąpić w kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Należy wykazać ostrożność u pacjentów otrzymujących inne antracykliny. Całkowita dawka chlorowodorku doksorubicyny musi uwzględniać każde wcześniejsze (lub równoległe) leczenie związkami kardiotoksycznymi, takimi jak inne antracykliny czy antrachinony, lub np. 5-fluorouracyl. Kardiotoksyczność może wystąpić także po podaniu skumulowanej dawki antracyklin, mniejszej niż 450 mg/m^2 pc. u pacjentów poddanych wcześniej napromienianiu śródpiersia lub otrzymujących równocześnie cyklofosfamid.

Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do serca dla schematu dawkowania zalecanego w leczeniu raka piersi i raka jajnika (50 mg/m^2 pc.) jest podobny do profilu dla dawkowania 20 mg/m^2 pc. u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności szpiku (mielosupresja)
Wielu pacjentów leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal ma zaburzoną podstawową czynność szpiku z powodu takich czynników jak: wcześniej istniejące zakażenie HIV, liczne, stosowane równocześnie lub wcześniej metody lecznicze, lub nowotwory z zajęciem szpiku kostnego. W podstawowym badaniu u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących dawkę 50 mg/m^2 pc. zaburzenie czynności szpiku miało nasilenie niewielkie lub umiarkowane, było odwracalne i nie towarzyszyły mu epizody zakażeń z neutropenią lub posocznicą. Ponadto, w kontrolowanym badaniu klinicznym produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal wobec topotekanu, częstość występowania posocznicy, związanej z leczeniem była istotnie mniejsza u pacjentek z rakiem jajnika leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal niż w grupie otrzymującej topotekan. Podobnie mały wskaźnik zaburzeń czynności szpiku obserwowano u pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal z powodu raka piesi z przerzutami w badaniu klinicznym w

I linii leczenia. W przeciwieństwie do pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika, zahamowanie czynności szpiku wydaje się być działaniem niepożądanym, ograniczającym wielkość dawki u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8). Ze względu na możliwość zaburzenia czynności szpiku, w czasie leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal należy często oznaczać liczbę krwinek. Badanie powinno być wykonywane przynajmniej przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal.

Przetrwałe ciężkie zaburzenie czynności szpiku może prowadzić do nadkażeń i krwotoków.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wobec schematu bleomycyna/winkrystyna, zakażenia oportunistyczne były wyraźnie częstsze w czasie leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal. Pacjenci i lekarze muszą być świadomi tej większej częstości i podejmować odpowiednie działania.

Wtórne hematologiczne nowotwory złośliwe
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z doksorubicyną obserwowano wtórne, ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący doksorubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

Wtórne nowotwory złośliwe jamy ustnej
Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wtórnego raka jamy ustnej u pacjentów narażonych na Caelyx pegylated liposomal długotrwale (ponad rok) oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę, większą niż 720 mg/m^2 pc. Przypadki wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano zarówno podczas terapii produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal oraz do 6 lat po podaniu ostatniej dawki. Należy regularnie badać pacjentów czy nie występują u nich owrzodzenia jamy ustnej ani jakikolwiek dyskomfort w jamie ustnej co mogłoby wskazywać na wtórnego raka jamy ustnej.

Reakcje związane z wlewem
W kilka minut po rozpoczęciu wlewu produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal mogą wystąpić poważne i czasami zagrażające życiu, reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne z objawami takimi jak: astma, nagłe zaczerwienienie, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, gorączka, nadciśnienie, tachykardia, świąd, potliwość, skrócony oddech, obrzęk twarzy, dreszcze, ból pleców, ucisk w klatce piersiowej i gardle i (lub) niedociśnienie. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano także drgawki . Czasowe wstrzymanie wlewu zwykle powoduje ustanie tych objawów bez konieczności dalszego ich leczenia. Jednakże leki niezbędne do leczenia tych objawów (np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, adrenalina i przeciwdrgawkowe), jak również sprzęt pierwszej pomocy muszą być dostępne do natychmiastowego użycia. U większości pacjentów, po ustąpieniu wszystkich objawów bez nawrotu, można wznowić podawanie produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę (patrz punkt 4.2).

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE)
Zespół PPE charakteryzuje się bolesnymi, plamistymi, zaczerwienieniami skóry. U pacjentów, u których występuje to zdarzenie, jest ono zazwyczaj widoczne po dwóch lub trzech cyklach leczenia. Poprawa następuje zazwyczaj w ciągu 1 - 2 tygodni, a w niektórych przypadkach całkowite wyleczenie może zająć nawet do 4 tygodni lub dłużej. Pirydoksyna w dawce 50 - 150 mg na dobę oraz kortykosteroidy były stosowane w profilaktyce i leczeniu PPE, jednak nie były one przedmiotem badań III fazy. Inne strategie zapobiegania i leczenia PPE obejmują chłodzenie rąk i stóp poprzez wystawianie ich na działanie zimnej wody (moczenie, kąpiele lub pływanie), unikanie nadmiernego ciepła/gorącej wody oraz utrzymywanie ich bez ubioru (brak skarpet, rękawic lub butów, które są ściśle dopasowane). Zespół PPE wydaje się być przede wszystkim związany z harmonogramem dawkowania i można zmniejszyć jego nasilenie przez wydłużenie okresu między dawkami o 1-2 tygodnie (patrz punkt 4.2). Jednak u niektórych pacjentów reakcja ta może być ciężka i wyczerpująca i może powodować konieczność przerwania leczenia (patrz punkt 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc
Śródmiąższowa choroba płuc, która może mieć ostry początek, była obserwowana u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, w tym notowano przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeżeli pacjenci doświadczają pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego, takich jak duszność, suchy kaszel i gorączka, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, a pacjenta należy niezwłocznie zbadać. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal należy odstawić i odpowiednio leczyć pacjenta.

Wynaczynienie
Chociaż miejscowa martwica po wynaczynieniu była zgłaszana bardzo rzadko, to uważa się, że produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal jest czynnikiem drażniącym. Badania na zwierzętach wskazują, że podawanie chlorowodorku doksorubicyny w postaci liposomalnej zmniejsza ryzyko uszkodzeń spowodowanych wynaczynieniem. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wynaczynienia (np. pieczenie, rumień) należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć go od nowa w innej żyle. Nakładanie lodu na miejsce wynaczynienia przez około 30 minut może być pomocne w złagodzeniu reakcji miejscowej. Caelyx pegylated liposomal nie może być podawany drogą domięśniową lub podskórną.

Pacjenci z cukrzycą
Należy pamiętać, że każda fiolka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal zawiera sacharozę, a lek jest podawany w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do wlewów.

Substancje pomocnicze
Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce i jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Częste działania niepożądane, które wymagają modyfikacji dawki lub przerwania leczenia – patrz punkt 4.8.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano właściwych badań interakcji produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, chociaż wykonano badania II fazy nad leczeniem skojarzonym z konwencjonalną chemioterapią u pacjentek ze złośliwymi nowotworami narządów płciowych. Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcje ze standardowym chlorowodorkiem doksorubicyny. Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal, podobnie jak inne produkty chlorowodorku doksorubicyny, może nasilać toksyczność innych sposobów leczenia przeciwnowotworowego. Podczas badań klinicznych u pacjentów z guzami litymi (włącznie z rakiem piersi i rakiem jajnika), leczonych równocześnie cyklofosfamidem lub taksanami, nie stwierdzono dodatkowej toksyczności. Są doniesienia, że u pacjentów z AIDS standardowy chlorowodorek doksorubicyny pogłębiał indukowane cyklofosfamidem krwotoczne zapalenia pęcherza oraz nasilał hepatotoksyczność 6-merkaptopuryny. Należy zachować ostrożność stosując w tym samym czasie jakikolwiek inny lek cytotoksyczny, szczególnie uszkadzający czynność szpiku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Przypuszcza się, że chlorowodorek doksorubicyny stosowany w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Dlatego, produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ze względu na potencjał genotoksyczny chlorowodorku doksorubicyny (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal oraz przez 8 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji i powstrzymanie się od poczęcia dziecka w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal przechodzi do mleka. Ponieważ wiele leków, w tym antracykliny, przenika do mleka kobiecego i ze względu na potencjalne, ciężkie działania niepożądane u niemowląt, matki muszą przerwać karmienie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal. Specjaliści zalecają, żeby kobiety zakażone HIV w żadnym przypadku nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć zakażenia dziecka HIV.

Płodność
Nie badano wpływu chlorowodorku doksorubicyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże, w badaniach klinicznych podanie produktu było niekiedy związane (<5%) z występowaniem zawrotów głowy i senności. Pacjenci odczuwający takie działania muszą unikać prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były neutropenia, nudności, leukopenia, niedokrwistość i zmęczenie.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopień 3/4 działań niepożądanych występujących u ≥ 2% pacjentów) były neutropenia, PPE, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, biegunka, wymioty, nudności, gorączka, duszność i zapalenie płuc. Rzadziej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, bóle brzucha, zakażenie cytomegalowirusem, w tym zapalenie naczyniówki i siatkówki wywołane przez cytomegalowirusa, astenia, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna, toksyczna nekroliza naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Tabela 5 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u otrzymujących Caelyx pegylated liposomal 4 231 pacjentów w leczeniu raka piersi, raka jajnika, szpiczaka mnogiego i mięsaka Kaposiego związanego z AIDS. Uwzględniono również działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu, co zaznaczono przypisem "b". Częstości zdefiniowano jako bardzo częste (≥1/10), częste (≥1/100 do <1/10), niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100), rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadkie (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy częstości, w stosownych przypadkach, działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 5: Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Caelyx pegylated liposomal

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość Wszystkie stopnie**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	posocznica
		zapalenie płuc
		zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*
		zakażenie wirusem cytomegalii, w tym

		zapalenie naczyniówki i siatkówki wywołane wirusem cytomegalii
		zakażenie *Mycobacterium avium*
		kandydoza
		półpasiec
		zakażenie dróg moczowych
		zakażenie
		zakażenie górnych dróg oddechowych
		kandydoza jamy ustnej
		zapalenie mieszków włosowych
		zapalenie gardła
		zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
	Niezbyt często	zakażenie wirusem opryszczki
		zakażenie grzybicze
	Rzadko	zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia *Aspergillus, Histoplasma, Isospora, Legionella, Microsporidium, Salmonella, Staphylococcus, Toxoplasma, Tuberculosis*) [a]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	ostra białaczka szpikowa[b]
		zespół mielodysplastyczny[b]
		nowotwór jamy ustnej[b]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia
		neutropenia
		limfopenia
		niedokrwistość (w tym hipochromiczna)
	Często	trombocytopenia
		gorączka neutropeniczna
	Niezbyt często	pancytopenia
		trombocytoza
	Rzadko	niewydolność szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość
		reakcja anafilaktyczna
	Rzadko	reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszone łaknienie
	Często	kacheksja
		odwodnienie
		hipokaliemia
		hiponatremia
		hipokalcemia
	Niezbyt często	hiperkaliemia
		hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	Często	stan splątania
		niepokój
		depresja
		bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	neuropatia obwodowa
		obwodowa neuropatia czuciowa
		nerwoból
		parestezja
		niedoczulica

		zaburzenia smaku
		ból głowy
		letarg
		zawroty głowy
	Niezbyt często	polineuropatia
		drgawki
		omdlenie
		dysestezja
		senność
Zaburzenia oka	Często	zapalenie spojówek
	Niezbyt często	niewyraźne widzenie
		zwiększone łzawienie
	Rzadko	zapalenie siatkówki
Zaburzenia serca[a]	Często	częstoskurcz
	Niezbyt często	kołatanie serca
		zatrzymanie akcji serca
		niewydolność serca
		zastoinowa niewydolność serca
		kardiomiopatia
		kardiotoksyczność
	Rzadko	arytmia komorowa
		blok prawej odnogi pęczka Hisa
		zaburzenia przewodzenia
		blok przedsionkowo-komorowy
		sinica
Zaburzenia naczyniowe[a]	Często	nadciśnienie
		niedociśnienie
		napady czerwienienia się
	Niezbyt często	zatorowość płucna
		martwica w miejscu infuzji (w tym martwica tkanek miękkich i martwica skóry)
		zapalenie żył
		niedociśnienie ortostatyczne
	Rzadko	zakrzepowe zapalenie żył
		zakrzepica żył
		rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność
		duszność wysiłkowa
		krwawienie z nosa
		kaszel
	Niezbyt często	astma
		dyskomfort w klatce piersiowej
	Rzadko	ucisk w gardle
	Częstość nieznana	śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	zapalenie jamy ustnej
		nudności
		wymioty
		biegunka
		zaparcie
	Często	nieżyt żołądka
		aftowe zapalenie jamy ustnej
		owrzodzenie jamy ustnej

		niestrawność
		dysfagia
		zapalenie przełyku
		ból brzucha
		ból w nadbrzuszu
		ból jamy ustnej
		suchość w ustach
	Niezbyt często	wzdęcia
		zapalenie dziąseł
	Rzadko	zapalenie języka
		owrzodzenie warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej[a]
		wysypka (w tym rumieniowa, plamkowo - grudkowa i grudkowa)
		łysienie
	Często	złuszczanie skóry
		pęcherze
		sucha skóra
		rumień
		świąd
		nadpotliwość
		przebarwienia skóry
	Niezbyt często	zapalenie skóry
		złuszczające zapalenie skóry
		trądzik
		wrzód skórny
		alergiczne zapalenie skóry
		pokrzywka
		przebarwienia skóry
		wybroczyny
		zaburzenia pigmentacji
		zmiany na paznokciach
	Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka
		rumień wielopostaciowy
		pęcherzowe zapalenie skóry
		rogowacenie liszajowate
	Nieznany	zespół Stevensa-Johnsona[b]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból pleców, ból kończyn)
	Często	skurcze mięśni
		ból mięśni
		ból stawów
		ból kości
	Niezbyt często	osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Częstość nieznana	dyzuria mikroangiopatia zakrzepowa ograniczona do nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	ból piersi
	Rzadko	zakażenie pochwy
		rumień moszny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka
		zmęczenie
	Często	reakcja związana z infuzją
		ból
		ból w klatce piersiowej
		choroba grypopodobna
		dreszcze
		zapalenie błony śluzowej
		astenia
		złe samopoczucie
		obrzęk
		obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	wynaczynienie miejsca podania
		reakcja w miejscu wstrzyknięcia
		obrzęk twarzy
		hipertermia
	Rzadko	zaburzenia błony śluzowej
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	zmniejszona frakcja wyrzutowa
	Rzadko	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej)
		zwiększenie kreatyniny we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	reakcja po radioterapii[a]

[a] Patrz Opis wybranych działań niepożądanych

[b] Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Erytrodyzestezja dłoniowo - podeszwowa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych, dotyczących raka piersi lub raka jajnika, była erytrodyzestezja dłoniowo - podeszwowa (ang. *Palmar-Plantar Erythrodysesthesia*, PPE). Całkowita częstość PPE wynosiła, odpowiednio, 41,3% i 51,1%, w badaniach raka jajnika i raka piersi. Przypadki te miały głównie łagodny przebieg, a ciężkie przypadki (stopień 3.) stwierdzono u 16,3% i 19,6% pacjentów. Ilość przypadków, w których dochodziło do zagrożenia życia (stopień 4.) wynosiła <1%. PPE rzadko powodowało trwałe przerwanie terapii (1,9% i 10,8%). PPE stwierdzono u 16% pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal w skojarzeniu z bortezomibem. PPE stopnia 3. stwierdzono u 5% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku PPE stopnia 4. Odsetek PPE był znacznie mniejszy w populacji pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (1,3% wszystkich stopni, 0,4% stopnia 3., brak PPE stopnia 4.). Patrz punkt 4.4.

Zakażenia oportunistyczne

Działania niepożądane dotyczące układu oddechowego często występowały w badaniach klinicznych produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal i mogą być związane z zakażeniami oportunistycznymi w populacji pacjentów z AIDS. Zakażenia oportunistyczne są obserwowane u pacjentów z mięsakiem Kaposiego leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal i są często obserwowane u pacjentów z indukowanym HIV niedoborem odporności.
Najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych zakażeniami oportunistycznymi były: kandydoza, cytomegalia, opryszczka zwykła, zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jiroveci i* zakażenia *Mycobacterium avium.*

Toksyczność kardiologiczna
Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki >450 mg/m^2 pc. w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, otrzymujących skumulowane dawki produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal większe niż 460 mg/m^2 pc., nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wynosi 20 mg/m^2 pc. co 2-3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardiotoksyczność stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów (>400 mg/m^2 pc.), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal przez 40 do 60 tygodni.

Wykonano także biopsję serca u 8 pacjentów z guzami litymi po skumulowanych dawkach antracyklin, od 509 mg/m^2 pc. do 1680 mg/m^2 pc. Według skali Billinghama kardiotoksyczność wyniosła od 0 do 1,5 stopnia, co odpowiada brakowi lub łagodnej kardiotoksyczności.

W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal w dawce 50 mg/m^2 pc. co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce 60 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoksyczności w czasie leczenia i(lub) w okresie obserwacji. Kardiotoksyczność zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction,* LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal, który spełnił kryterium kardiotoksyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca (ang. *Congestive Heart Failure*, CHF). Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoksyczności LVEF, rozwinęły się także objawy CHF.

U pacjentów z guzami litymi, włączając podgrupę pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika, leczonych dawką 50 mg/m^2 pc. na cykl ze skumulowaną dawką antracyklin w ciągu życia do 1532 mg/m^2 pc., częstość klinicznie istotnych zaburzeń czynności serca była mała.
Spośród 418 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal w dawce 50 mg/m^2 pc. na cykl, mających zmierzoną wyjściową wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz co najmniej jeden kontrolny pomiar za pomocą angiografii metodą wielobramkową MUGA (ang. *Multiple Gated Angiography*), 88 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę antracykliny >400 mg/m^2 pc.; dawka taka przy konwencjonalnej postaci doksorubicyny była związana z podwyższonym ryzykiem kardiotoksyczności. Jedynie u 13 spośród 88 pacjentów (15%) obserwowano co najmniej jedną klinicznie istotną zmianę w LVEF, zdefiniowaną jako wartość LVEF poniżej 45% lub zmniejszenie wartości wyjściowej o co najmniej 20 punktów. Ponadto 1 pacjent (który otrzymał dawkę skumulowaną 944 mg/m^2 pc.) przerwał badanie ze względu na objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca.

Nawrót objawów po wcześniejszej radioterapii
Ponowne wystąpienie zmian skórnych spowodowanych wcześniejszą radioterapią występowało niezbyt często w czasie leczenia produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie chlorowodorku doksorubicyny pogłębia toksyczne działania w postaci

zapalenia błon śluzowych, leukopenii i małopłytkowości. Leczenie ostrego przedawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku obejmuje hospitalizację, podanie antybiotyków, przetoczenie płytek i granulocytów oraz objawowe leczenie zapalenia błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne), kod ATC: L01DB01.

Mechanizm działania
Substancją czynną produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal jest chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy, otrzymywany z *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Randomizowane badanie III fazy, w którym badano produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal wobec doksorubicyny u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, ukończyło 509 pacjentek. Określony w protokole cel badania, którym było wykazanie braku niższości produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal względem doksorubicyny, został osiągnięty. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dotyczący czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wynosił 1,00 (poziom ufności 95% dla HR=0,82-1,22). Po uwzględnieniu zmiennych prognostycznych współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji choroby był zgodny ze współczynnikiem ryzyka przeżycia w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent to treat*, ITT)

Pierwotna analiza kardiotoksyczności wykazała, że ryzyko niepożądanych zdarzeń, dotyczących serca w zależności od całkowitej dawki antracyklin, było istotnie niższe po podaniu produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal niż doksorubicyny (HR=3,16; $p < 0,001$). Po podaniu dawki skumulowanej produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal większej niż 450 mg/m^2 pc. nie stwierdzono niepożądanych zdarzeń dotyczących serca.

Porównawcze badanie III fazy produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal i topotekanu u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu związkami platyny, zakończono u 474 pacjentek. Stwierdzono przedłużenie ogólnego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS) u pacjentek leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal w porównaniu z pacjentkami leczonymi topotekanem, na co wskazuje współczynnik ryzyka (HR) wynoszący 1,216 (95% CI; 1,000; 1,478), p=0,050. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 56,3%; 34,7% i 20,2% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal w porównaniu do 54,0%; 23,6% i 13,2% w grupie otrzymującej topotekan.

W podgrupie pacjentek reagujących na związki platyny różnica była większa: HR wynosiło 1,432 (95% CI; 1,066; 1,923), p=0,017. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 74,1%; 51,2% i 28,4% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal w porównaniu do 66,2%; 31,0% i 17,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Wyniki leczenia były podobne w podgrupie pacjentek nie reagujących na związki platyny: HR wynosiło 1,069 (95% CI; 0,823; 1,387), p=0,618. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 41,5%; 21,1% i 13,8% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal w porównaniu do 43,2%; 17,2% i 9,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Do randomizowanego, przeprowadzonego w równoległych grupach, otwartego, wieloośrodkowego badania III fazy, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, stosowanego w leczeniu skojarzonym z bortezomibem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy w dotychczasowym leczeniu otrzymali co najmniej 1 linię leczenia oraz u których nie stwierdzono progresji choroby w trakcie stosowania leczenia opartego o antracykliny, włączono 646 pacjentów. W badaniu stwierdzono znamienną poprawę pierwszorzędowego punktu końcowego - czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal z bortezomibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii, na co wskazywała redukcja ryzyka (ang. *risk reduction*, RR) o 35% (95% CI; 21-47%), p < 0,0001, w oparciu o analizę 407 przypadków. Mediana TTP wynosiła 6,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 8,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal w skojarzoniu z bortezomibem. Określona protokołem okresowa ocena (przeprowadzona na podstawie 249 zdarzeń TTP) narzuciła konieczność wczesnego zakończenia badania skuteczności. Analiza ta wykazała zmniejszenie ryzyka TTP o 45% (95% CI; 29-57%), p <0,0001. Mediana TTP wynosiła 6,5 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal w leczeniu skojarzonym z bortezomibem. Wyniki analizy, jakkolwiek niepełne, stanowią końcowy wynik analizy określonej protokołem badania.
Analiza końcowa całkowitego przeżycia (OS), przeprowadzona po obserwacji z medianą czasu 8,6 lat, wykazała brak znaczącej różnicy w OS pomiędzy obydwoma ramionami badania. Mediana OS wyniosła 30,8 miesięcy (95% CI; 25,2-36,5 miesięcy) u pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii i 33,0 miesiące (95% CI; 28,9-37,1 miesięcy) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal w leczeniu skojarzonym z bortezomibem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal jest pegylowaną, liposomalną postacią chlorowodorku doksorubicyny, długo przebywającą w układzie krążenia. Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksypolietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylowanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich wnikania i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznych z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposiego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

Farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal w osoczu ludzi znacznie odbiega od opisywanej w literaturze dla standardowych produktów doksorubicyny. Po podaniu mniejszych dawek (10 mg/m^2 pc. – 20 mg/m^2 pc.) produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal wykazuje farmakokinetykę liniową. W zakresie dawek 10 mg/m^2 pc. – 60 mg/m^2 pc., farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal była nieliniowa. Standardowy chlorowodorek doksorubicyny w znacznym stopniu ulega dystrybucji do tkanek (objętość dystrybucji 700 do 1100 l/m^2 pc.) i szybkiej eliminacji (24 do 73 l/godz/m^2 pc.). W przeciwieństwie do tego, profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal wskazuje, że pozostaje on głównie w objętości płynu naczyniowego i że klirens doksorubicyny z krwi jest zależny od nośnika liposomalnego. Doksorubicyna staje się dostępna po opuszczeniu przez liposomy naczynia i przejściu do kompartmentu tkankowego.

Po podaniu równoważnych dawek, wartości stężenia w osoczu i AUC dla produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, które odpowiadają głównie chlorowodorkowi doksorubicyny w postaci

pegylowanych liposomów (zawierających 90% do 95% oznaczanej doksorubicyny) są znacznie większe niż wartości uzyskiwane po standardowych produktach chlorowodorku doksorubicyny.

Produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal nie należy stosować wymiennie z innymi produktami chlorowodorku doksorubicyny.

Farmakokinetyka populacyjna
Farmakokinetykę produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal oceniano u 120 pacjentów z 10 różnych badań klinicznych, stosując zasady farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetykę produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal w zakresie dawek od 10 mg/m^2 pc. do 60 mg/m^2 pc. najlepiej opisywały dwukompartmentowy nieliniowy model wchłaniania zerowego rzędu i eliminacja Michaelisa-Mentena. Średni wewnętrzny klirens produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal wyniósł 0,030 l/godz/m^2 pc. (zakres 0,008 do 0,152 l/godz/m^2 pc.), natomiast średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła 1,93 l/m^2 pc. (zakres 0,96-3,85 l/m^2 pc.) zbliżając się do objętości osocza. Okres półtrwania wynosił od 24 do 231 godzin, ze średnią 73,9 godzin.

Pacjentki z rakiem piersi
Farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal oznaczona u 18 pacjentów z rakiem piersi była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł 0,016 l/godz/m^2 pc. (zakres 0,008-0,027 l/godz/m^2 pc.), średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła 1,46 l/m^2 pc. (zakres 1,10-1,64 l/m^2 pc.). Średni okres półtrwania wyniósł 71,5 godz. (zakres 45,2-98,5 godz.).

Pacjentki z rakiem jajnika
Farmakokinetyka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, oznaczona u 11 pacjentek z rakiem jajnika, była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł 0,021 l/godz/m^2 pc. (zakres 0,009-0,041 l/godz/m^2 pc.), średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła 1,95 l/m^2 pc. (zakres 1,67-2,40 l/m^2 pc.). Średni okres półtrwania wyniósł 75,0 godz. (zakres 36,1-125 godz.).

Pacjenci z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS
Farmakokinetykę produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal w osoczu oceniano u 23 pacjentów z mięsakiem Kaposiego, którzy otrzymali pojedyncze dawki 20 mg/m^2 pc., podawane w 30-minutowym wlewie. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal (głównie chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach oraz niewielkie ilości chlorowodorku doksorubicyny niezamkniętego w liposomach) określone po podaniu dawki 20 mg/m^2 pc. przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS leczonych produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal

	Średnia ± błąd standardowy
Parametr	20 mg/m^2 pc. (n=23)
Maksymalne stężenie w osoczu* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Klirens osoczowy (l/godz./m^2 pc.)	0,041 ± 0,004
Objętość dystrybucji (l/m^2 pc.)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h.)	590,00 ± 58,7
λ_1 okres półtrwania (godz.)	5,2 ± 1,4
λ_2 okres półtrwania (godz.)	55,0 ± 4,8

***** zmierzone w chwili zakończenia 30-minutowego wlewu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach po wielokrotnym podaniu, wykonanych na zwierzętach, uzyskany profil toksykologiczny produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal jest bardzo podobny do obserwowanego u ludzi, otrzymujących długotrwale wlewy standardowego chlorowodorku doksorubicyny. W przypadku produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, w wyniku zamknięcia chlorowodorku doksorubicyny w pegylowanych liposomach, te same działania występują

z inną siłą, jak podano niżej.

Kardiotoksyczność
Badania na królikach wykazały, że kardiotoksyczność produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal jest zmniejszona w porównaniu z konwencjonalnymi produktami chlorowodorku doksorubicyny.

Toksyczności dermatologiczne
W badaniach, które wykonano po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal szczurom i psom w dawkach podobnych do dawek klinicznych, obserwowano ciężkie zmiany zapalne skóry i tworzenie owrzodzeń. W badaniu na psach, częstość występowania i stopień ciężkości tych zmian były mniejsze dzięki zmniejszeniu dawki lub wydłużeniu przerwy między dawkami. Podobne zmiany skórne, które są opisywane jako erytrodyzestezja dłoniowo - podeszwowa, obserwowano u pacjentów po długotrwałym wlewie dożylnym (patrz punkt 4.8).

Reakcja rzekomoanafilaktyczna
Podczas badań toksykologicznych u psów, dotyczących wielokrotnego podania pegylowanych liposomów (placebo), obserwowano ostre reakcje charakteryzujące się niedociśnieniem, bladością błon śluzowych, ślinieniem, wymiotami i okresami nadmiernej, a następnie zmniejszonej aktywności ruchowej i letargu. Podobne, lecz słabiej nasilone reakcje wystąpiły również u psów, którym podawano produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal i standardowy chlorowodorek doksorubicyny.

Wielkość niedociśnienia zmniejszano stosując premedykację środkami przeciwhistaminowymi. Jednakże reakcja ta nie zagrażała życiu i stan psów szybko się poprawiał po przerwaniu podawania leku.

Toksyczność miejscowa
Badania tolerancji po podaniu podskórnym wykazały, że produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal, w porównaniu ze standardowym chlorowodorkiem doksorubicyny, powoduje słabsze podrażnienie miejscowe lub uszkodzenia tkanek w przypadku wynaczynienia.

Mutagenność i rakotwórczość
Mimo braku badań z produktem leczniczym Caelyx pegylated liposomal wiadomo, że chlorowodorek doksorubicyny, czynny farmakologicznie składnik produktu, jest mutagenny i rakotwórczy. Same pegylowane liposomy (placebo) nie są mutagenne ani rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal, po podaniu pojedynczej dawki 36 mg/kg mc. Myszom, powodował łagodną do umiarkowanej atrofię jajników i jąder. Zmniejszenie masy jąder i hipospermia występowały u szczurów po wielokrotnych dawkach ≥0,25 mg/kg mc./dobę. U psów, po wielokrotnym podaniu dawki 1 mg/kg mc./dobę, obserwowano rozległą degenerację kanalików nasiennych i wyraźne zmniejszenie spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Nefrotoksyczność
W badaniu wykazano, że Caelyx pegylated liposomal w jednorazowej dożylnej dawce ponad dwukrotnie większej od dawki terapeutycznej powoduje wystąpienie nefrotoksyczności u małp. Nefrotoksyczność była również obserwowana po zastosowaniu nawet niższych jednorazowych dawek chlorowodorku doksorubicyny u szczurów i królików. Ponieważ ocena danych, zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, nie wskazuje na znaczącą nefrotoksyczność produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal, wyniki uzyskane u małp mogą nie mieć istotnego związku z oceną ryzyka u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sól sodowa α-(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy]etylokarbamoilo)-ω-metoksypoli(oksyetylenu)-40 (MPEG-DSPE)
całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa (HSPC)
cholesterol
amonu siarczan
sacharoza
histydyna
woda do wstrzykiwań
kwas solny (do dostosowania pH)
sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rozcieńczeniu:
- wykazano stabilność fizyczną i chemiczną produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C
- z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny
- częściowo zużyte fiolki wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°-8°C).
Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana ze szkła typu I zamykana silikonowanym szarym korkiem bromobutylowym i kapslem aluminiowym, o objętości 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg).

Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy stosować produktu wykazującego oznaki wytrącenia osadu lub zawierającego jakiekolwiek stałe cząstki.

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania dyspersji produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal. Konieczne jest używanie rękawiczek. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych leków przeciwnowotworowych, zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Należy ustalić dawkę produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal przeznaczoną do podania (na podstawie zalecanego dawkowania i powierzchni ciała pacjenta). Pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal do jałowej strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek <90 mg produkt należy rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥90 mg należy go rozcieńczyć w 500 ml. Roztwór może być podawany we wlewie przez 60 minut lub 90 minut, zgodnie ze szczegółowymi informacjami zawartymi w punkcie 4.2.

Zastosowanie jakiegokolwiek innego roztworu niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzylowego, może spowodować wytrącenie produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal.

Zaleca się, aby zestaw do wlewu produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z wlewem dożylnym 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać filtrów wbudowanych w linię infuzyjną.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 czerwiec 1996 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 19 maj 2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Simtra Deutschland GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PUDEŁKO TEKTUROWE 20 mg/10 ml - 1 fiolka
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PUDEŁKO TEKTUROWE 20 mg/10 ml - 10 fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Chlorowodorek doksorubicyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodorku doksorubicyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sól sodowa α-(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy]etylokarbamoilo)-ω-metoksypoli(oksyetylenu)-40, całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa, cholesterol, amonu siarczan, sacharoza, histydyna, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
10 fiolek
20 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować zamiennie z innymi produktami chlorowodorku doksorubicyny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Produkt cytotoksyczny

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/011/001 (1 fiolka)
EU/1/96/011/002 (10 fiolek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PUDEŁKO TEKTUROWE 50 mg/25 ml - 1 fiolka
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PUDEŁKO TEKTUROWE 50 mg/25 ml - 10 fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Chlorowodorek doksorubicyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml produktu leczniczego Caelyx pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodorku doksorubicyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sól sodowa α-(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy]etylokarbamoilo)-ω-metoksypoli(oksyetylenu)-40, całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa, cholesterol, amonu siarczan, sacharoza, histydyna, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
10 fiolek
50 mg/25 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować zamiennie z innymi produktami chlorowodorku doksorubicyny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Produkt cytotoksyczny

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/011/003 (1 fiolka)
EU/1/96/011/004 (10 fiolek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETYKIETA 20 mg/10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat jałowy
Chlorowodorek doksorubicyny
i.v. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

20 mg/10 ml

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL ETYKIETA 50 mg/25 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat jałowy
Chlorowodorek doksorubicyny

i.v. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

50 mg/25 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Chlorowodorek doksorubicyny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Caelyx pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caelyx pegylated liposomal
3. Jak stosować lek Caelyx pegylated liposomal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Caelyx pegylated liposomal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Caelyx pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje

Caelyx pegylated liposomal jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek Caelyx pegylated liposomal stosowany jest w leczeniu raka piersi u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia powikłań ze strony serca. Lek Caelyx pegylated liposomal stosowany jest także w leczeniu raka jajnika. Lek niszczy komórki rakowe, zmniejsza wielkość guza i opóźnia jego rozrost oraz wydłuża czas przeżycia pacjenta.

Lek Caelyx pegylated liposomal jest również stosowany w połączeniu z lekiem bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego, czyli choroby nowotworowej krwi u pacjentów, którzy dotychczas otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia.

Lek Caelyx pegylated liposomal stosowany jest także w łagodzeniu przebiegu mięsaka Kaposiego, powodując spłaszczenie, rozjaśnienie, a nawet zanikanie guza. Inne objawy mięsaka Kaposiego, takie jak obrzęk wokół guza, również mogą zmniejszać się lub ustąpić.

Lek Caelyx pegylated liposomal zawiera składnik, który wybiórczo niszczy komórki rakowe. Chlorowodorek doksorubicyny występujący w leku Caelyx pegylated liposomal jest zamknięty w małych kulkach zwanych pegylowanymi liposomami, co ułatwia dotarcie leku z krwią do tkanek zmienionych rakowo, zamiast do normalnych, zdrowych tkanek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caelyx pegylated liposomal

Kiedy nie stosować leku Caelyx pegylated liposomal
- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorowodorek doksorubicyny, orzeszki ziemne lub soję, lub którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Caelyx pegylated liposomal należy omówić z lekarzem:
- jeśli pacjent jest leczony z powodu chorób serca lub wątroby
- jeśli pacjent jest chory na cukrzycę, ponieważ lek Caelyx pegylated liposomal zawiera cukier, co może wymagać modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego

- gdy pacjent z mięsakiem Kaposiego ma usuniętą śledzionę
- jeśli pacjent zauważy rany i (lub) owrzodzenia, zmiany zabarwienia lub odczuwa jakikolwiek dyskomfort w jamie ustnej.

Przypadki śródmiąższowej choroby płuc były obserwowane u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, w tym notowano przypadki śmiertelne. Objawami śródmiąższowej choroby płuc są kaszel i skróconie oddechu, niekiedy z gorączką, które nie są spowodowane przez aktywność fizyczną. W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o śródmiąższowej chorobie płuc należy niezwłocznie zasięgnąć pomocy medycznej.

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować leku Caelyx pegylated liposomal u dzieci i młodzieży, gdyż nie wiadomo jak ten lek będzie na nich działał.

Lek Caelyx pegylated liposomal a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi:
- o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty
- o obecnie lub w przeszłości stosowanym leczeniu przeciwnowotworowym. Szczególnie należy zwrócić uwagę na leki, które zmniejszają liczbę białych krwinek, ponieważ może to spowodować dalsze zmniejszenie liczby białych krwinek. W przypadku wątpliwości dotyczących stosowanego wcześniej leczenia lub jakiejkolwiek przebytej choroby, należy zasięgnąć porady lekarza.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży, ponieważ lek Caelyx pegylated liposomal może powodować wady wrodzone. Kobiety muszą unikać zajścia w ciążę i stosować metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Caelyx pegylated liposomal oraz przez osiem miesięcy po zakończeniu leczenia.
Mężczyźni muszą stosować metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Caelyx pegylated liposomal oraz przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia, aby ich partnerka nie zaszła w ciążę.
Ponieważ chlorowodorek doksorubicyny może być szkodliwy dla niemowląt, kobiety muszą przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia lekiem Caelyx pegylated liposomal. Według opinii specjalistów, kobiety zakażone HIV nie powinny w żadnym przypadku karmić piersią, aby uniknąć przekazania HIV niemowlęciu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami, jeśli leczenie lekiem Caelyx pegylated liposomal wywołuje zmęczenie lub senność.

Lek Caelyx pegylated liposomal zawiera olej sojowy i sód.
Lek Caelyx pegylated liposomal zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.
Lek Caelyx pegylated liposomal zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, więc jest „zasadniczo wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Caelyx pegylated liposomal

Lek Caelyx pegylated liposomal jest lekiem o unikalnej postaci. Nie może być używany zamiennie z innymi lekami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

Ile leku Caelyx pegylated liposomal się podaje
W przypadku leczenia raka piersi lub raka jajnika lek Caelyx pegylated liposomal będzie podawany w dawce 50 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała).

Dawka jest powtarzana co 4 tygodnie, tak długo jak lek powstrzymuje postęp choroby, a leczenie jest dobrze znoszone przez pacjenta.

W przypadku leczenia szpiczaka mnogiego, gdy w dotychczasowym leczeniu zastosowany był co najmniej jeden rzut leczenia, lek Caelyx pegylated liposomal będzie podawany w dawce 30 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała) w postaci 1-godzinnego dożylnego wlewu w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu podawania bortezomibu, niezwłocznie po zakończeniu wlewu dożylnego bortezomibu. Dawka jest powtarzana tak długo jak uzyskiwana jest zadowalająca odpowiedź kliniczna, a leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjenta.

W przypadku leczenia mięsaka Kaposiego lek Caelyx pegylated liposomal będzie podawany w dawce 20 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała). Dawka jest powtarzana co 2-3 tygodnie przez 2-3 miesiące, a następnie tak często jak to jest konieczne do utrzymania osiągniętej poprawy.

Jak podaje się lek Caelyx pegylated liposomal
Lek Caelyx pegylated liposomal będzie podawany przez lekarza w postaci dożylnego wlewu (kroplówki). W zależności od dawki i wskazania wlew może trwać od 30 minut do ponad godziny (tj. 90 minut).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Caelyx pegylated liposomal
Ostre przedawkowanie nasila takie działania niepożądane jak owrzodzenia jamy ustnej lub zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi. Leczenie polega na podaniu antybiotyków, przetoczeniu płytek i białych krwinek, podaniu czynników, które pobudzają tworzenie białych krwinek oraz objawowym leczeniu owrzodzeń jamy ustnej.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas wlewu leku Caelyx pegylated liposomal wystąpić mogą następujące objawy niepożądane:
- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu lub oddychaniu; swędząca wysypka (pokrzywka)
- zapalenie i zwężenie dróg oddechowych w płucach, powodujące kaszel, sapanie i duszność (astma)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, pocenie się, dreszcze lub gorączka
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej
- ból pleców
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- szybkie bicie serca
- drgawki

Może dojść do wycieku wstrzykiwanego płynu z żył do tkanek pod skórą. Jeśli podczas podawania leku Caelyx pegylated liposomal wystąpi pieczenie i ból, należy o tym natychmiast poinformować lekarza.

Natychmiast należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożadanych:
- gorączka, uczucie zmęczenia, zasinienia lub krwawienia (bardzo często)
- zaczerwienienie, obrzęk, złuszczanie się lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach (zespół ręka-stopa). Te objawy są bardzo często spotykane i czasami są ciężkie. W ciężkich przypadkach działania te mogą przeszkadzać w wykonywaniu niektórych codziennych czynności i mogą trwać przez 4 tygodnie lub dłużej, zanim całkowicie ustąpią. Lekarz może

chcieć opóźnić przyjęcie i (lub) zmniejszyć kolejną dawkę leku (patrz poniżej "Strategie zapobiegania i leczenia zespołu ręka-stopa").
- owrzodzenia w jamie ustnej, ciężka biegunka, wymioty lub nudności (bardzo częste)
- zakażenia (często), w tym zapalenie płuc lub zakażenia, które mogą mieć wpływ na wzrok
- brak oddechu (często)
- silny ból brzucha (często)
- znaczne osłabienie (często)
- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu lub oddychaniu; swędząca wysypka (pokrzywka) (niezbyt często)
- zatrzymanie akcji serca; niewydolność serca, w której serce nie pompuje wystarczającej ilości krwi do reszty ciała, co powoduje brak oddechu i może prowadzić do obrzęku nóg (niezbyt często)
- zakrzep krwi, który przemieszcza się do płuc, powoduje ból w klatce piersiowej i powoduje duszność (niezbyt często)
- obrzęk, podwyższona temperatura i tkliwość tkanek miękkich nóg, niekiedy z bólem, który zwiększa się w czasie stania lub chodzenia (rzadko)
- ciężka lub zagrażająca życiu wysypka z pęcherzami i łuszczącą się skórą, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona) lub na większej powierzchni ciała (toksyczna nekroliza naskórka) (rzadko)

Inne działania niepożądane
Między wlewami mogą wystąpić:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększyć prawdopodobieństwo zakażenia. W rzadkich przypadkach, mała liczba białych krwinek może prowadzić do ciężkiego zakażenia. Niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych) może powodować zmęczenie, a zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi może zwiększyć ryzyko krwawienia. To właśnie ze względu na potencjalne zmiany w krwinkach przeprowadza się regularne badania krwi.
- zmniejszony apetyt;
- zaparcia
- wysypki skórne, w tym zaczerwienienie skóry, alergiczna wysypka skórna, czerwona lub uniesiona wysypka na skórze
- wypadanie włosów
- ból, w tym mięśni i klatki piersiowej, stawów, ramion lub nóg
- uczucie dużego zmęczenia.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zakażenia, w tym ciężkie zakażenia całego ciała (sepsa), zakażenia płuc, zakażenia wirusem opryszczki, rodzaj zakażenia bakteryjnego (zakażenie mycobacterium avium), zakażenie dróg moczowych, zakażenia grzybicze (w tym pleśniawka i pleśniawka w jamie ustnej) zakażenie mieszków włosowych, zakażenie lub podrażnienie gardła, zakażenie jamy nosowej, zatok lub gardła (przeziębienie)
- mała liczba rodzaju białych krwinek (neutrofili), z gorączką
- znaczne zmniejszenie masy ciała i utrata mięśni, niewystarczająca ilość wody w organizmie (odwodnienie), małe stężenie potasu, sodu lub wapnia we krwi
- uczucie zagubienia, niepokoju, depresji, trudności w zasypianiu
- uszkodzenia nerwów, które mogą prowadzić do mrowienia, drętwienia, bólu lub utraty czucia bólu, bóle neuropatyczne, nietypowe uczucie na skórze (np. mrowienie lub uczucie pełzania), zmniejszone czucie lub wrażliwość, szczególnie w skórze
- zmiana zmysłu smaku, ból głowy, uczucie głębokiej senności z brakiem energii, zawroty głowy;
- zapalenie spojówek
- szybkie bicie serca
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi, napady zaczerwienienia się
- duszności, które mogą być wywołane przez aktywność fizyczną, krwawienia z nosa, kaszel
- stan zapalny błony śluzowej żołądka lub przewodu pokarmowego, wrzody (owrzodzenia) w jamie ustnej, niestrawność, trudności z przełykaniem, ból w jamie ustnej, suchość w ustach

- problemy skórne, w tym łuszcząca się lub sucha skóra, zaczerwienienie skóry, pęcherz lub wrzód na skórze, swędzenie, ciemne plamy na skórze
- nadmierne pocenie się
- skurcze lub bóle mięśni
- ból, w tym mięśni, kości lub pleców
- ból przy oddawaniu moczu
- reakcja alergiczna na wlew leku, choroba grypopodobna, dreszcze, podrażnienia błony śluzowej jam i dróg oddechowych, np. nosa, jamy ustnej lub tchawicy, uczucie osłabienia, ogólne złe samopoczucie, obrzęk spowodowany gromadzeniem się płynów w organizmie, obrzęk dłoni, kostek lub stóp
- utrata masy ciała.

W przypadku, gdy Caelyx pegylated liposomal jest stosowany jako jedyny lek, niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą występować znacznie rzadziej, a niektóre wcale nie występują.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (opryszczka przeziębieniowa lub opryszczka narządów płciowych), zakażenia grzybicze
- mała liczba wszystkich rodzajów komórek krwi, zwiększona liczba "płytek krwi" (komórek, które pomagają krwi krzepnąć).
- reakcja alergiczna
- duże stężenie potasu we krwi, małe stężenie magnezu we krwi
- uszkodzenia nerwów dotyczące więcej niż jednego obszaru ciała
- drgawki, omdlenia
- nieprzyjemne lub bolesne doznania, szczególnie w dotyku, uczucie senności
- niewyraźne widzenie, łzawienie oczu
- szybkie lub nierównomierne bicie serca (kołatanie serca), choroba mięśnia sercowego, uszkodzenie serca
- uszkodzenie tkanek (martwica) w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył powodujące obrzęk i ból, uczucie zawrotów głowy na siedząco lub na stojąco
- dyskomfort w klatce piersiowej
- gazy, zapalenie dziąseł
- problemy lub wysypki skórne, w tym złuszczająca się skóra, alergiczna wysypka skórna, wrzód lub pokrzywka na skórze, przebarwienia skóry, zmiana naturalnej barwy skóry, małe czerwone lub fioletowe plamki spowodowane krwawieniem pod skórą, zmiany na paznokciach, trądzik
- osłabienie mięśni
- ból piersi
- podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- obrzęk twarzy, wysoka temperatura ciała
- nawrót objawów (takich jak stan zapalny, zaczerwienienie lub ból) w części ciała, która była wcześniej poddawana radioterapii lub została wcześniej uszkodzona w wyniku wstrzyknięcia chemioterapii do żyły.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób)
- zakażenie, które występuje u osób z osłabionym układem odpornościowym
- mała liczba komórek krwi wytwarzanych w szpiku kostnym
- zapalenie siatkówki, które może powodować zmiany w widzeniu lub ślepotę
- zaburzenia rytmu serca, zmiany zapisu EKG (elektrokardiogram) i mogą być z wolnym rytmem serca, zaburzeniami pracy serca wpływającymi na rytm serca, siny kolor skóry i błony śluzowej spowodowany małym natlenieniem krwi
- poszerzenie naczyń krwionośnych
- uczucie ścisku w gardle
- ból i obrzęk języka, owrzodzenie warg
- wysypka skórna z pęcherzami wypełnionymi płynem
- zakażenie pochwy, zaczerwienienie moszny
- zaburzenia błony śluzowej jam i dróg oddechowych w organizmie, takich jak nos, usta czy tchawica

- nieprawidłowe wartości wyników badań laboratoryjnych czynności watroby, podwyższony poziom kreatyniny we krwi.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- rak krwi, który rozwija się szybko i wpływa na komórki krwi (ostra białaczka szpikowa), choroba szpiku kostnego, która wpływa na komórki krwi (zespół mielodysplastyczny), rak ust lub wargi
- kaszel i skrócenie oddechu, czemu może towarzyszyć gorączka, które nie wynikają z aktywności fizycznej (śródmiąższowa choroba płuc)
  zatykanie drobnych naczyń krwionośnych w nerkach (mikroangiopatia zakrzepowa ograniczona do nerek).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Postępowania zapobiegające wystąpieniu i leczenie zespołu dłoniowo - podeszwowego obejmują:
- moczenie dłoni i (lub) stóp w zimnej wodzie kiedy tylko jest to możliwe (np. podczas oglądania telewizji, czytania lub słuchania radia);
- nie okrywanie dłoni i stóp (nie wkładanie rękawiczek, skarpet itp.);
- przebywanie w chłodnych miejscach;
- branie zimnych kąpieli w czasie gorącej pogody;
- unikanie intensywnych ćwiczeń, które mogą powodować uszkodzenia stóp (np. biegania);
- unikanie ekspozycji skóry na bardzo gorącą wodę (np. jacuzzi, sauna);
- unikanie dopasowanego obuwia lub butów na wysokich obcasach.

Pirydoksyna (witamina B_6):
- witamina B_6 jest wydawana bez recepty;
- po wystąpieniu pierwszych objawów zaczerwienienia lub mrowienia przyjmować od 50 mg do 150 mg na dobę.

5. Jak przechowywać lek Caelyx pegylated liposomal

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu:
Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną leku w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania leku przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny. Częściowo zużyte fiolki należy wyrzucić.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku.

Nie stosować tego leku jeśli zauważy się wytrącenie osadu lub widoczne są jakiekolwiek nierozpuszczalne zanieczyszczenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Caelyx pegylated liposomal

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek doksorubicyny. Jeden ml leku Caelyx pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodorku doksorubicyny w pegylowanych liposomach.
- Inne składniki leku to: sól sodowa α-(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy] etylokarbamoilo)-ω-metoksypoli(oksyetylenu)-40 (MPEG-DSPE), całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa (HSPC), cholesterol, amonu siarczan, sacharoza, histydyna, woda do wstrzykiwań, kwas solny (do dostosowania pH), sodu wodorotlenek (do dostosowania pH). Patrz punkt 2.

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji: fiolki zawierające 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg).

Jak wygląda lek Caelyx pegylated liposomal i co zawiera opakowanie
Caelyx pegylated liposomal jest jałowy, półprzezroczysty, w kolorze czerwonym. Opakowanie leku Caelyx pegylated liposomal zawiera 1 lub 10 szklanych fiolek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Holandia

Wytwórca
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Lietuva
Baxter Holding B.V.
Tel.: +31 (0)30 2488 911

България
Baxter Holding B.V.
Тел.: +31 (0)30 2488 911

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 (0)2 386 80 00
braine_reception@baxter.com

Česká republika
BAXTER CZECH spol. s r.o.
Tel: +420 225 774 111

Magyarország
Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark
Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Deutschland
Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 31701-0
info_de@baxter.com

Eesti
Baxter Holding B.V.
Tel.: +31 (0)30 2488 911

Ελλάδα
Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

España
Baxter S.L.
Tel: +34 91 678 93 00

France
Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska
Baxter Healthcare d.o.o.
Tel: +385 1 6610314

Ireland
Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Ísland
Baxter Medical AB
Sími: +46 (0) 20 78 81 15

Italia
Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος
Baxter Holding B.V.
Τηλ: +31 (0)30 2488 911

Latvija
Baxter Holding B.V.
Tel.: +31 (0)30 2488 911

Malta
Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Nederland
Baxter B.V.
Tel: +31 (0)30 2488 911
utrecht_reception@baxter.com

Norge
Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Österreich
Baxter Healthcare GmbH
Tel: +43 1 71120 0
austria_office_healthcare@baxter.com

Polska
Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 488 37 77

Portugal
Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România
BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija
Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 320 06 59

Slovenská republika
Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 10 11 50

Suomi/Finland
Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (0) 800 144 233

Sverige
Baxter Medical AB
Tel: +46 (0) 20 78 81 15

United Kingdom (Northern Ireland)
Baxter Holding B.V.
Tel: +44 (0)1635 206345

Data ostatniej aktualizacji ulotki: Kwiecień 2026

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego (patrz punkt 3):

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania dyspersji leku Caelyx pegylated liposomal. Konieczne jest używanie rękawiczek. Jeśli dojdzie do kontaktu leku Caelyx pegylated liposomal ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie leku Caelyx pegylated liposomal i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych leków przeciwnowotworowych.

Należy ustalić dawkę leku Caelyx pegylated liposomal przeznaczoną do podania (w oparciu o zalecaną dawkę i powierzchnię ciała chorego). Pobrać odpowiednią objętość leku Caelyx pegylated liposomal do jałowej strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ lek Caelyx pegylated liposomal nie zawiera środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka leku Caelyx pegylated liposomal musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek <90 mg lek należy rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥90 mg należy rozcieńczyć w 500 ml.

W celu zminimalizowania ryzyka reakcji na wlew, początkową dawkę leku należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie występuje reakcja na wlew, kolejne wlewy leku Caelyx pegylated liposomal mogą być podawane w ciągu 60 minut.

W badaniu raka piersi dopuszczono zastosowanie następującej modyfikacji u pacjentów z objawami reakcji na wlew: w ciągu pierwszych 15 minut podawano 5% dawki całkowitej w postaci powolnego wlewu. Jeśli wlew był tolerowany bez reakcji, zwiększano dwukrotnie szybkość jego podawania w ciągu kolejnych 15 minut. Jeśli wlew był nadal tolerowany, kończono go w ciągu kolejnej godziny, tak, że całkowity czas wlewu wynosił 90 minut.

Jeśli u chorego występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew, należy natychmiast przerwać wlew, podać odpowiednie środki premedykujące (leki przeciwhistaminowe i (lub) krótko działające kortykosteroidy) i rozpocząć wlew z mniejszą szybkością.

Zastosowanie do rozcieńczania jakiegokolwiek innego roztworu niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzylowego, może spowodować wytrącenie leku Caelyx pegylated liposomal.

Zaleca się, aby zestaw do wlewu leku Caelyx pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z wlewem dożylnym 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie należy używać wbudowanych filtrów infuzyjnych.