

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml Caelyxu pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicíniumchloridu v pegylovanej lipozomálnej formulácii.

Caelyx pegylated liposomal je doxorubicíniumchlorid enkapsulovaný v lipozómoch s povrchovo naviazaným metoxypolyetylén glykolom (MPEG). Tento proces je známy ako pegylácia a chráni lipozómy pred ich detekciou mononukleárnym fagocytárnym systémom (mononuclear phagocyte system – MPS), čo predlžuje čas cirkulácie v krvi.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsahuje úplne hydrogenovaný sójový lecitín (zo sójových bôbov) – pozri časť 4.3.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

Disperzia je sterilná, priesvitná a červená.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Caelyx pegylated liposomal je indikovaný:

- Ako monoterapia u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, u ktorých je zvýšené kardiálne riziko.
- Na liečbu pokročilého ovariálneho karcinómu u žien, u ktorých zlyhala liečba prvej línie chemoterapie na báze platiny.
- V kombinácii s bortezomibom na liečbu progresívneho mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorým bola podaná aspoň jedna predchádzajúca liečba a ktorí už absolvovali transplantáciu kostnej drene alebo na ňu nie sú vhodní.
- Na liečbu Kaposiho sarkómu (KS) súvisiaceho s AIDS u pacientov s nízkym počtom CD4 (< 200 CD4 lymfocytov/mm³) a extenzívnym mukokutánnym alebo viscerálnym ochorením.

Caelyx pegylated liposomal sa môže použiť ako systémová chemoterapia prvej línie alebo ako chemoterapia druhej línie u pacientov s AIDS-KS, ktorí neznášali alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej kombinovanej systémovej chemoterapii, ktorá obsahovala najmenej dve z nasledujúcich látok: alkaloidy rodu Vinca, bleomycín a štandardný doxorubicín (alebo iný antracyklín).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Caelyx pegylated liposomal sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa špecializovaného na podávanie cytotoxických látok.

Caelyx pegylated liposomal má jedinečné farmakokinetické vlastnosti a nesmie sa pri používaní vymieňať s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

Dávkovanie

Karcinóm prsníka/Karcinóm ovária

Caelyx pegylated liposomal sa podáva intravenózne v dávke 50 mg/m² raz za každé 4 týždne tak dlho, kým ochorenie nepostupuje a pacient liečbu naďalej toleruje.

Mnohopočetný myelóm

Caelyx pegylated liposomal sa podáva v dávke 30 mg/m² na 4. deň 3-týždňového liečebného režimu s bortezomibom ako hodinová infúzia podávaná okamžite po infúzii bortezomibu. Dávkovacia schéma bortezomibu pozostáva z 1,3 mg/m² v 1., 4., 8. a 11. deň každé 3 týždne. Dávka sa má opakovať, pokiaľ na ňu pacienti reagujú uspokojivo a znášajú liečbu. Na 4. deň sa môže dávkovanie obidvoch liekov posunúť až o 48 hodín, ak je to z medicínskeho hľadiska potrebné. Dávky bortezomibu sa musia podať v minimálnom rozmedzí 72 hodín.

Kaposiho sarkóm (KS) súvisiaci s AIDS

Caelyx pegylated liposomal sa podáva intravenózne v dávke 20 mg/m² každý druhý až tretí týždeň. Je potrebné vyhnúť sa intervalom kratším ako 10 dní, nakoľko inak nemožno vylúčiť kumuláciu lieku a zvýšenú toxicitu. Aby sa dosiahla terapeutická odpoveď, odporúča sa pacientov liečiť dva až tri mesiace. V liečbe pokračujte podľa potreby na udržanie terapeutickej odozvy.

Pre všetkých pacientov

Ak sa u pacienta objavia skoré príznaky alebo znaky reakcie spojenej s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8), okamžite zastavte infúziu, podajte vhodnú premedikáciu (antihistaminikum a/alebo krátkodobo účinkujúci kortikosteroid) a znova začnite podávať menšou rýchlosťou.

Návod na úpravu dávky Caelyxu pegylated liposomal

Aby sa zvládli nežiaduce účinky, ako sú palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE), stomatitída alebo hematologická toxicita, dávka sa môže redukovať alebo podať neskoršie. Návod na dodatočnú modifikáciu dávky Caelyxu pegylated liposomal po týchto nežiaducich účinkoch sú poskytnuté v nižšie uvedených tabuľkách. Stupnica toxicity uvedená v týchto tabuľkách je založená na Všeobecných kritériách toxicity Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI-CTC).

Tabuľky pre PPE (Tabuľka 1) a stomatitídu (Tabuľka 2) uvádzajú plán úpravy dávkovania, ktorý sa používal v klinických štúdiách v liečbe karcinómu prsníka alebo ovária (úprava odporúčaného 4 týždňového liečebného cyklu): ak sa tieto toxicity vyskytnú u pacientov s KS súvisiacim s AIDS, odporúčaný 2 až 3 týždňový cyklus liečby sa môže modifikovať obdobným spôsobom.

Tabuľka pre hematologickú toxicitu (Tabuľka 3) uvádza plán úpravy dávkovania, ktorý sa používal v klinických štúdiách len v liečbe pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária. Modifikácia dávky u pacientov s AIDS-KS je uvedená za tabuľkou 4.

Tabuľka 1. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	Týždeň po predošlej dávke Caelyxu pegylated liposomal		
	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6
Stupeň 1 (mierny erytém, opuch alebo deskvamácia - neinterferujúce s dennými aktivitami)	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne
Stupeň 2 (erytém, deskvamácia alebo opuch - interferujúce, ale neznemožňujúce)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne

normálne fyzické aktivity; malé pľuzgieriky alebo vriedky s priemerom menej ako 2 cm)			
Stupeň 3 (pľuzgiere, vrede alebo opuch - interferujúce s chôdzou alebo normálnou dennou aktivitou; pacient nemôže nosiť bežný odev)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Liečbu pacienta ukončite
Stupeň 4 (difúzny alebo lokálny proces - spôsobujúci infekčné komplikácie alebo pripútanie na posteľ alebo hospitalizáciu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Liečbu pacienta ukončite

Tabuľka 2. Stomatitída

	Týždeň po predošlej dávke Caelyxu pegylated liposomal		
Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6
Stupeň 1 (nebolestivé vrede, erytém alebo mierna bolestivosť)	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne alebo, podľa zhodnotenia lekárom, u pacienta liečbu ukončite
Stupeň 2 (bolestivý erytém, opuch alebo vrede, ale pacient môže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne alebo, podľa zhodnotenia lekárom, u pacienta liečbu ukončite
Stupeň 3 (bolestivý erytém, opuch alebo vrede, ale pacient nemôže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončite
Stupeň 4 (vyžaduje parenterálnu alebo enterálnu podporu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončite

Tabuľka 3. Hematologická toxicita (absolútny počet neutrofilov [ANC] alebo počet trombocytov) - Manažment pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária

STUPEŇ	ANC	TROMBOCYTY	ÚPRAVA
Stupeň 1	1 500 - 1 900	75 000 - 150 000	Pokračujte v liečbe bez redukcie dávky.
Stupeň 2	1 000 - < 1 500	50 000 - < 75 000	Počkajte, kým nie je ANC $\geq$ 1 500 a trombocyty $\geq$ 75 000; znovu podajte dávku bez jej redukcie.

Stupeň 3	500 - < 1 000	25 000 - < 50 000	Počkajte, kým nie je ANC $\geq$ 1 500 a trombocyty $\geq$ 75 000; znovu podajte dávku bez jej redukcie.
Stupeň 4	< 500	< 25 000	Počkajte, kým nie je ANC $\geq$ 1 500 a trombocyty $\geq$ 75 000; znížte dávku o 25 % alebo pokračujte celou dávkou s podporou rastových faktorov.

Pre pacientov s mnohopočetným myelómom liečených Caelyxom pegylated liposomal v kombinácii s bortezomibom, u ktorých nastane PPE alebo stomatitída, dávka Caelyxu pegylated liposomal sa má upraviť tak, ako je opísané vo vyššie uvedených tabuľkách 1, resp. 2. Dole uvedená tabuľka 4 znázorňuje harmonogram po iných modifikáciách dávky v klinickom skúšaní pri liečbe pacientov s viacnásobným myelómom, ktorí dostávajú kombinovanú terapiu Caelyx pegylated liposomal a bortezomib. Bližšie informácie o dávkovaní bortezomibu a úpravách dávkovania, pozri SPC bortezomibu.

Tabuľka 4. Úpravy dávkovania kombinovanej liečby Caelyx pegylated liposomal + bortezomib – pacienti s mnohopočetným myelómom

Stav pacienta	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Horúčka $\geq$ 38°C a ANC < 1000/mm ³	Neaplikujte tento dávkovací cyklus pred 4. dňom; po 4. dni znížte nasledujúcu dávku o 25 %.	Znížte nasledujúcu dávku o 25 %.
V ktorýkoľvek deň podávania lieku po 1. dni každého cyklu: Počet trombocytov < 25000/mm ³ Hemoglobín < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Neaplikujte tento dávkovací cyklus pred 4. dňom; po 4. dni znížte nasledujúcu dávku o 25 % v nasledujúcich cykloch, ak sa dávka bortezomibu znížila z dôvodu hematologickej toxicity.*	Nepodávajte; ak v cykle nepodáte 2 alebo viac dávok, znížte dávku o 25 % v nasledujúcich cykloch.
3. alebo 4. stupeň nehematologickej toxicity súvisiacej s liekom	Nepodávajte až do zotavenia po stupeň < 2 a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.	Nepodávajte až do zotavenia po stupeň < 2 a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.
Neuropatická bolesť alebo periférna neuropatia	Žiadne úpravy dávkovania.	Pozri SPC bortezomibu.

*bližšie informácie o dávkovaní a úprave dávkovania bortezomibu, pozri SPC bortezomibu

U pacientov s AIDS-KS liečených Caelyxom pegylated liposomal môže hematologická toxicita vyžadovať zníženie dávky alebo pozastavenie alebo oddialenie liečby. Dočasne pozastavte liečbu Caelyxom pegylated liposomal u pacientov, keď je počet ANC < 1 000/mm³ a/alebo počet trombocytov < 50 000/mm³. G-CSF (alebo GM-CSF) sa môže v nasledujúcich cykloch podávať ako sprievodná liečba na podporu krvného obrazu, keď je počet ANC < 1 000/mm³.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal, zisťovaná u malého počtu pacientov so zvýšenými hladinami celkového bilirubínu, sa nelíšila od farmakokinetiky u pacientov s normálnou hladinou celkového bilirubínu. Pokiaľ sa však nezískajú ďalšie skúsenosti, u pacientov so zhoršenou funkciou pečene sa má dávkovanie Caelyxu pegylated liposomal znížiť na základe skúseností z programu klinických štúdií s karcinómom prsníka a ovária, nasledovne: na začiatku liečby, ak je hodnota bilirubínu medzi 1,2 – 3 mg/dl, prvá dávka sa zníži o 25 %. Ak je bilirubín > 3,0 mg/dl, prvá dávka sa zníži o 50 %. Ak pacient toleruje prvú dávku bez vzostupu sérového bilirubínu alebo pečenných enzýmov, dávka pre 2. cyklus sa môže zvýšiť na hodnotu nasledujúcej vyššej dávky, t. j. ak bola znížená o 25 % u prvej dávky, zvýši sa pre 2. cyklus na plnú dávku; ak bola prvá dávka znížená o 50 %, zvýši sa pre 2. cyklus na 75 % plnej dávky. V nasledujúcich cykloch sa môže dávka zvýšiť na

plnú, ak ju pacient toleroval. Caelyx pegylated liposomal sa môže podávať pacientom s metastázami do pečene so súčasným zvýšením bilirubínu a pečňových enzýmov až do 4-násobku hornej hranice ich normálneho rozmedzia. Pred podaním Caelyxu pegylated liposomal zhodnoťte funkciu pečene pomocou bežných laboratórnych testov, ako sú ALT/AST, alkalická fosfatáza a bilirubín.

Porucha funkcie obličiek

Nakoľko sa doxorubicín metabolizuje v pečeni a vylučuje sa žľou, úprava dávky by nemala byť potrebná. Údaje populačnej farmakokinetiky (v rozmedzí klírensu kreatinínu 30 – 156 ml/min) ukazujú, že klírens Caelyxu pegylated liposomal nie je ovplyvnený funkciou obličiek. Od pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 30 ml/min nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje.

Pacienti s KS súvisiacim s AIDS po splenektómii

Nakoľko nie sú skúsenosti s použitím Caelyxu pegylated liposomal u pacientov po splenektómii, liečba Caelyxom pegylated liposomal sa u nich neodporúča.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené. Caelyx pegylated liposomal sa neodporúča u detí mladších ako 18 rokov.

Starší pacienti

Populačná analýza ukázala, že v testovanom rozmedzí (21 – 75 rokov) vek signifikantne nemení farmakokinetiku Caelyxu pegylated liposomal.

Spôsob podávania

Caelyx pegylated liposomal sa podáva ako intravenózna infúzia. Ďalšie informácie o príprave a špeciálnych opatreniach pri zaobchádzaní s liekom nájdete v časti 6.6.

Nepodávajte Caelyx pegylated liposomal ako bolus injekciu ani ako nezriedenú disperziu. Odporúča sa, aby bola infúzia Caelyxu pegylated liposomal napojená bočným vstupom na intravenóznou infúziu 5 % (50 mg/ml) glukózy, aby sa dosiahlo jej ďalšie zriedenie a minimalizovalo sa tak riziko vzniku trombózy a extravazácie. Infúzia sa môže podať periférnou vénou. Nepoužívajte s prietokovými filtrami. Caelyx pegylated liposomal sa nesmie podať intramuskulárne alebo subkutánne (pozri časť 6.6).

Pre dávky < 90 mg: zriedte Caelyx pegylated liposomal v 250 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztoku glukózy.

Pre dávky ≥ 90 mg: zriedte Caelyx pegylated liposomal v 500 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztoku glukózy.

Karcinóm prsníka/Karcinóm ovária/Mnohopočetný myelóm

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku reakcií spojených s infúziou, úvodná dávka sa podáva rýchlosťou nie väčšou ako 1 mg/min. Ak sa nepozoruje reakcia spojená s infúziou, nasledujúce infúzie Caelyxu pegylated liposomal sa môžu podať počas 60 minút.

U tých pacientov, u ktorých vznikne reakcia spojená s infúziou, sa spôsob infúzie má upraviť nasledovne:

5 % celkovej dávky sa má pomaly podať počas prvých 15 minút. Ak sa to toleruje bez reakcie, rýchlosť podávania sa môže počas nasledujúcich 15 minút zdvojnásobiť. Ak sa to toleruje, infúzia sa môže dokončiť počas nasledujúcej hodiny, takže celkový čas podávania infúzie je 90 minút.

KS súvisiaci s AIDS

Dávka Caelyxu pegylated liposomal sa zriedi v 250 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztoku glukózy a podáva sa ako intravenózna infúzia počas 30 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Caelyx pegylated liposomal sa nesmie použiť na liečbu AIDS-KS pacientov, ktorí môžu byť účinne liečení lokálnou liečbou alebo systémovou liečbou alfa-interferónom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vzhľadom na rozdiely vo farmakokinetických profiloch a v režimoch dávkovania sa Caelyx pegylated liposomal nemá používať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

Kardiálna toxicita

Odporúča sa, aby všetci pacienti, ktorí dostávajú Caelyx pegylated liposomal, pravidelne a často absolvovali EKG vyšetrenie. Prechodné zmeny EKG, ako sú sploštenie T-vlny, depresia S-T segmentu a benígna arytmia, sa nepovažujú za indikáciu na povinné dočasné prerušenie liečby Caelyxom pegylated liposomal. Zníženie QRS komplexu sa však považuje za viac poukazujúce na kardiálnu toxicitu. Ak k takejto zmene EKG dôjde, musí sa zvážiť uskutočnenie najvýpovednejšieho testu na poškodenie myokardu antracyklínom, t. j. endomyokardiálnej biopsie.

Špecifickejšími metódami na vyhodnotenie a monitorovanie kardiálnych funkcií ako EKG je meranie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) echokardiografickým vyšetrením alebo, radšej, angiograficky (Multigated Angiography – MUGA). Tieto vyšetrenia sa musia urobiť rutinne pred začatím liečby Caelyxom pegylated liposomal a periodicky opakovať počas nej. Vyhodnotenie ľavokomorovej funkcie sa považuje za povinné pred podaním každej ďalšej dávky Caelyxu pegylated liposomal, ktorá presiahne celoživotnú kumulatívnu dávku antracyklínov 450 mg/m².

Horeuvedené testy a metódy na vyhodnocovanie monitorovania srdcového výkonu počas antracyklínovej liečby by sa mali použiť v nasledovnom poradí: monitorovanie EKG, meranie LVEF, endomyokardiálna biopsia. Ak výsledok niektorého testu naznačuje možnú poruchu srdca spojenú s liečbou Caelyxom pegylated liposomal, musí sa pozorne zvážiť prínos pokračovania liečby oproti riziku srdcového poškodenia.

Pacientom, ktorí majú kardiálne ochorenie vyžadujúce liečbu, podávajúte Caelyx pegylated liposomal len vtedy, ak jeho prínos preváži riziko pre pacienta.

Postupujte opatrne u pacientov so zhoršenou funkciou srdca, ktorí dostávajú Caelyx pegylated liposomal.

Vždy, keď je podozrenie na kardiomyopatiu, t. j. keď LVEF podstatne klesla oproti hodnote pred liečbou a/alebo ak má LVEF hodnotu nižšiu, ako je hodnota prognosticky významná (napr. < 45 %), malo by sa zvážiť vykonanie endomyokardiálnej biopsie a musí sa pozorne vyhodnotiť prínos pokračovania liečby oproti riziku vzniku ireverzibilného poškodenia srdca.

Kongestívne zlyhanie srdca spôsobené kardiomyopatiou sa môže objaviť nečakane, bez toho, aby mu predchádzali zmeny na EKG, a možno sa s ním stretnúť aj niekoľko týždňov po ukončení liečby.

Opatrne sa musí postupovať u pacientov, ktorí už dostali iné antracyklíny. Celková dávka doxorubicíniumchloridu musí zohľadňovať aj akúkoľvek predchádzajúcu (alebo sprievodnú) liečbu kardiotoxickými látkami, ako sú iné antracyklíny/antrachinóny alebo napr. 5-fluóruracil. Kardiálna toxicita sa môže vyskytnúť aj pri kumulatívnych dávkach antracyklínov nižších ako 450 mg/m² u pacientov s predchádzajúcim ožiarením mediastína alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávajú cyklofosamidovú terapiu.

Kardiálny bezpečnostný profil na rozvrhnutie dávkovania, odporúčaný pre karcinóm prsníka aj ovária (50 mg/m²), je podobný tomuto profilu pri dávke 20 mg/m² u AIDS-KS pacientov (pozri časť 4.8).

Myelosupresia

Mnohí pacienti liečení Caelyxom pegylated liposomal majú už pred liečbou myelosupresiu, spôsobenú takými faktormi, ako je ich už existujúce HIV ochorenie alebo početné súbežne alebo predtým podávané lieky alebo nádory postihujúce kostnú dreň. V pivotalnej štúdii bola myelosupresia u pacientov s ovariálnym karcinómom liečených dávkou 50 mg/m² všeobecne mierneho až stredne ťažkého stupňa, bola reverzibilná a nebola spojená s epizódami neutropenických infekcií alebo so sepsou. Navyše v kontrolovanej klinickej štúdii, v ktorej sa porovnával Caelyx pegylated liposomal s topotekanom, bola incidencia sepsy súvisiacej s liečbou podstatne nižšia u pacientov s karcinómom ovária liečených Caelyxom pegylated liposomal ako v skupine liečenej topotekanom. Podobne nízka incidencia myelosupresie sa pozorovala aj v klinickej štúdii u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktorí dostávali Caelyx pegylated liposomal v prvej línii. V protiklade so skúsenosťou u pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária, u AIDS-KS pacientov sa zdá byť myelosupresia nežiaducou udalosťou, ktorá limituje dávku (pozri časť 4.8). Z dôvodu možnej supresie kostnej drene sa počas liečby Caelyxom pegylated liposomal musia pravidelne vykonávať časté vyšetrenia počtu krviniek, prinajmenšom vždy pred podaním každej dávky Caelyxu pegylated liposomal.

Pretrvávajúca závažná myelosupresia môže viesť k superinfekcii alebo hemorágií.

V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s AIDS-KS, v ktorých sa porovnával Caelyx pegylated liposomal oproti liečbe bleomycínom/vinkristínom, boli oportúnne infekcie zjavne častejšie pri liečbe Caelyxom pegylated liposomal. Pacienti a lekári si musia uvedomovať túto vyššiu incidenciu a musia urobiť potrebné opatrenia.

Sekundárne hematologické malignity

Podobne ako pri iných DNA-poškodzujúcich antineoplastických látkach boli u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s doxorubicínom hlásené sekundárne akútne myeloidné leukémie a myelodysplázie. Preto má byť každý doxorubicínom liečený pacient pod hematologickým dohľadom.

Sekundárne nádory ústnej dutiny

Veľmi zriedkavé prípady sekundárneho nádoru ústnej dutiny boli hlásené u pacientov s dlhodobou (viac ako jeden rok) expozíciou Caelyxu pegylated liposomal alebo u tých, ktorí dostávali kumulatívne dávky Caelyxu pegylated liposomal vyššie ako 720 mg/m². Prípady sekundárneho nádoru ústnej dutiny boli diagnostikované počas liečby Caelyxom pegylated liposomal, ako aj do 6 rokov od poslednej dávky. U pacientov sa má v pravidelných intervaloch vyšetrovať prítomnosť orálnych ulcerácií alebo akéhokoľvek orálneho diskomfortu, ktorý môže indikovať sekundárny nádor ústnej dutiny.

Reakcie súvisiace s infúziou

V priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie Caelyxu pegylated liposomal sa môžu vyskytnúť závažné a niekedy život ohrozujúce reakcie spojené s infúziou, ktoré sú charakterizované reakciami podobnými alergickým alebo anafylaktoidným, so symptómami zahŕňajúcimi astmu, sčervenanie, urtikariálnu kožnú vyrážku, bolesť na hrudníku, horúčku, hypertenziu, tachykardiu, svrbenie, potenie, dýchavicu, opuch tváre, zimnicu s triaškou, bolesť chrbta, zvieranie na hrudníku a v hrdle a/alebo hypotenziu. Veľmi zriedkavo sa v spojení s infúznymi reakciami pozorovali aj kŕče. Dočasné zastavenie infúzie zvyčajne vedie k vymiznutiu týchto príznakov bez ďalšej liečby. Napriek tomu musia byť dostupné na bezodkladné použitie lieky na liečbu týchto symptómov (napr. antihistaminiká, kortikosteroidy, adrenalín a antikonvulzíva), ako aj zariadenie pre urgentné situácie. U väčšiny pacientov možno po vymiznutí všetkých príznakov pokračovať v liečbe bez toho, aby sa stav vrátil. Reakcie spojené s infúziou sa zriedkavo znovu objavujú po prvom liečebnom cykle. Aby sa minimalizovalo riziko reakcií spojených s infúziou, úvodná dávka sa nemá podávať rýchlejšie ako 1 ml/min (pozri časť 4.2).

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPE)

PPE je charakterizovaná bolestivými, škvrnito sčervenanými kožnými výsevmi. U pacientov, u ktorých sa vyskytuje, je možné ju vo všeobecnosti pozorovať po dvoch alebo troch cykloch liečby. Zlepšenie sa zvyčajne dostaví za 1 – 2 týždne a v niektorých prípadoch dôjde k úplnému ústupu až o 4

týždne alebo neskôr. Na profylaxiu a liečbu PPE boli použité kortikosteroidy a pyridoxín v dávke 50 – 150 mg na deň, avšak tieto terapie neboli vyhodnotené v klinických štúdiách III. fázy. Iné stratégie na prevenciu a liečbu PPE zahŕňajú udržiavanie rúk a nôh v chlade tým, že sa vystavia studenej vode (namáčanie, kúpele alebo plávanie), vyhýbanie sa prílišnému teplu (horúcej vode), ako aj udržiavanie rúk a nôh nezakrytými (žiadne ponožky, rukavice alebo tesné topánky). PPE sa javí byť primárne závislá od rozvrhu dávkovania a možno ju znížiť predĺžením intervalu podávania o 1 až 2 týždne (pozri časť 4.2). U niektorých pacientov však môže byť táto reakcia závažná a oslabujúca a môže si vynútiť ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

Intersticiálne pľúcne ochorenie (ILD)

U pacientov dostávajúcich pegylovaný lipozomálny doxorubicín bolo pozorované intersticiálne pľúcne ochorenie, ktoré môže mať akútny nástup, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov prejaví zhoršenie respiračných príznakov, ako je dyspnoe, suchý kašeľ a horúčka, podávanie Caelyxu pegylated liposomal sa má prerušiť a pacient sa má okamžite vyšetriť. V prípade potvrdenia ILD sa má podávanie Caelyxu pegylated liposomal ukončiť a má sa začať príslušná liečba pacienta.

Extravazácia

Aj keď lokálna nekróza v dôsledku extravazácie bola hlásená veľmi zriedkavo, Caelyx pegylated liposomal sa považuje za iritujúcu látku. Štúdie na zvieratách ukazujú, že podávanie doxorubicíniumchloridu v lipozomálnej formulácii znižuje možnosť extravazálneho poškodenia. Ak sa objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky extravazácie (napr. pichanie, erytém), infúziu ihneď ukončíte a v podávaní pokračujte do inej žily. Priloženie ľadu nad miesto extravazácie na asi 30 minút môže pomôcť zmierniť lokálnu reakciu. Caelyx pegylated liposomal sa nesmie podávať intramuskulárne alebo subkutánne.

Diabetickí pacienti

Uvedomte si, prosím, že každá injekčná liekovka Caelyxu pegylated liposomal obsahuje sacharózu a dávka sa podáva v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

O častých nežiaducich udalostiach, ktoré si vyžadujú úpravu alebo prerušenie dávkovania pozri časť 4.8.

4.5 Liekové a iné interakcie

Žiadne formálne interakčné štúdie s Caelyxom pegylated liposomal sa neuskutočnili, hoci boli vykonané kombinované štúdie II. fázy s konvenčnými chemoterapeutikami u pacientov s gynekologickými malignitami. Postupujte opatrne pri súbežnom používaní liekov, o ktorých je známe, že interagujú so štandardným doxorubicíniumchloridom. Caelyx pegylated liposomal, tak ako iné lieky s doxorubicíniumchloridom, môže potencovať toxicitu iných protirakovinových terapií. Počas klinických štúdií u pacientov so solídnymi tumormi (zahŕňajúcimi aj karcinóm prsníka a ovária), ktorí súbežne dostávali cyklofosfamid alebo taxány, neboli zaznamenané žiadne ďalšie toxicity navyše. U pacientov s AIDS bola pri štandardnom doxorubicíniumchloride hlásená exacerbácia cyklofosfamidom vyvolanej hemoragickej cystitídy a zosilnenie hepatotoxicity 6-merkaptopurínu. Opatrne sa musí postupovať pri súbežnom podávaní každého iného cytotoxického liečiva, obzvlášť myelotoxických liečiv.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Doxorubicíniumchlorid spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Preto Caelyx pegylated liposomal má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia pre mužov a pre ženy

Z dôvodu genotoxického potenciálu doxorubicíniumchloridu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku počas liečby Caelyxom pegylated liposomal a 8 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.

Mužom sa odporúča, aby počas používania Caelyxu pegylated liposomal a 6 mesiacov po ukončení liečby používali účinnú antikoncepciu a aby nespodili dieťa.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Caelyx pegylated liposomal vylučuje do materského mlieka. Pretože množstvo liekov, vrátane antracyklínu, sa vylučuje do materského mlieka a vzhľadom na možné závažné nežiaduce reakcie u dojčiat, musia matky predtým, než začnú Caelyx pegylated liposomal používať, dojčenie prerušiť. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotníci odborníci neodporúčajú matkám infikovaným HIV dojiť svoje deti za žiadnych okolností.

Fertilita

Účinok doxorubicíniumchloridu na fertilitu u ľudí sa nevyhodnocoval (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Caelyx pegylated liposomal nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V doterajších klinických štúdiách však boli zriedkavo (< 5 %) s podávaním Caelyxu pegylated liposomal spojené závraty a ospalosť. Pacienti, ktorí trpia týmito účinkami, sa musia vyhýbať vedeniu vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) boli neutropénia, nauzea, leukopénia, anémia a únava.

Závažné nežiaduce reakcie (nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa vyskytujúce sa u $\geq 2\%$ pacientov) boli neutropénia, PPE, leukopénia, lymfopénia, anémia, trombocytopénia, stomatitída, únava, hnačka, vracanie, nauzea, pyrexia, dyspnoe a pneumónia. Menej často hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, bolesť brucha, cytomegalovírusovú infekciu vrátane cytomegalovírusovej chorioretinitídy, asténiu, zastavenie srdca, srdcové zlyhanie, kongestívne zlyhanie srdca, pľúcnu embóliu, tromboflebitídu, venóznou trombózu, anafylaktickú reakciu, anafylaktoidnú reakciu, toxickú epidermálnu nekrolýzu a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 5 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich Caelyx pegylated liposomal u 4 231 pacientov na liečbu karcinómu prsníka, karcinómu vaječníkov, mnohopočetného myelómu a KS súvisiaceho s AIDS. Zahrnuté sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sú označené „b“. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal

Trieda orgánových systémov	Všetky stupne frekvencie	Nežiaduce reakcie na liek
Infekcie a nákazy	Časté	Sepsa
		Pneumónia
		Pneumónia vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Cytomegalovírusová infekcia vrátane cytomegalovírusovej chorioretinitídy
		Infekcia komplexom <i>Mycobacterium avium</i>

		Kandidóza
		Herpes zoster
		Infekcia močových ciest
		Infekcia
		Infekcia horných dýchacích ciest
		Orálna kandidóza
		Folikulitída
		Faryngitída
		Nazofaryngitída
	Menej časté	Herpes simplex
Benígne a malígne nálezy, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Zriedkavé	Mykotická infekcia
		Oportúnna infekcia (vrátane <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
		Akútna myeloidná leukémia ^b
		Myelodysplastický syndróm ^b
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Nádor ústnej dutiny ^b
	Veľmi časté	Leukopénia
		Neutropénia
		Lymfopénia
		Anémia (vrátane hypochrómnej)
	Časté	Trombocytopénia
		Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Pancytopenia
		Trombocytóza
	Zriedkavé	Zlyhanie kostnej drene
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Precitlivosť
		Anafylaktická reakcia
	Zriedkavé	Anafylaktoidná reakcia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
		Kachexia
		Dehydratácia
		Hypokaliémia
		Hyponatriémia
		Hypokalcémia
	Časté	Hyperkaliémia
		Hypomagneziémia
Poruchy nervového systému	Časté	Zmätenosť
		Úzkosť
		Depresia
		Nespavosť
	Časté	Periférna neuropatia
		Periférna senzorická neuropatia
		Neuralgia
		Parestézia
		Hypoestézia
		Dysgeúzia
		Bolesť hlavy
		Letargia
		Závrat
	Menej časté	Polyneuropatia

		Záchvaty
		Synkopa
		Dyzestézia
		Somnolencia
Poruchy oka	Časté	Zápal spojiviek
	Menej časté	Rozmazané videnie
		Zvýšená lakrimácia
	Zriedkavé	Retinitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti ^a	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Palpitácie
		Zastavenie srdca
		Zlyhanie srdca
		Kongestívne zlyhanie srdca
		Kardiomyopatia
		Kardiotoxicita
	Zriedkavé	Ventrikulárna arytmia
		Blokáda pravého ramienka
		Porucha vedenia vzruchu
		Atrioventrikulárna blokáda
		Cyanóza
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
		Hypotenzia
		Návaly horúčavy
	Menej časté	Pľúcna embólia
		Nekróza v mieste infúzie (vrátane nekrózy mäkkých tkanív a nekrózy kože)
		Flebitída
		Ortostatická hypotenzia
	Zriedkavé	Tromboflebitída
		Venózna trombóza
		Vazodilatácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
		Námahové dyspnoe
		Epistaxa
		Kašeľ
	Menej časté	Astma
		Nepříjemný pocit na hrudi
	Zriedkavé	Pocit zovretia hrdla
	Neznáme	Intersticiálne pľúcne ochorenie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Stomatitída
		Nevoľnosť
		Vracanie
		Hnačka
		Zápcha
	Časté	Gastritída
		Aftózna stomatitída
		Ulcerácia v ústnej dutine
		Dyspepsia
		Dysfágia
		Ezofagitída
		Bolesť brucha
		Bolesť v hornej časti brucha
		Bolesť v ústach
		Sucho v ústach

	Menej časté	Nadúvanie
		Gingivitída
	Zriedkavé	Glositída
		Ulcerácia pier
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie ^a
		Vyrážka (vrátane erytematóznej, makulopapulárnej a papulárnej)
		Alopécia
	Časté	Exfoliácia kože
		Pľuzgier
		Suchá pokožka
		Erytém
		Pruritus
		Hyperhidróza
		Hyperpigmentácia kože
	Menej časté	Dermatitída
		Exfoliatívna dermatitída
		Akné
		Kožný vred
		Alergická dermatitída
		Urtikária
		Zmena sfarbenia kože
		Petéchie
		Porucha pigmentácie
		Porucha nechťov
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza
		Multiformný erytém
		Bulózna dermatitída
		Lichenoidná keratóza
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm ^b
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť (vrátane muskuloskeletálnej bolesti hrudníka, bolesti chrbta, bolesti končatín)
	Časté	Svalové kŕče
		Myalgia
		Artralgia
		Bolesť kostí
	Menej časté	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Bolesť prsníkov
	Zriedkavé	Vaginálna infekcia
		Erytém skróta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Horúčka
		Únava
	Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou
		Bolesť
		Bolesť na hrudníku
		Ochorenie podobné chrípke
		Zimnica
		Zápal sliznice

		Asténia
		Malátnosť
		Edém
		Periférny edém
	Menej časté	Extravazácia v mieste podania
		Reakcia v mieste podania
		Edém tváre
		Hypertermia
	Zriedkavé	Poruchy sliznice
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Pokles hmotnosti
	Menej časté	Znížená ejakčná frakcia
	Zriedkavé	Abnormálne výsledky pečeneových testov (vrátane zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy a zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy)
		Zvýšenie kreatinínu v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania ^a

^a Pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií

^b Postmarketingová nežiaduca reakcia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

Najčastejším nežiaducim účinkom hláseným v klinických skúšaníach zameraných na liečbu karcinómu prsníkov/vaječníkov bola palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE). Celková incidencia hlásených prípadov PPE bola 41,3 % v klinických skúšaníach zameraných na liečbu karcinómu vaječníkov a 51,1 % v klinických skúšaníach zameraných na liečbu karcinómu prsníkov. Tieto účinky boli väčšinou mierne, pričom závažné prípady (3. stupňa) boli hlásené u 16,3 %, resp. 19,6 % pacientov. Hlásená incidencia život ohrozujúcich prípadov (4. stupňa) bola < 1 %. PPE zriedkavo viedla k trvalému ukončeniu liečby (1,9 %, resp. 10,8 %). PPE bola hlásená u 16 % pacientov s mnohopočetným myelómom liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal plus bortezomib. PPE 3. stupňa bola hlásená u 5 % pacientov. Nebol hlásený žiadny prípad PPE 4. stupňa. Miera PPE bola podstatne nižšia v populácii s AIDS-KS (1,3 % PPE všetkých stupňov, 0,4 % PPE 3. stupňa, žiadne prípady PPE 4. stupňa). Pozri časť 4.4.

Oportúnne infekcie

V klinických štúdiách s Caelyxom pegylated liposomal sa často vyskytovali respiračné nežiaduce účinky a môžu súvisieť s oportúnnymi infekciami (OI) v populácii s AIDS. Oportúnne infekcie sa pozorujú u pacientov s KS po podaní Caelyxu pegylated liposomal a často sa pozorujú u pacientov s imunodeficienciou navodenou infekciou HIV. Najčastejšími OI, ktoré sa pozorovali počas klinických štúdií, boli kandidóza, cytomegalovírusová infekcia, herpes simplex, pneumónia spôsobená Pneumocystis jirovecii a infekcia komplexom Mycobacterium avium.

Kardiotoxicita

S terapiou doxorubicínom je spojený zvýšený výskyt kongestívneho zlyhania srdca pri kumulatívnych celoživotných dávkach > 450 mg/m² alebo pri nižších dávkach u pacientov s kardiálnymi rizikovými faktormi. Endomyokardiálne biopsie deviatich z desiatich AIDS-KS pacientov, ktorí dostali kumulatívnu dávku Caelyxu pegylated liposomal väčšiu ako 460 mg/m², neukazujú žiadny dôkaz antracyklínmi indukovanej kardiomyopatie. Odporúčaná dávka Caelyxu pegylated liposomal pre AIDS-KS pacientov je 20 mg/m² každé dva až tri týždne. Kumulatívna dávka, pri ktorej by u týchto pacientov s AIDS-KS vznikla obava z kardiotoxicity (> 400 mg/m²), by si mohla vyžadovať viac ako 20 cyklov liečby Caelyxom pegylated liposomal počas 40 až 60 týždňov.

Okrem toho sa u 8 pacientov so solídnymi tumormi, ktorí dostali kumulatívne dávky antracyklínov 509 mg/m² - 1 680 mg/m², vykonali endomyokardiálne biopsie. Rozsah Billinghamovho skóre kardiotoxicity bol v stupňoch 0 - 1,5, čo zodpovedá žiadnej alebo miernej kardiálnej toxicite.

V pivotnej štúdii III. fázy, v ktorej sa porovnával Caelyx pegylated liposomal oproti doxorubicínu, splňalo protokolom definované kritériá kardiotoxicity, počas liečby a/alebo pri následnom sledovaní, 58 z 509 (11,4 %) randomizovaných pacientov (10 bolo liečených Caelyxom pegylated liposomal v dávke 50 mg/m² každé 4 týždne oproti 48 liečeným doxorubicínom v dávke 60 mg/m² každé 3 týždne). Kardiálna toxicita bola definovaná ako zníženie LVEF o 20 bodov alebo viac oproti východiskovej hodnote, ak kľudová LVEF zostala v normálnom rozmedzí, alebo zníženie o 10 bodov alebo viac, ak sa hodnota LVEF stala abnormálnou (menej ako dolný limit normy). U žiadneho z 10 pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF kritérií, sa neprejavili znaky a symptómy CHF. Oproti tomu u 10 zo 48 jedincov liečených doxorubicínom, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF kritérií, sa prejavili aj znaky a symptómy CHF.

U pacientov so solídnymi tumormi, vrátane podskupiny pacientov s karcinómom prsníka a karcinómom ovária, liečených dávkou 50 mg/m²/cyklus s celoživotnými kumulatívnymi dávkami antracyklínov až do 1 532 mg/m², bola incidencia klinicky významnej kardiálnej dysfunkcie nízka. Zo 418 pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal v dávke 50 mg/m²/cyklus, ktorí majú meranie LVEF pred začiatkom liečby a najmenej jedno vyšetrenie počas sledovania vyhodnotené MUGA skenerom, dostalo 88 pacientov kumulatívnu dávku antracyklínov > 400 mg/m², čo je expozičná hladina spojená so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej toxicity konvenčného doxorubicínu. Len 13 z týchto 88 pacientov (15 %) malo aspoň jednu klinicky významnú zmenu LVEF, definovanú ako hodnota LVEF menej ako 45 % alebo pokles najmenej o 20 bodov oproti východiskovej hodnote. Okrem toho len 1 pacient (ktorý dostal kumulatívnu dávku 944 mg/m²) prerušil liečbu v rámci štúdie z dôvodu klinických príznakov kongestívneho srdcového zlyhania.

Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania

Pri podaní Caelyxu pegylated liposomal sa zriedkavo vyskytli kožné reakcie vyvolané predchádzajúcou rádioterapiou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie doxorubicínumchloridom zhoršuje toxické účinky - mukozitídu, leukopéniu a trombocytopéniu. Liečba akútneho predávkovania u pacientov so závažnou myelosupresiou pozostáva z hospitalizácie, podania antibiotík, transfúzií trombocytov a granulocytov a v symptomatickej liečbe mukozitídy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatikum (antracyklíny a príbuzné látky), ATC kód: L01DB01.

Mechanizmus účinku

Aktívnou zložkou Caelyxu pegylated liposomal je doxorubicínumchlorid, cytotoxické antracyklínové antibiotikum, získané zo *Streptomyces peucetius*, var. *caesius*. Presný mechanizmus protinádorového účinku doxorubicínu nie je známy. Všeobecne sa verí, že za väčšinu jeho cytotoxických účinkov je zodpovedná inhibícia syntézy DNA, RNA a proteínov. Je to pravdepodobne výsledkom vsunutia sa

antracyklínu medzi susediace páry báz dvojitej DNA špirály, čím sa zabraňuje jej rozvíjaniu a schopnosti replikácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vykonala sa randomizovaná štúdia III. fázy porovnávajúca Caelyx pegylated liposomal s doxorubicínom u 509 pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka. Dosiahol sa protokolom špecifikovaný cieľ - demonštrovať, že ani Caelyx pegylated liposomal ani doxorubicín nie je menej účinný ako ten druhý. Pomer rizík (hazard ratio – HR) prežívania bez progresie ochorenia (progression free survival - PFS) bol u týchto liekov 1,00 (95 % interval spoľahlivosti [confidence interval - CI] pre HR = 0,82 - 1,22). Ak sa pomer rizík PFS v liečenej populácii upravil na prognostické premenné, tak bol v súlade s PFS pre ITT (intent to treat) populáciu.

Primárna analýza kardiálnej toxicity ukázala, že riziko vzniku srdcovej príhody ako funkcie kumulatívnej dávky antracyklínov bolo pri Caelyxe pegylated liposomal signifikantne nižšie ako pri použití doxorubicínu (HR = 3,16, $p < 0,001$). Pri kumulatívnej dávke vyššej ako 450 mg/m² sa nevyskytli pri použití Caelyxu pegylated liposomal srdcové príhody.

Bola vykonaná komparatívna štúdia III. fázy porovnávajúca Caelyx pegylated liposomal s topotekanom u 474 pacientov s epiteliálnym karcinómom ovária po predchádzajúcom zlyhaní chemoterapie prvej línie na báze platiny. Ako ukazuje pomer rizík (hazard ratio – HR) s hodnotou 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$; zaznamenal sa prínos v celkovom prežívaní (overall survival - OS) u pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal oproti pacientom liečeným topotekanom. Miera prežívania v 1. roku bola 56,3 %, v 2. roku 34,7 % a v 3. roku 20,2 % pre Caelyx pegylated liposomal, oproti 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pre topotekan.

V podskupine pacientov s ochorením odpovedajúcim na platínu bol rozdiel väčší: HR 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Miera prežívania v 1. roku bola 74,1 %, v 2. roku 51,2 % a v 3. roku 28,4 % pre Caelyx pegylated liposomal, oproti 66,2 %, 31,0 % a 17,5 % pre topotekan.

Liečby boli podobné v podskupine pacientov s ochorením refraktérnym na platínu: HR 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Miera prežívania v 1. roku bola 41,5 %, v 2. roku 21,1 % a v 3. roku 13,8 % pre Caelyx pegylated liposomal, oproti 43,2 %, 17,2 % a 9,5 % pre topotekan.

So 646 pacientmi sa vykonala randomizovaná, paralelná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy porovnávajúca bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby Caelyxom pegylated liposomal a bortezomibom oproti monoterapii bortezomibom u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí boli predtým liečení aspoň jedným liečebným postupom a ktorí nevykazovali zlepšenie počas liečby na báze antracyklínov. U pacientov liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal a bortezomibom sa oproti pacientom liečeným monoterapiou bortezomibom pozorovalo významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa času do progresie (time to progression, TTP), ako ukazuje pokles rizika (RR) o 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, na základe 407 TTP udalostí. Medián TTP bol 6,9 mesiaca pri monoterapii bortezomibom v porovnaní s 8,9 mesiacmi pri kombinovanej liečbe Caelyxom pegylated liposomal + bortezomibom. Protokolom zadaná predbežná analýza (na základe 249 TTP udalostí) bola základom skorého ukončenia štúdie účinnosti. Táto predbežná analýza preukázala zníženie rizika TTP o 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Medián TTP bol 6,5 mesiaca u pacientov s monoterapiou bortezomibom v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov s kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal + bortezomibom. Tieto výsledky, hoci nie sú ešte definitívne, tvoria základ pre protokolom definovanú konečnú analýzu. Záverečná analýza celkového prežívania (OS) vykonaná po mediáne follow-up 8,6 rokov nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi dvoma liečenými skupinami. Medián OS bol 30,8 mesiacov (95 % CI: 25,2-36,5 mesiacov) u pacientov liečených bortezomibom v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % CI: 28,9-37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou Caelyx pegylated liposomal plus bortezomib.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Caelyx pegylated liposomal je dlho cirkulujúca pegylovaná lipozomálna formulácia doxorubicíniumchloridu. Pegylované lipozómy obsahujú povrchovo naštiepené segmenty hydrofilného polyméru metoxypolyetylénglykolu (MPEG). Tieto lineárne skupiny MPEG sa vystierajú z lipozomového povrchu a vytvárajú tak ochranný povlak, ktorý redukuje interakcie medzi lipidovou dvojvrstvou membrány a zložkami plazmy. Toto umožňuje lipozómom Caelyxu pegylated liposomal cirkulovať dlhšiu dobu v krvnom obeh. Pegylované lipozómy sú dostatočne malé (stredný priemer je približne 100 nm) na to, aby neporušené prešli (extravazáciou) cez poškodené krvné cievy, ktoré zásobujú nádory. Dôkazy penetrácie pegylovaných lipozómov z krvných ciev a ich vstupu a akumulácie v nádoroch sa našli u myší s karcinómom hrubého čreva C-26 a u transgénnych myší s léziami podobnými KS. Pegylované lipozómy majú tiež lipidovú maticu s nízkou permeabilitou a vnútorný vodný pufrovací systém, ktoré sa kombinujú tak, aby udržali doxorubicíniumchlorid enkapsulovaný počas času prítomnosti lipozómu v obeh.

Plazmatická farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal sa u ľudí významne líši od farmakokinetiky uvádzanej v literatúre o prípravkoch so štandardným doxorubicíniumchloridom. Pri nižších dávkach (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) Caelyx pegylated liposomal vykázal lineárnu farmakokinetiku. V rozmedzí dávok 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 Caelyx pegylated liposomal vykázal nelineárnu farmakokinetiku. Štandardný doxorubicíniumchlorid vykazuje rozsiahlu tkanivovú distribúciu (distribučný objem 700 až $1\,100 \text{ l/m}^2$) a rýchly eliminačný klírens (24 až 73 l/h/m^2). Naproti tomu farmakokinetický profil Caelyxu pegylated liposomal ukazuje, že Caelyx pegylated liposomal sa prevažne zdržuje v priestore vaskulárnej tekutiny a že klírens doxorubicínu z krvi je závislý na lipozomovom nosiči. Doxorubicín sa stane dostupný po tom, ako sa lipozómy dostanú mimo ciev a vstúpia do tkanivového kompartmentu.

Pri ekvivalentných dávkach plazmatická koncentrácia a hodnoty AUC Caelyxu pegylated liposomal, ktoré predstavujú zväčša pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid (obsahujúci 90 % až 95 % meraného doxorubicínu), sú významne vyššie ako tie, ktoré sa dosiahli so štandardnými prípravkami doxorubicíniumchloridu.

Caelyx pegylated liposomal sa nemá používať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

Populačná farmakokinetika

Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal bola vyhodnotená u 120 pacientov z 10 rôznych klinických štúdií s použitím prístupu populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal v rozmedzí dávok 10 mg/m^2 až 60 mg/m^2 bola najlepšie popísaná pomocou dvoj-kompartimentového nelineárneho modelu so vstupom nultého rádu a Michaelis-Mentenovej eliminácie. Priemerný vnútorný klírens Caelyxu pegylated liposomal bol $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (rozpätie $0,008$ až $0,152 \text{ l/h/m}^2$) a priemerný centrálny distribučný objem bol $1,93 \text{ l/m}^2$ (rozpätie $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$) blížiaci sa objemu plazmy. Zjavný polčas sa pohyboval v rozmedzí 24 – 231 hodín s priemerom 73,9 hodín.

Pacienti s karcinómom prsníka

Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal stanovená u 18 pacientov s karcinómom prsníka bola podobná ako farmakokinetika stanovená vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vnútorný klírens bol $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (rozpätie $0,008$ - $0,027 \text{ l/h/m}^2$) a priemerný centrálny distribučný objem bol $1,46 \text{ l/m}^2$ (rozpätie $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$). Priemerný zjavný polčas bol 71,5 hodín (rozpätie 45,2 – 98,5 hodín).

Pacienti s ovariálnym karcinómom

Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal stanovená u 11 pacientov s ovariálnym karcinómom bola podobná ako farmakokinetika stanovená vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vnútorný klírens bol $0,021 \text{ l/h/m}^2$ (rozpätie $0,009$ - $0,041 \text{ l/h/m}^2$) a priemerný centrálny distribučný objem bol $1,95 \text{ l/m}^2$ (rozpätie $1,67$ - $2,40 \text{ l/m}^2$). Priemerný zjavný polčas bol 75,0 hodín (rozpätie 36,1 – 125 hodín).

Pacienti s KS súvisiacim s AIDS

Plazmatická farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal bola vyhodnotená u 23 pacientov s KS, ktorí dostali jednu dávku 20 mg/m² podanú v 30 minútovej infúzii. V tabuľke 6 sú uvedené farmakokinetické parametre Caelyxu pegylated liposomal (predovšetkým predstavujúce pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid a nízke hladiny neuzavretého doxorubicíniumchloridu), ktoré sa pozorovali po dávkach 20 mg/m².

Tabuľka 6. Farmakokinetické parametre u pacientov s AIDS-KS liečených Caelyxom pegylated liposomal

Priemer ± štandardná odchýlka	
Parameter	20 mg/m ² (n = 23)
Maximálna koncentrácia v plazme* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmatický klírens (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Distribučný objem (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml.h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ polčas (hodiny)	5,2 ± 1,4
λ ₂ polčas (hodiny)	55,0 ± 4,8

* Merané na konci 30 minútovej infúzie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách s opakovaným podaním Caelyxu pegylated liposomal, ktoré sa vykonali na zvieratách, sa ukázal byť jeho profil toxicity veľmi podobný tomu, aký bol hlásený u ľudí, ktorí dlhodobo dostávali infúzie štandardného doxorubicíniumchloridu. Pri Caelyxe pegylated liposomal vedie uzatvorenie doxorubicíniumchloridu do pegylovaných lipozómov k nasledovným účinkom, ktoré majú inú silu.

Kardiotoxicita

Štúdie na králikoch ukázali, že kardiotoxicita Caelyxu pegylated liposomal je oproti prípravkom s konvenčným doxorubicíniumchloridom znížená.

Kožná toxicita

V štúdiách, vykonaných na psoch a potkanoch s opakovaným podaním Caelyxu pegylated liposomal, sa pozorovali pri klinicky relevantnom dávkovaní závažné kožné zápaly a tvorba vredov. V štúdiu na psoch sa znížil výskyt a závažnosť týchto porúch, ak sa znížili dávky alebo ak sa predĺžil interval medzi nimi. Podobné kožné lézie, opísané ako palmárno-plantárna erytrodyzestézia, sa pozorovali aj u pacientov po dlhodobej intravenózne infúzii (pozri časť 4.8).

Anafylaktoidná reakcia

Počas opakovaných dávok v toxikologických štúdiách na psoch sa po podaní pegylovaných lipozómov (placebo) pozorovala akútna odpoveď charakterizovaná hypotenziou, bledými sliznicami, slinením, vracaním a periódami hyperaktivity nasledovanými hypoaktivitou a letargiou. Podobná, avšak miernejšia, reakcia sa zaznamenala aj u psov, liečených Caelyxom pegylated liposomal a štandardným doxorubicínom.

Hypotenčná reakcia sa zmenšila, ak sa predtým podali antihistaminiká. Reakcia však nebola život ohrozujúca a stav psov sa po prerušení liečby rýchlo upravil.

Lokálna toxicita

Štúdie podkožnej znášanlivosti ukazujú, že Caelyx pegylated liposomal, na rozdiel od štandardného doxorubicíniumchloridu, spôsobuje ľahšie miestne podráždenie alebo poškodenie tkaniva po jeho prípadnom podaní mimo cievu.

Mutagenita a karcinogenita

Aj keď sa nevykonali žiadne štúdie s Caelyxom pegylated liposomal, doxorubicínumchlorid, jeho farmakologicky aktívna zložka, je mutagénny a karcinogénny. Pegylované placebové lipozómy nie sú ani mutagénne, ani genotoxické.

Reprodukčná toxicita

Caelyx pegylated liposomal podaný v jednej dávke 36 mg/kg viedol u myší k miernej až stredne ťažkej atrofii ovárií a testes. U potkanov sa po opakovanom podávaní $\geq 0,25$ mg/kg/deň pozorovala znížená váha testes a hypospermia. U psov sa po opakovanom podávaní 1 mg/kg/deň pozorovali difúzne degenerácie semenovodov a výrazné zníženie spermatogenézy (pozri časť 4.6).

Nefrotoxicita

Štúdia ukázala, že Caelyx pegylated liposomal po podaní jednej intravenózne dávky, vyššej ako dvojnásobná klinická dávka, spôsobuje renálnu toxicitu u opíc. Renálna toxicita bola pozorovaná pri ešte nižších jednorazových dávkach doxorubicínumchloridu u potkanov a králikov. Keďže zhodnotenie databázy bezpečnosti Caelyxu pegylated liposomal u pacientov po jeho uvedení na trh nenaznačuje významnú nefrotoxickú záťaž Caelyxu pegylated liposomal, tieto zistenia u opíc nie sú významné pri hodnotení rizika u pacienta.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3) fosfooxy] etylkarbamoyl)- ω - metoxypoly(oxyetylén)-40 sodná soľ; (MPEG-DSPE)

úplne hydrogenovaný sójový lecitín (HSPC)

cholesterol

síran amónny

sacharóza

histidín

voda na injekciu

kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po zriedení:

- Bolo preukázané, že liek má počas používania chemickú a fyzikálnu stabilitu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania a za podmienky tohto uchovávania pred použitím lieku zodpovedá používateľ. Táto doba nemá prekročiť 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky zo skla typu I, každá so šedou silikónovanou bromobutylovou zátkou a hliníkovým tesnením. Z injekčnej liekovky možno odobrať objem 10 ml (20 mg) alebo 25 ml (50 mg). Caelyx pegylated liposomal sa dodáva ako balenie s jednou alebo s desiatimi injekčnými liekovkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužívajte materiál, ktorý vykazuje známky vyžrážania alebo akékoľvek iné tuhé častice.

Pri manipulácii s disperziou Caelyxu pegylated liposomal sa musí postupovať obozretne. Vyžaduje sa použitie rukavíc. Ak príde Caelyx pegylated liposomal do styku s kožou alebo sliznicou, ihneď dôkladne umyte zasiahnuté miesto mydlom a vodou. S Caelyxom pegylated liposomal sa má manipulovať a likvidovať ho spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné protirakovinové lieky v zhode s miestnymi požiadavkami.

Určite dávku Caelyxu pegylated liposomal, ktorá sa má podať (na základe odporúčanej dávky a povrchu tela pacienta). Naberte príslušné množstvo Caelyxu pegylated liposomal do sterilnej injekčnej striekačky. Musí byť prísne dodržaný aseptický postup, nakoľko Caelyx pegylated liposomal neobsahuje žiadnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Príslušná dávka Caelyxu pegylated liposomal sa musí pred podaním zriediť 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy. Dávky Caelyxu pegylated liposomal < 90 mg zriedíte v 250 ml a dávky ≥ 90 mg zriedíte v 500 ml. Takto pripravený roztok sa môže podať počas 60 alebo 90 minút tak, ako je to podrobne uvedené v časti 4.2.

Riedenie akýmkoľvek iným roztokom ako 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy alebo prítomnosť akéhokoľvek bakteriostatického činidla, ako napr. benzylalkoholu, môže spôsobiť vyžrážanie Caelyxu pegylated liposomal.

Odporúča sa, aby bol prívod infúzie s Caelyxom pegylated liposomal napojený na intravenóznú infúziu 5 % (50 mg/ml) glukózy cez bočný port infúznej súpravy. Infúzia sa môže podať do periférnej žily. Nepoužívajte s prietokovými filtrami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. jún 1996
Dátum posledného predĺženia: 19. mája 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PAPIEROVÁ ŠKATUĽA 20 mg/10 ml – 1 injekčná liekovka

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PAPIEROVÁ ŠKATUĽA 20 mg/10 ml – 10 injekčných liekoviek

1. NÁZOV LIEKU

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infúzny koncentrát
doxorubicíniumchlorid

2. LIEČIVO

Jeden ml Caelyxu pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3) fosfooxy] etylkarbamoyl)- ω -metoxypoly(oxyetylén)-40, sodná soľ; úplne hydrogenovaný sójový lecitín, cholesterol, síran amónny, sacharóza, histidín, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

20 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Nepoužívať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Cytotoxické

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/011/001 (1 injekčná liekovka)
EU/1/96/011/002 (10 injekčných liekoviek)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PAPIEROVÁ ŠKATUĽA 50 mg/25 ml – 1 injekčná liekovka

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL PAPIEROVÁ ŠKATUĽA 50 mg/25 ml – 10 injekčných liekoviek

1. NÁZOV LIEKU

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infúzny koncentrát
doxorubicíniumchlorid

2. LIEČIVO

Jeden ml Caelyxu pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxy] etylkarbamoyl)- ω -metoxypoly(oxyetylén)-40, úplne hydrogenovaný sójový lecitín, cholesterol, síran amónny, sacharóza, histidín, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

50 mg/25 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Nepoužívať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Cytotoxické

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/011/003 (1 injekčná liekovka)
EU/1/96/011/004 (10 injekčných liekoviek)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NÁLEPKA 20 mg/10 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilný koncentrát
doxorubicíniumchlorid

i. v. po zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

20 mg/10 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL NÁLEPKA 50 mg/25 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilný koncentrát
doxorubicíniumchlorid

i. v. po zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

50 mg/25 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infúzny koncentrát doxorubicíniumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Caelyx pegylated liposomal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Caelyx pegylated liposomal
3. Ako používať Caelyx pegylated liposomal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Caelyx pegylated liposomal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Caelyx pegylated liposomal a na čo sa používa

Caelyx pegylated liposomal je protinádorová látka.

Caelyx pegylated liposomal sa používa na liečbu karcinómu prsníka u pacientov s rizikom vzniku porúch srdca. Caelyx pegylated liposomal sa používa aj na liečbu karcinómu vaječníka. Používa sa na usmrcovanie nádorových buniek, zmenšenie nádoru, oddialenie rastu nádoru a na predĺženie vášho života.

Caelyx pegylated liposomal sa tiež používa v kombinácii s iným liekom, bortezomibom, na liečbu mnohopočetného myelómu (rakoviny krvi) u pacientov, ktorí sa predtým liečili aspoň jedným typom liečby.

Caelyx pegylated liposomal sa tiež používa na vyvolanie zlepšenia vo vašom Kaposiho sarkóme, vrátane jeho sploštenia, zmenšenia jeho hmotnosti a dokonca aj úbytku rakoviny. Môžu sa tiež zlepšiť alebo vymiznúť aj iné príznaky Kaposiho sarkómu, ako je opuch okolo nádoru.

Caelyx pegylated liposomal je liek, ktorý obsahuje látku, ktorá je schopná reagovať s bunkami takým spôsobom, že selektívne zabíja rakovinové bunky. Doxorubicíniumchlorid v Caelyxe pegylated liposomal je uzavretý v malých guľôčkach, nazývaných pegylované lipozomy, ktoré pomáhajú dopraviť liečivo z krvného obehu do rakovinového tkaniva vo väčšom množstve ako do normálneho zdravého tkaniva.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Caelyx pegylated liposomal

Nepoužívajte Caelyx pegylated liposomal

- ak ste alergický na doxorubicíniumchlorid, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek zložku tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi o nasledovnom:

- ak sa liečite na ochorenie srdca alebo pečene;

- ak ste diabetik, pretože Caelyx pegylated liposomal obsahuje cukor, ktorý môže vyžadovať úpravu liečby vašej cukrovky;
- ak máte Kaposiho sarkóm a bola vám odstránená slezina;
- ak zaznamenáte bolesť, zmenu farby alebo akékoľvek nepohodlie vo svojich ústach.

U pacientov dostávajúcich pegylovaný lipozomálny doxorubicín boli pozorované prípady intersticiálnych pľúcnych ochorení vrátane smrteľných prípadov. Príznakmi intersticiálneho pľúcneho ochorenia sú kašeľ a dýchavičnosť (niekedy sprevádzané horúčkou), ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ktoré môžu byť prejavmi intersticiálneho pľúcneho ochorenia, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

Caelyx pegylated liposomal sa nemá používať u detí a dospievajúcich, pretože nie je známe, ako na nich tento liek pôsobí.

Iné lieky a Caelyx pegylated liposomal

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis;
- akékoľvek iné protinádorové liečby, ktoré dostávate alebo ste užívali, nakoľko je potrebné venovať zvláštnu pozornosť pri liečbach liekmi, ktoré znižujú počet bielych krviniek, pretože tieto môžu spôsobiť ďalšie zníženie počtu bielych krviniek. Ak si nie ste istý, aké liečby ste absolvovali alebo ktoré choroby ste prekonali, poraďte sa o tom so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Pretože aktívna zložka v Caelyxe pegylated liposomal, doxorubicíniumchlorid, môže spôsobovať vrodené poruchy, je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak si myslíte, že ste tehotná.

Ženy musia počas užívania Caelyxu pegylated liposomal a 8 mesiacov po ukončení liečby Caelyxom pegylated liposomal používať antikoncepciu a zabrániť otehotneniu.

Muži musia počas užívania Caelyxu pegylated liposomal a 6 mesiacov po ukončení liečby Caelyxom pegylated liposomal používať antikoncepciu, aby ich partnerka neotehotnela.

Keďže doxorubicíniumchlorid môže byť škodlivý pre dojčené deti, ženy musia dojčenie ukončiť pred začatím liečby Caelyxom pegylated liposomal. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotnícki odborníci odporúčajú, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa z liečby Caelyxom pegylated liposomal cítite unavený alebo ospalý, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Caelyx pegylated liposomal obsahuje sójový olej a sodík

Caelyx pegylated liposomal obsahuje sójový olej. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, nepoužívajte tento liek.

Caelyx pegylated liposomal obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Caelyx pegylated liposomal

Caelyx pegylated liposomal má jedinečnú formuláciu. Nesmie sa používať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

Koľko lieku Caelyx pegylated liposomal sa podáva

Ak sa liečite na karcinóm prsníka alebo vaječníkov, budete Caelyx pegylated liposomal dostávať v dávke 50 mg na štvorcový meter povrchu vášho tela (ktorý sa vypočíta na základe vašej výšky a

hmotnosti). Dávka sa bude opakovať každé 4 týždne tak dlho, kým ochorenie nepostupuje a kým budete schopný liečbu tolerovať.

Ak ste liečený na mnohopočetný myelóm a predtým ste už boli liečený aspoň jedným typom liečby, Caelyx pegylated liposomal vám budú podávať v dávke 30 mg na meter štvorcový povrchu tela (vypočítaného podľa vašej výšky a telesnej hmotnosti) ako 1-hodinovú intravenóznú infúziu na 4. deň 3-týždňovej liečby bortezomibom ihneď po infúzii bortezomibu. Podávanie sa opakuje, až kým nebudete uspokojivo reagovať a znášať liečbu.

Ak sa liečite na Kaposiho sarkóm, budete Caelyx pegylated liposomal dostávať v dávke 20 mg na štvorcový meter povrchu vášho tela (ktorý sa vypočíta na základe vašej výšky a hmotnosti). Dávka sa bude opakovať každé 2 až 3 týždne počas 2 až 3 mesiacov a potom tak často, ako bude potrebné na udržanie zlepšenia vášho stavu.

Ako sa Caelyx pegylated liposomal podáva

Caelyx pegylated liposomal vám podá lekár kvapkaním (v infúzii) do žily. V závislosti od dávky a indikácie môže doba podávania trvať od 30 minút až do viac ako jednej hodiny (t. j. 90 minút).

Ak použijete viac Caelyxu pegylated liposomal, ako máte

Akútne predávkovanie zhoršuje vedľajšie účinky, ako sú vriedky v ústach, alebo znižuje počet bielych krviniek a krvných doštičiek v krvi. Liečba bude zahŕňať podanie antibiotík, transfúzie krvných doštičiek, použitie látok, ktoré podporujú tvorbu bielych krviniek a symptomatickú liečbu vriedkov v ústnej dutine.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas infúzie Caelyxu pegylated liposomal sa môžu vyskytnúť nasledovné reakcie:

- závažná alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla; ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním; svrbivá vyrážka (žihľavka)
- zápal a zúženie dýchacích ciest v pľúcach, ktoré spôsobujú kašeľ, sipot a dýchavičnosť (astma)
- návaly horúčavy, potenie, zimnica alebo horúčka
- bolesť alebo nepríjemný pocit na hrudi
- bolesť chrbta
- vysoký alebo nízky krvný tlak
- rýchly tlkot srdca
- kŕče (záchvaty)

Môže dôjsť k unikaniu injekčnej tekutiny zo žíl do podkožných tkanív. Ak infúzia počas podávania Caelyxu pegylated liposomal štípe alebo bolí, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

- objaví sa u vás horúčka, cítite sa unavený alebo máte prejavy podliatin alebo krvácania (veľmi časté)
- sčervenanie, opuch, odlupovanie alebo citlivosť, najmä na rukách alebo nohách (syndróm „ruka-noha“). Tieto účinky sa pozorovali veľmi často a niekedy sú závažné. V závažných prípadoch môžu tieto účinky obmedzovať určité denné aktivity a môžu trvať 4 týždne alebo dlhšie, kým úplne nevymiznú. Lekár môže chcieť, aby sa oddialil začiatok ďalšej liečby a/alebo aby sa pri nasledujúcej liečbe znížila dávka lieku (pozri nižšie Stratégie prevencie a liečby syndrómu ruka-noha)
- vriedky v ústach, závažná hnačka alebo vracanie alebo nevoľnosť (veľmi časté)

- infekcie (časté) vrátane pľúcnych infekcií (pneumónia) alebo infekcií, ktoré môžu ovplyvniť vaše videnie
- dýchavičnosť (časté)
- silná bolesť žalúdka (časté)
- závažná slabosť (časté)
- závažná alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla; ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním; svrbivá vyrážka (žihľavka) (menej časté)
- zastavenie srdca (srdce prestane biť); zlyhanie srdca, pri ktorom srdce neprečerpáva dostatok krvi do zvyšku tela, čo vedie k dýchavičnosti a môže viesť k opuchu nôh (menej časté)
- krvná zrazenina, ktorá prejde do pľúc, spôsobuje bolesť na hrudi a dýchavičnosť (menej časté)
- opuch, teplo alebo citlivosť v mäkkých tkanivách nohy, niekedy s bolesťou, ktorá sa zhoršuje, keď stojíte alebo chodíte (zriedkavé)
- závažná alebo život ohrozujúca vyrážka s pľuzgiermi a odlupovaním kože, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na väčšine tela (toxická epidermálna nekrolýza) (zriedkavé)
-

Ďalšie vedľajšie účinky

V období medzi infúziami sa môže vyskytnúť nasledovné:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pokles počtu bielych krviniek, čo môže zvýšiť možnosť vzniku infekcií. V zriedkavých prípadoch môže nízky počet bielych krviniek viesť k závažnej infekcii. Anémia (pokles počtu červených krviniek) môže spôsobiť únavu a pokles počtu krvných doštičiek v krvi môže zvýšiť riziko krvácania. Z dôvodu možnosti zmien vo vašej krvi vám budú pravidelne robiť vyšetrenia krvi.
- znížená chuť do jedla;
- zápcha;
- kožné vyrážky vrátane sčervenania kože, alergickej kožnej vyrážky, červenej alebo vyvýšenej vyrážky na koži
- vypadávanie vlasov
- bolesť vrátane bolesti svalov a hrudného svalu, kĺbov, ramena alebo nôh
- pocit silnej únavy
-

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcie, vrátane závažnej infekcie po celom tele (sepsa), pľúcne infekcie, infekcie vírusom Herpes zoster (pásový opar), typ bakteriálnej infekcie (infekcia komplexom Mycobacterium avium), infekcia močových ciest, plesňové infekcie (vrátane áft v ústach), infekcia vlasových korienkov, infikované alebo podráždené hrdlo, infikovaný nos, dutiny alebo hrdlo (prechladnutie)
- nízky počet istého druhu bielych krviniek (neutrofilov) s horúčkou
- závažná strata hmotnosti a strata svalovej hmoty, nedostatok vody v tele (dehydratácia), nízka hladina draslíka, sodíka alebo vápnika v krvi
- pocit zmätenosti, pocit úzkosti, depresia, ťažkosti so spánkom
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť trpnutie, znecitlivenie, bolesť alebo stratu schopnosti pociťovať bolesť, bolesť nervov, nezvyčajný pocit na koži (ako je trpnutie alebo mravčenie), znížená citlivosť, najmä na koži
- zmena vnímania chuti, bolesť hlavy, pocit silnej ospalosti s nízkou energiou, závrat;
- zápal spojiviek (konjunktivitída)
- rýchly tlkot srdca
- vysoký alebo nízky krvný tlak, sčervenanie
- dýchavičnosť, ktorá môže byť vyvolaná fyzickou aktivitou, krvácanie z nosa, kašeľ
- zápal žalúdočnej sliznice alebo pažeráka, vredy v ústach, poruchy trávenia, ťažkosti s prehĺtaním, bolesť v ústach, sucho v ústach
- kožné problémy vrátane šupinatej alebo suchej kože, sčervenania kože, pľuzgierov alebo vredov na koži, svrbenia, tmavých škvŕn na koži

- nadmerné potenie
- svalové kŕče alebo bolesti
- bolesť vrátane bolesti svalov, kostí alebo chrbta
- bolesť pri močení
- alergická reakcia na infúziu lieku, ochorenie podobné chrípke, zimnica, zapálená výstelka dutín a kanálikov v tele, ako je nos, ústa alebo priedušnica, pocit slabosti, celkový pocit nevoľnosti, opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele, opuchnuté ruky, členky alebo chodidlá
- úbytok telesnej hmotnosti

Ak sa Caelyx pegylated liposomal používa samostatne, niektoré z týchto účinkov majú menšiu pravdepodobnosť výskytu a niektoré sa nevyskytnú vôbec.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcie vírusom Herpes simplex (opar alebo genitálny herpes), plesňová infekcia
- nízky počet všetkých typov krviniek, zvýšený počet krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi)
- alergická reakcia
- vysoká hladina draslíka v krvi, nízka hladina horčíka v krvi
- poškodenie nervov postihujúce viac ako jednu oblasť tela
- kŕče (záchvaty), mdloby
- nepríjemný alebo bolestivý pocit, najmä na dotyk, pocit ospalosti
- rozmazané videnie, slzenie očí
- tlkot srdca je rýchly alebo nerovnomerný (palpitácie), ochorenie srdcového svalu, poškodenie srdca
- poškodenie tkaniva (nekróza) v mieste podania injekcie, zápal žíl, ktorý spôsobuje opuch a bolesť, závrat pri posadení sa alebo vstávaní
- nepríjemný pocit na hrudi
- plynatosť, zápal ďasien (gingivitída)
- kožné problémy alebo vyrážky vrátane šupinatej alebo odlupujúcej sa kože, alergická kožná vyrážka, vred alebo žihľavka na koži, zmena farby pokožky, zmena prirodzenej farby (pigmentu) pokožky, malé červené alebo fialové škvrny spôsobené podkožným krvácaním, problémy s nechty, akné
- svalová slabosť
- bolesť prsníkov
- podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie
- opuchnutá tvár, vysoká telesná teplota
- príznaky (ako zápal, začervenanie alebo bolesť) sa vracajú do časti tela, ktorá bola predtým liečená ožarovaním alebo bola predtým poškodená injekciou chemoterapie do žily

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- infekcia, ktorá sa vyskytuje u ľudí so slabým imunitným systémom
- nízky počet krviniek v kostnej dreni
- zápal sietnice, ktorý môže spôsobiť zmeny videnia alebo slepotu
- abnormálny srdcový rytmus, abnormálny záznam o činnosti srdca na EKG (elektrokardiogram), môže byť sprevádzaný pomalým tepom srdca, problém so srdcom, ktorý ovplyvňuje tep a rytmus srdca, modrá farba pokožky a slizníc spôsobená nízkym obsahom kyslíka v krvi
- rozšírenie krvných ciev
- pocit zovretia v hrdle
- bolesť a opuch jazyka, vred na pere
- kožná vyrážka s plúzgiermi naplnenými tekutinou
- vaginálna infekcia, sčervenanie mieška (skróta)
- problémy s výstelkou dutín a kanálikov v tele, ako je nos, ústa alebo priedušnica
- abnormálne výsledky pečeneových krvných testov, zvýšená hladina „kreatinínu“ v krvi

Neznáme (z dostupných údajov)

- rakovina krvi, ktorá sa rýchlo rozvíja a postihuje krvinky (akútna myeloidná leukémia), ochorenie kostnej drene ovplyvňujúce krvinky (myelodysplastický syndróm), rakovina úst alebo pier
- kašeľ a dýchavičnosť (môžu byť sprevádzané horúčkou), ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou (intersticiálne pľúcne ochorenie)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Stratégie prevencie a liečby syndrómu ruka-noha zahŕňajú:

- keď je to možné (napr. počas sledovania televízie, čítania alebo počúvania rádia), namáčanie rúk a/alebo nôh v nádobách so studenou vodou;
- mať ruky a nohy odokryté (žiadne rukavice, ponožky, atď.);
- zdržovanie sa na chladných miestach;
- v teplom počasí kúpanie v studenej vode;
- vyhýbanie sa prudkému cvičeniu, ktoré môže spôsobiť poranenie nôh (napr. beh);
- vyhýbanie sa styku kože s veľmi horúcou vodou (napr. vírivky s horúcou vodou, sauna);
- vyhýbanie sa tesnej obuvi alebo topánkam s vysokými podpätkami.

Pyridoxín (vitamín B6):

- vitamín B6 je dostupný bez predpisu.
- užívajte 50 – 150 mg denne, začnite pri prvých známkach sčervenania alebo štipania.

5. Ako uchovávať Caelyx pegylated liposomal

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Po zriedení:

Bolo preukázané, že liek má počas používania chemickú a fyzikálnu stabilitu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania a za podmienky tohto uchovávania pred použitím lieku zodpovedá používateľ. Táto doba nemá prekročiť 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C. Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke a škatuli.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete známky vyzrážania alebo akékoľvek iné tuhé častice v ňom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Caelyx pegylated liposomal obsahuje

- Liečivo je doxorubicíniumchlorid. Jeden ml Caelyxu pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicíniumchloridu v pegylovanej lipozomálnej formulácii.
- Ďalšie zložky sú α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3) fosfooxy] etylkarbamoyl)- ω -metoxypoly(oxyetylén)-40, sodná soľ (MPEG-DSPE); úplne hydrogenovaný sójový lecitín

(HSPC), cholesterol, síran amónny, sacharóza, histidín, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH). Pozri časť 2.

Caelyx pegylated liposomal infúzny koncentrát: injekčné liekovky, ktoré poskytujú 10 ml (20 mg) alebo 25 ml (50 mg).

Ako vyzerá Caelyx pegylated liposomal a obsah balenia

Caelyx pegylated liposomal je sterilný, priesvitný a červený. Caelyx pegylated liposomal je dostupný v balení s jednou sklenenou injekčnou liekovkou alebo ako balenie, ktoré obsahuje desať sklenených injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.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 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

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)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v novembri 2025.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov (pozri časť 3):

Pri manipulácii s disperziou Caelyxu pegylated liposomal sa musí postupovať obozretne. Vyžaduje sa použitie rukavíc. Ak príde Caelyx pegylated liposomal do styku s kožou alebo sliznicou, ihneď dôkladne umyte zasiahnuté miesto mydlom a vodou. S Caelyxom pegylated liposomal sa má manipulovať a likvidovať ho spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné protirakovinové lieky.

Určite dávku Caelyxu pegylated liposomal, ktorá sa má podať (na základe odporúčanej dávky a povrchu tela pacienta). Naberte príslušné množstvo Caelyxu pegylated liposomal do sterilnej injekčnej striekačky. Musí byť prísne dodržaný aseptický postup, nakoľko Caelyx pegylated liposomal neobsahuje žiadnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Príslušná dávka Caelyxu pegylated liposomal sa musí pred podaním zriediť 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy. Dávky Caelyxu pegylated liposomal < 90 mg zriedíte v 250 ml a dávky ≥ 90 mg zriedíte v 500 ml.

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku reakcií spojených s infúziou, úvodná dávka sa podáva rýchlosťou nie väčšou ako 1 mg/min. Ak sa nepozoruje reakcia spojená s infúziou, nasledujúce infúzie Caelyxu pegylated liposomal sa môžu podať počas 60 minút.

V programe štúdií s karcinómom prsníka bolo povolené nasledovne modifikovať infúziu u pacientov, u ktorých sa objavovala reakcia spojená s infúziou: 5 % celkovej dávky sa pomaly podá počas prvých 15 minút. Ak sa to toleruje bez reakcie, rýchlosť podávania sa môže počas nasledujúcich 15 minút zdvojnásobiť. Ak sa to toleruje, infúzia sa môže dokončiť počas nasledujúcej hodiny, takže celkový čas podávania infúzie je 90 minút.

Ak sa u pacienta objavia skoré príznaky alebo znaky reakcie spojenej s infúziou, okamžite zastavte infúziu, podajte vhodnú premedikáciu (antihistaminikum a/alebo krátkodobo účinkujúci kortikosteroid) a znova začnite podávať menšou rýchlosťou.

Riedenie akýmkoľvek iným roztokom ako 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy alebo prítomnosť akéhokoľvek bakteriostatického činidla, ako napr. benzylalkoholu, môže spôsobiť vyžrážanie Caelyxu pegylated liposomal.

Odporúča sa, aby bol prívod infúzie s Caelyxom pegylated liposomal napojený na intravenóznú infúziu 5 % (50 mg/ml) glukózy cez bočný port infúznej súpravy. Infúzia sa môže podať do periférnej žily. Nepoužívajte s prietokovými filtrami.