

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát na infúziu disperziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráta na infúziu disperziu obsahuje 2 mg doxorubicínium-chloridu v pegylovanej lipozomálnej formulácii.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrát na infúziu disperziu, lipozomálna formulácia je doxorubicínium-chlorid zapuzdrený v lipozómoch s povrchovo naviazaným metoxypolyetylén glykolom (MPEG). Tento proces je známy ako pegylácia a chráni lipozómy pred ich detekciou mononukleárnym fagocytovým systémom (*Mononuclear Phagocyte System*, MPS), čo predlžuje čas cirkulácie v krvi.

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml koncentráta na infúziu disperziu obsahuje 9,6 mg úplne hydrogenovaného sójového fosfatidylcholínu (zo sójových bôbov) (pozri časť 4.3).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúziu disperziu (sterilný koncentrát)

Priesvitná, červená suspenzia s pH 6,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Celdoxome pegylated liposomal je indikovaný u dospelých:

- 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 ochorením AIDS u pacientov s nízkym počtom CD4 (< 200 CD4 lymfocytov/mm³) a extenzívnym mukokutánnym alebo viscerálnym ochorením.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Celdoxome pegylated liposomal má jedinečné farmakokinetické vlastnosti a nesmie sa pri liečbe

zamietať za iné formulácie doxorubicínium-chloridu.

Dávkovanie

Karcinóm prsníka/ovariálny karcinóm

Celdoxome pegylated liposomal sa má podávať intravenózne v dávke 50 mg/m² raz každé 4 týždne tak dlho, kým nedôjde k progresii ochorenia a kým pacient liečbu naďalej znáša.

Mnohopočetný myelóm

Celdoxome pegylated liposomal sa má podávať v dávke 30 mg/m² na 4. deň 3-týždňového liečebného režimu bortezomibu ako 1-hodinová infúzia podávaná okamžite po infúzii bortezomibu. Režim bortezomibu pozostáva z 1,3 mg/m² v 1., 4., 8. a 11. deň každé 3 týždne. Dávka sa má opakovať, kým 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 podávať v minimálnom odstupe 72 hodín.

KS súvisiaci s ochorením AIDS

Celdoxome pegylated liposomal sa má podávať intravenózne v dávke 20 mg/m² každý druhý až tretí týždeň. Intervaly by nemali byť kratšie ako 10 dní, pretože inak nemožno vylúčiť akumuláciu lieku a zvýšenú toxicitu. Aby sa dosiahla terapeutická odpoveď, odporúča sa pacientov liečiť dva až tri mesiace. V liečbe sa má pokračovať podľa potreby na udržanie terapeutической odpovede.

Pre všetkých pacientov

Ak sa u pacienta objavia skoré príznaky alebo prejavy reakcie spojené s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8), infúzia sa musí okamžite zastaviť, má sa podať vhodná premedikácia (antihistaminikum a/alebo krátkodobo účinkujúci kortikosteroid) a liečba sa má znova začať s nižšou rýchlosťou.

Pokyny na úpravu dávky Celdoxome pegylated liposomal

Na zvládnutie nežiaducich reakcií ako sú palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE), stomatitída alebo hematologická toxicita, sa môže dávka znížiť alebo podať neskôr. Pokyny na úpravu dávky lieku Celdoxome pegylated liposomal v dôsledku týchto nežiaducich reakcií sú poskytnuté v tabuľkách nižšie. Stupne toxicity uvedené v týchto tabuľkách sa zakladajú 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 rozvrh úprav dávky, ktorý sa používal v klinických skúšaniach pri liečbe karcinómu prsníka alebo ovariálneho karcinómu (úprava odporúčaného 4-týždňového liečebného cyklu): ak sa tieto toxicity vyskytnú u pacientov s KS súvisiacim s ochorením AIDS, odporúčaný 2 až 3-týždňový cyklus liečby sa môže upraviť obdobným spôsobom.

Tabuľka pre hematologickú toxicitu (tabuľka 3) uvádza rozvrh úpravy dávky, ktorý sa používal v klinických skúšaniach len pri liečbe pacientov s karcinómom prsníka alebo ovariálnym karcinómom. Úprava dávky u pacientov s AIDS-KS je uvedená za tabuľkou 4.

Tabuľka 1. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

	Týždeň po predchádzajúcej dávke lieku Celdoxome pegylated liposomal		
Stupeň toxicity pri aktuálnom hodnotení	4. týždeň	5. týždeň	6. týždeň
1. stupeň (mierny erytém, opuch alebo deskvamácia nezasahujúce do denných aktivít)	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita 3. alebo 4. stupňa, v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita 3. alebo 4. stupňa, v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %, vráťte sa k 4-týždňovému intervalu podávania
2. stupeň (erytém, deskvamácia alebo opuch ovplyvňujúce ale neznemožňujúce normálne fyzické aktivity, malé pľuzgieriky alebo vriedky s priemerom menej ako 2 cm)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %, vráťte sa k 4-týždňovému intervalu podávania
3. stupeň (pľuzgiere, vredy alebo opuch postihujúce chôdzu alebo normálne denné aktivity, pacient nemôže nosiť bežný odev)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Liečbu pacienta ukončíte
4. stupeň (difúzny alebo lokálny proces spôsobujúci infekčné komplikácie alebo pripútanie na lôžko alebo hospitalizáciu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Liečbu pacienta ukončíte

Tabuľka 2. Stomatitída

	Týždeň po predchádzajúcej dávke lieku Celdoxome pegylated liposomal		
Stupeň toxicity pri aktuálnom hodnotení	4. týždeň	5. týždeň	6. týždeň
1. stupeň (nebolestivé vredy, erytém alebo mierna bolestivosť)	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída 3. alebo 4. stupňa, v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída 3. alebo 4. stupňa, v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %, vráťte sa k 4-týždňovému intervalu podávania alebo podľa zhodnotenia lekárom u pacienta liečbu ukončíte

2. stupeň (bolestivý erytém, opuch alebo vredy, ale pacient môže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %, vráťte sa k 4-týždňovému intervalu podávania alebo podľa zhodnotenia lekárom u pacienta liečbu ukončite
3. stupeň (bolestivý erytém, opuch alebo vredy, ale pacient nemôže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončite
4. stupeň (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) - liečba pacientov s karcinómom prsníka alebo ovariálnym karcinómom

STUPEŇ	ANC	TROMBOCYTY	ÚPRAVA
1. stupeň	1 500 - 1 900	75 000 – 150 000	Pokračujte v liečbe bez zníženia dávky.
2. stupeň	1 000 - < 1 500	50 000 - < 75 000	Počkajte, kým nebudú hodnoty ANC \geq 1 500 a hodnoty trombocytov \geq 75 000, znovu podajte dávku bez jej zníženia.
3. stupeň	500 - < 1 000	25 000 - < 50 000	Počkajte, kým nebudú hodnoty ANC \geq 1 500 a hodnoty trombocytov \geq 75 000, znovu podajte dávku bez jej zníženia.
4. stupeň	< 500	< 25 000	Počkajte, kým nebudú hodnoty ANC \geq 1 500 a hodnoty trombocytov \geq 75 000, znížte dávku o 25 % alebo pokračujte celou dávkou s podporou rastových faktorov.

Pre pacientov s mnohopočetným myelómom liečených liekom Celdoxome pegylated liposomal v kombinácii s bortezomibom, u ktorých sa vyskytne PPE alebo stomatitída, sa má dávka lieku Celdoxome pegylated liposomal upraviť tak, ako je opísané vyššie v tabuľkách 1 a 2. Tabuľka 4 nižšie uvádza rozvrh iných úprav dávky v klinickom skúšaní pri liečbe pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali kombinovanú liečbu liekom Celdoxome pegylated liposomal a bortezomibom. Podrobnejšie informácie o dávkovaní bortezomibu a úpravách dávky, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre bortezomib.

Tabuľka 4. Úpravy dávky pri kombinovanej liečbe liekom Celdoxome pegylated liposomal a bortezomibom - pacienti s mnohopočetným myelómom

Stav pacienta	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Horúčka \geq 38°C a ANC < 1 000/mm ³	Nepodávajte tento cyklus pred 4. dňom, pri podaní 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 < 25 000/mm ³ Hemoglobín < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Nepodávajte tento cyklus pred 4. dňom, pri podaní po 4. dni znížte nasledujúcu dávku o 25 % v nasledujúcich cykloch, ak sa dávka bortezomibu znížila z dôvodu hematologickej toxicity.*	Nepodávajte. Ak sa v cykle nepodali 2 alebo viac dávok, znížte dávku o 25 % v nasledovných cykloch.
3. alebo 4. stupeň nehematologickej toxicity súvisiacej s liekom	Nepodávajte až do zotavenia na < 2. stupeň a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.	Nepodávajte až do zotavenia na < 2. stupeň a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.
Neuropatická bolesť alebo periférna neuropatia	Žiadne úpravy dávky.	Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre bortezomib.

* viac informácií o dávkovaní a úprave dávky bortezomibu, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre bortezomib

U pacientov s AIDS-KS liečených liekom Celdoxome pegylated liposomal môže hematologická toxicita vyžadovať zníženie dávky alebo pozastavenie alebo oddialenie liečby. Liečba liposomálnym doxorubicínom sa má u pacientov dočasne pozastaviť, keď je hodnota ANC < 1 000/mm³ a/alebo počet trombocytov < 50 000/mm³. Keď je v nasledujúcich cykloch hodnota ANC < 1 000/mm³, môže sa podávať G-CSF (alebo GM-CSF) ako sprievodná liečba na podporu krvného obrazu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti liposomálneho doxorubicínu hodnotené u malého počtu pacientov so zvýšenými hladinami celkového bilirubínu sa nelíšili od farmakokinetických vlastností u pacientov s normálnou hladinou celkového bilirubínu. Pokiaľ sa však nezískajú ďalšie skúsenosti, má sa u pacientov s poruchou funkcie pečene dávka lieku Celdoxome pegylated liposomal znížiť na základe skúseností z programov klinických skúšaní s karcinómom prsníka a ovariálnym karcinómom nasledovne: na začiatku liečby, ak je hladina bilirubínu medzi 1,2-3,0 mg/dl, sa prvá dávka zníži o 25 %. Ak je hladina bilirubínu > 3,0 mg/dl, prvá dávka sa zníži o 50 %. Ak pacient znáša prvú dávku bez zvýšenia sérového bilirubínu alebo pečenej enzýmov, dávka pre 2. cyklus sa môže zvýšiť na hodnotu nasledujúcej vyššej dávky, t.j. ak bola prvá dávka znížená o 25 %, môže sa zvýšiť pre 2. cyklus na plnú dávku, ak bola prvá dávka znížená o 50 %, môže sa zvýšiť pre 2. cyklus na 75 % plnej dávky. V nasledujúcich cykloch sa môže dávka zvýšiť na plnú dávku, ak ju pacient znáša. Celdoxome pegylated liposomal sa môže podávať pacientom s metastázami pečene so súčasným zvýšením bilirubínu a pečenej enzýmov až do 4-násobku hornej hranice normálneho rozsahu. Pred podaním lieku Celdoxome pegylated liposomal sa musí vyhodnotiť funkcia pečene pomocou bežných laboratórnych testov ako sú ALT/AST, alkalická fosfatáza a bilirubín.

Porucha funkcie obličiek

Keďže doxorubicín sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa žľou, úprava dávky nie je potrebná. Populačné farmakokinetické údaje (v rozsahu testovaného klírensu kreatinínu 30-156 ml/min) ukazujú, že klírens liposomálneho doxorubicínu nie je ovplyvnený funkciou obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje.

Pacienti s KS súvisiacim s ochorením AIDS po splenektómii

Keďže nie sú skúsenosti s použitím lieku Celdoxone pegylated liposomal u pacientov po splenektómii, liečba liekom Celdoxome pegylated liposomal sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené. Celdoxome pegylated liposomal sa neodporúča používať u detí do 18 rokov.

Starší pacienti

Populačná analýza ukázala, že v testovanom rozsahu (21-75 rokov) vek významne nemení farmakokinetické vlastnosti Celdoxome pegylated liposomal.

Spôsob podávania

Celdoxome pegylated liposomal sa musí podávať ako intravenózna infúzia. Ďalšie pokyny pre prípravu a špeciálne opatrenia pri manipulácii s liekom nájdete v časti 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal sa nesmie podávať ako bolusová injekcia ani ako nezriedená disperzia. Odporúča sa, aby bola infúzia linka lieku Celdoxome pegylated liposomal pripojená cez bočný port na intravenóznou infúziu 5 % (50 mg/ml) glukózy, aby sa dosiahlo ďalšie zriedenie a minimalizovalo sa tak riziko vzniku trombózy a extravazácie. Infúzia sa môže podať do periférnej žily. Nesmú sa používať prietokové filtre. Celdoxome pegylated liposomal sa nesmie podávať intramuskulárne ani subkutánne (pozri časť 6.6).

Pre dávky < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal sa musí zriediť v 250 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztoku glukózy.

Pre dávky ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal sa musí zriediť v 500 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztoku glukózy.

Karcinóm prsníka/ovariálny karcinóm/mnohopočetný myelóm

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku reakcií spojených s infúziou, začiatková dávka sa musí podávať rýchlosťou nie vyššou ako 1 mg/min. Ak sa nepozoruje reakcia spojená s infúziou, nasledujúce infúzie lieku Celdoxome pegylated liposomal sa môžu podávať počas 60 minút.

U 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 to pacient znáša bez reakcie, rýchlosť infúzie sa môže počas nasledujúcich 15 minút zdvojnásobiť. Ak to pacient znáša, infúzia sa môže dokončiť počas nasledujúcej hodiny, takže celkový čas podávania infúzie je 90 minút.

KS súvisiaci s ochorením AIDS

Dávka lieku Celdoxome pegylated liposomal sa musí zriediť 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.

Celdoxome pegylated liposomal sa nesmie použiť na liečbu AIDS-KS, ktorý môže byť účinne liečený lokálnou liečbou alebo systémovo podávaným alfa-interferónom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vzhľadom na rozdiely vo farmakokinetických profiloch a v rozvrhoch dávkovania sa Celdoxome pegylated liposomal nemá pri liečbe zamieňať za iné formulácie doxorubicínium-chloridu.

Kardiotoxicita

Odporúča sa, aby všetci pacienti, ktorí dostávajú lipozomálny doxorubicín, pravidelne a často absolvovali vyšetrenie EKG. Prechodné zmeny EKG ako sú sploštenie T-vlny, depresia S-T segmentu a benígne arytmie sa nepovažujú za indikáciu na povinné dočasné prerušenie liečby liposomálnym doxorubicínom. Zníženie QRS komplexu sa však považuje za indikátor srdcovej toxicity. Ak k takejto

zmene dôjde, musí sa zväziť uskutočnenie najpresnejšieho testu na poškodenie myokardu antracyklínom, t.j. endomyokardiálnej biopsie.

Špecifickejšími metódami na vyhodnotenie a sledovanie kardiálnych funkcií ako EKG je meranie ejekčnej frakcie ľavej komory (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) echokardiografickým vyšetrením alebo prednostne rádionuklidovou angiografiou (*Multigated Angiography*, MUGA). Tieto vyšetrenia sa musia vykonať rutinne pred začatím liečby lipozomálnym doxorubicínom a pravidelne počas liečby opakovať. Vyhodnotenie funkcie ľavej komory sa považuje za povinné pred podaním každej ďalšej dávky lipozomálneho doxorubicínu, ktorá presiahne celoživotnú kumulatívnu dávku antracyklínov 450 mg/m².

Vyššie uvedené testy a metódy na vyhodnocovanie sledovania srdcového výkonu počas antracyklínovej liečby sa majú aplikovať v nasledovnom poradí: sledovanie EKG, meranie LVEF, endomyokardiálna biopsia. Ak výsledok niektorého testu naznačuje možné poškodenie srdca spojené s liečbou lipozomálnym doxorubicínom, musí sa starostlivo zväziť prínos pokračovania liečby oproti riziku poškodenia myokardu.

Pacientom, ktorí majú kardiálne ochorenie vyžadujúce liečbu, by sa mal lipozomálny doxorubicín podávať len vtedy, ak jeho prínos preváži riziko pre pacienta.

U pacientov so zhoršenou funkciou srdca, ktorí dostávajú lipozomálny doxorubicín, sa má postupovať opatrne.

Vždy, keď existuje podozrenie na kardiomyopatiu, t.j. keď LVEF podstatne klesla oproti hodnote pred liečbou a/alebo ak má LVEF hodnotu nižšiu, ako je prognosticky významná hodnota (napr. < 45 %), má sa zväziť vykonanie endomyokardiálnej biopsie a musí sa starostlivo 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 môže sa vyskytnúť aj niekoľko týždňov po ukončení liečby.

U pacientov, ktorí už dostali iné antracyklíny sa musí postupovať opatrne. Celková dávka doxorubicínium-chloridu musí zohľadňovať aj akúkoľvek predchádzajúcu (alebo súbežnú) liečbu kardiotoxickými látkami, ako sú iné antracyklíny/antrachinóny alebo napr. 5-fluóruracil. Kardiotoxicita 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 cyklofosfamidovú liečbu.

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

Myelosupresia

Mnohí pacienti liečení lipozomálnym doxorubicínom majú už pred liečbou myelosupresiu spôsobenú faktormi ako je ich už existujúce HIV ochorenie alebo početné súbežne alebo predtým podávané lieky alebo nádory postihujúce kostnú dreň. V pivotnom skúšaní bola myelosupresia u pacientiek s ovariálnym karcinómom liečených dávkou 50 mg/m² všeobecne mierna až stredne ťažká, reverzibilná a nebola spojená s epizódami neutropenických infekcií ani so sepsou. Okrem toho v kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa porovnával lipozomálny doxorubicín s topotekanom, bola frekvencia výskytu sepsy súvisiacej s liečbou podstatne nižšia u pacientiek s ovariálnym karcinómom liečených lipozomálnym doxorubicínom v porovnaní so skupinou liečenou topotekanom. Podobne nízka frekvencia výskytu myelosupresie sa pozorovala aj v klinickom skúšaní u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktorí dostávali lipozomálny doxorubicín v prvej línii. V protiklade so skúsenosťou u pacientov s karcinómom prsníka alebo ovariálnym karcinómom, u pacientov s AIDS-KS sa zdá byť myelosupresia nežiaducou príhodou, ktorá limituje dávku (pozri časť 4.8). Z dôvodu možnej supresie kostnej drene sa počas liečby lipozomálnym

doxorubicínom musia pravidelne a často vykonávať krvné obrazy, prinajmenšom vždy pred podaním každej dávky lipozomálneho doxorubicínu.

Pretrvávajúca ťažká myelosupresia môže viesť k superinfekcii alebo hemorágii.

V kontrolovaných klinických skúšaníach u pacientov s AIDS-KS, v ktorých sa porovnával lipozomálny doxorubicín s liečbou bleomycínom/vinkristínom, boli oportúnne infekcie zjavne častejšie pri liečbe lipozomálnym doxorubicínom. Pacienti a lekári si musia uvedomovať túto vyššiu frekvenciu výskytu 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 majú byť všetci pacienti liečení doxorubicínom 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 lipozomálnemu doxorubicínu alebo u pacientov dostávajúcich kumulatívne dávky lipozomálneho doxorubicínu vyššie ako 720 mg/m². Prípady sekundárneho nádoru ústnej dutiny boli diagnostikované počas liečby lipozomálnym doxorubicínom, ako aj do 6 rokov po poslednej dávke. U pacientov sa má v pravidelných intervaloch vyšetřovať prítomnosť orálnych ulcerácií alebo akéhokoľvek orálneho diskomfortu, ktorý môže indikovať sekundárny nádor ústnej dutiny.

Reakcie spojené s infúziou

V priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie lieku Celdoxome pegylated liposomal sa môžu vyskytnúť závažné a niekedy život ohrozujúce reakcie spojené s infúziou, ktoré sú charakterizované reakciami podobnými alergickým alebo anafylaktoidným reakciám s príznakmi zahŕňajúcimi astmu, návaly horúčavy, urtikariálnu kožnú vyrážku, bolesť na hrudníku, horúčku, hypertenziu, tachykardiu, pruritus, potenie, dýchavičnosť, opuch tváre, zimnica, bolesť chrbta, zvieranie na hrudníku a v hrdle a/alebo hypotenziu. Veľmi zriedkavo sa v spojení s infúznymi reakciami pozorovali aj krčce. Dočasné zastavenie infúzie zvyčajne vedie k vymiznutiu týchto príznakov bez ďalšej liečby. Napriek tomu musia byť dostupné na bezodkladné použitie lieky na liečbu týchto príznakov (napr. antihistaminiká, kortikosteroidy, adrenalin a antikonvulzíva), ako aj zariadenie pre urgentné situácie. U väčšiny pacientov možno po vymiznutí všetkých príznakov pokračovať v liečbe bez toho, aby sa príznaky vrátili. Reakcie spojené s infúziou sa po prvom liečebnom cykle objavujú znovu zriedkavo. Aby sa minimalizovalo riziko reakcií spojených s infúziou, začiatková 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 vyrážkami. U pacientov, u ktorých sa táto príhoda vyskytne, sa vo všeobecnosti pozoruje po dvoch alebo troch cykloch liečby. Zlepšenie sa zvyčajne dostaví za 1-2 týždne a v niektorých prípadoch dochádza k úplnému ústupu až o 4 týždne alebo neskôr. Na profylaxiu a liečbu PPE sa používali pyridoxín v dávke 50-150 mg na deň a kortikosteroidy, avšak tieto liečby neboli vyhodnotené v klinických skúšaníach III. fázy. Ďalšie stratégie na prevenciu a liečbu PPE zahŕňajú udržiavanie rúk a nôh v chlade vystavením ich studenej vode (namáčanie, kúpele alebo plávanie), vyhýbanie sa prílišnému teplu/horúcej vode, ako aj udržiavanie rúk a nôh nezakryté (žiadne ponožky, rukavice alebo tesné topánky). PPE sa javí byť primárne závislá od rozvrhu dávky a môže sa znížiť predĺžením intervalu podávania dávky o 1-2 týždne (pozri časť 4.2). U niektorých pacientov však môže byť táto reakcia závažná a oslabujúca a môže byť potrebné 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 Celdoxome pegylated liposomal sa má prerušiť a pacient sa má okamžite vyšetriť. V prípade potvrdenia ILD sa má podávanie Celdoxome pegylated liposomal ukončiť a má sa začať príslušná liečba pacienta.

Extravazácia

Aj keď lokálna nekróza v dôsledku extravazácie bola hlásená veľmi zriedkavo, Celdoxome pegylated liposomal sa považuje za dráždivú látku. Štúdie na zvieratách ukazujú, že podávanie doxorubicínium-chloridu v lipozomálnej formulácii znižuje potenciál extravazálneho poškodenia. Ak sa objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky extravazácie (napr. štípanie, erytém), infúzia sa musí ihneď ukončiť a v podávaní sa pokračuje do inej žily. Priloženie ľadu na miesto extravazácie asi 30 minút môže pomôcť zmierniť lokálnu reakciu. Celdoxome pegylated liposomal sa nesmie podávať intramuskulárne ani subkutánne.

Diabetickí pacienti

Treba mať na pamäti, že každá injekčná liekovka Celdoxome pegylated liposomal obsahuje sacharózu a dávka sa podáva v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy.

Ohľadne častých nežiaducich príhod, ktoré si vyžadujú úpravu alebo prerušenie liečby pozri časť 4.8.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s lipozomálnym doxorubicínom, hoci u pacientiek s gynekologickými malignitami boli vykonané kombinované skúšania II. fázy s konvenčnými chemoterapeutikami. Pri súbežnom používaní liekov, o ktorých je známe, že interagujú so štandardným doxorubicínum-chloridom sa musí postupovať opatrne. Celdoxome pegylated liposomal, tak ako iné lieky s doxorubicínum-chloridom, môže zosilniť toxicitu iných protinádorových terapií. Počas klinických skúšaní u pacientov so solídnymi tumormi (zahŕňajúcimi aj karcinóm prsníka a ovariálny karcinóm), ktorí súbežne dostávali cyklofosfamid alebo taxány, neboli zaznamenané žiadne ďalšie toxicity. U pacientov s ochorením AIDS bola pri štandardnom doxorubicínum-chloride hlásená exacerbácia cyklofosfamidom vyvolanej hemoragickej cystitídy a zosilnenie hepatotoxicity 6-merkaptopurínu. Pri súbežnom podávaní akéhokoľvek iného cytotoxického liečiva, obzvlášť myelotoxických liečiv, je potrebné postupovať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby v čase, keď sú liečené alebo keď sú ich partneri liečení liekom Celdoxome pegylated liposomal a počas šiestich mesiacov po ukončení liečby liekom Celdoxome pegylated liposomal zabránili gravidite (pozri časť 5.3).

Gravidita

Pre doxorubicínum-chlorid sa predpokladá, že spôsobuje závažné vrodené defekty, keď je podávaný počas gravidity. Preto má byť Celdoxome pegylated liposomal používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa doxorubicínium-chlorid vylučuje do ľudského mlieka. Keďže množstvo liekov, vrátane antracyklínov, sa vylučuje do ľudského mlieka a vzhľadom na možné závažné nežiaduce reakcie u dojčiat musia matky pred začatím liečby doxorubicínium-chloridom dojčenie prerušiť. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotníci odborníci neodporúčajú matkám infikovaným HIV dojiť svoje deti za žiadnych okolností.

Fertilita

Účinok doxorubicínium-chloridu na fertilitu u ľudí sa nevyhodnocoval (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Doxorubicínium-chlorid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V doteraz vykonaných klinických skúškaniach však boli s podávaním doxorubicínium-chloridu zriedkavo (< 5 %) spájané závraty a ospalosť. Pacienti, ktorí trpia týmito účinkami, sa musia vyhybať vedeniu vozidiel a obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Závažné nežiaduce reakcie (nežiaduce reakcie 3./4. stupňa vyskytujúce sa u $\geq 2\%$ pacientov) boli neutropénia, PPE, leukopénia, lymfopénia, anémia, trombocytopénia, stomatitída, únava, hnačka, vracanie, nevoľnosť, pyrexia, dyspnoe a pneumónia. Menej často hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, bolesť brucha, cytomegalovírusovú infekciu vrátane cytomegalovírusovej chorioretinitídy, asténiu, zástavu srdca, zlyhanie srdca, 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 liekové reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich Celdoxome pegylated liposomal, u 4 231 pacientov na liečbu karcinómu prsníka, ovariálneho karcinómu, mnohopočetného myelómu a KS súvisiaceho s ochorením AIDS. Zahnuté sú aj nežiaduce reakcie pozorované po uvedení lieku na trh, ktoré sú označené písmenom „^{b,c}“. 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 každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených liekom Celdoxome pegylated liposomal

Trieda orgánových systémov	Frekvencia všetkých stupňov	Nežiaduca lieková reakcia
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
		Mykotická infekcia
	Zriedkavé	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
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Akútna myeloidná leukémia ^b
		Myelodysplastický syndróm ^b
		Nádor ústnej dutiny ^b
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Leukopénia
		Neutropénia
		Lymfopénia
		Anémia (vrátane hypochrómnej)
	Časté	Trombocytopénia
		Febrilná neutropénia
	Menej časté	Pancytopénia
		Trombocytóza
	Zriedkavé	Zlyhanie kostnej drene
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivosť
		Anafylaktická reakcia
	Zriedkavé	Anafylaktoidná reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
	Časté	Kachexia
		Dehydratácia
		Hypokaliémia
		Hyponatriémia
		Hypokalciémia
	Menej časté	Hyperkaliémia
		Hypomagneziémia
Psychické poruchy	Časté	Zmätenosť
		Úzkosť
		Depresia
		Nespavosť
Poruchy nervového systému	Časté	Periféra neuropatia
		Periféra senzorická neuropatia
		Neuralgia
		Parestézia
		Hypoestézia
		Dysgeúzia
		Bolesť hlavy
		Letargia
		Závrat
	Menej časté	Polyneuropatia
		Kŕče
		Synkopa
		Dyzestézia
		Ospalosť
Poruchy oka	Časté	Zápal spojiviek

	Menej časté	Rozmazané videnie Zvýšené slzenie
	Zriedkavé	Retinitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti ^a	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Palpitácie
		Zástava 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
		Diskomfort 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	Flatulencia
		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		
Petechia		
Porucha pigmentácie		
Porucha nechtov		
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
	Menej časté	Myalgia
		Artralgia
		Bolesť kostí
		Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Dyzúria
Poruchy reprodukčného systému	Menej časté	Bolesť prsníkov
	Zriedkavé	Vaginálna infekcia
		Erytém skróta

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Horúčka
		Únava
	Časté	Reakcia spojená s infúziou
		Bolesť
		Bolesť na hrudníku
		Ochorenie podobné chrípke
		Zimnica
		Zápal sliznice
		Asténia
		Všeobecný pocit choroby
		Edém
		Periférny edém
	Menej časté	Extravazácia v mieste podania
		Reakcia v mieste podania injekcie
Edém tváre		
Hypertermia		
Zriedkavé	Porucha sliznice	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Pokles telesnej hmotnosti
	Menej časté	Znížená ejakčná frakcia
	Zriedkavé	Abnormálne výsledky pečeňových testov (vrátane zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy a zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi
		Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania ^a

^a Pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

^b Nežiaduca reakcia pozorovaná po uvedení lieku na trh

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

Najčastejším nežiaducim účinkom hláseným v klinických skúšaniach zameraných na liečbu karcinómu prsníkov/ovariálneho karcinómu bola palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE). Celková frekvencia výskytu hlásených prípadov PPE bola 41,3 % v klinických skúšaniach zameraných na liečbu ovariálneho karcinómu a 51,1 % v klinických skúšaniach 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 frekvencia výskytu 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 liekom Celdoxome pegylated liposomal a bortezomibom. PPE 3. stupňa bola hlásená u 5 % pacientov. Nebol hlásený žiadny prípad PPE 4. stupňa. Miera výskytu 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 skúšaniach s lipozomálnym doxorubicínom sa často vyskytovali respiračné nežiaduce účinky, ktoré môžu v populácii s ochorením AIDS súvisieť s oportúnnymi infekciami (OI). Oportúnne infekcie sa pozorujú u pacientov s KS po podaní lipozomálneho doxorubicínu a často sa pozorujú u pacientov s imunodeficienciou navodenou infekciou HIV. Najčastejšie pozorovanými OI počas klinických skúšaní boli kandidóza, cytomegalovírusová infekcia, herpes simplex, pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* a infekcia komplexom *Mycobacterium avium*.

Kardiotoxicita

S liečbou doxorubicínom je spojená zvýšená frekvencia výskytu kongestívneho zlyhania srdca pri kumulatívnych celoživotných dávkach $> 450 \text{ mg/m}^2$ alebo pri nižších dávkach u pacientov s kardiálnymi rizikovými faktormi. Endomyokardiálne biopsie deviatich z desiatich pacientov s AIDS-KS, ktorí dostali kumulatívnu dávku lipozomálneho doxorubicínu vyššiu ako 460 mg/m^2 , neukazujú žiadny dôkaz antracyklínmi indukovanej kardiomyopatie. Odporúčaná dávka lieku Celdoxome pegylated liposomal pre pacientov s AIDS-KS je 20 mg/m^2 každé dva až tri týždne. Pre kumulatívnu dávku, pri ktorej by u týchto pacientov s AIDS-KS vzniklo riziko kardiotoxicity ($> 400 \text{ mg/m}^2$), by bolo potrebných viac ako 20 cyklov liečby liekom Celdoxome pegylated liposomal počas 40 až 60 týždňov.

Okrem toho sa u 8 pacientov so solídnymi nádormi, ktorí dostali kumulatívne dávky antracyklínov 509 mg/m^2 - 1680 mg/m^2 , vykonali endomyokardiálne biopsie. Rozsah Billinghamovho skóre kardiotoxicity bol 0-1,5 stupňa, čo zodpovedá žiadnej alebo mienej kardiotoxicite.

V pivotnom skúšaní III. fázy, v ktorom sa liek porovnával s doxorubicínom, spĺňalo protokolom definované kritériá kardiotoxicity počas liečby a/alebo pri následnom sledovaní 58 z 509 (11,4 %) randomizovaných pacientov (10 bolo liečených lipozomálnym doxorubicínom v dávke 50 mg/m^2 každé 4 týždne oproti 48 liečeným doxorubicínom v dávke 60 mg/m^2 každé 3 týždne). Kardiotoxicita bola definovaná ako zníženie o 20 bodov alebo viac oproti východiskovej hodnote, ak kľudová LVEF zostala v normálnom rozsahu alebo zníženie o 10 bodov alebo viac, ak bola hodnota LVEF abnormálna (nižšia ako dolná hranica normálnej hodnoty). U žiadneho z 10 pacientov liečených lipozomálnym doxorubicínom, u ktorých sa vyskytla kardiotoxicita podľa LVEF kritérií, sa nevyvinuli prejavy ani príznaky kongestívneho zlyhania srdca. Oproti tomu u 10 zo 48 jedincov liečených doxorubicínom, u ktorých sa vyskytla kardiotoxicita podľa LVEF kritérií, sa tiež vyvinuli prejavy a príznaky kongestívneho zlyhania srdca.

U pacientov so solídnymi tumormi, vrátane podskupiny pacientov s karcinómom prsníka a ovariálnym karcinómom liečených dávkou 50 mg/m^2 /cyklus s celoživotnými kumulatívnymi dávkami antracyklínov až do 1532 mg/m^2 , bola frekvencia výskytu klinicky významnej srdcovej dysfunkcie nízka. Zo 418 pacientov liečených lipozomálnym doxorubicínom v dávke 50 mg/m^2 /cyklus, u ktorých sa vykonalo meranie LVEF na začiatku liečby a najmenej jedno meranie počas obdobia sledovania hodnotené skenom MUGA, dostalo 88 pacientov kumulatívnu dávku antracyklínov $> 400 \text{ mg/m}^2$, 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 zníženie najmenej o 20 bodov oproti východiskovej hodnote. Okrem toho len 1 pacient (ktorý dostal kumulatívnu dávku 944 mg/m^2) prerušil študijnú liečbu z dôvodu klinických príznakov kongestívneho zlyhania srdca.

Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania

Pri podaní lipozomálneho doxorubicínu sa menej často 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 doxorubicíniom-chloridom zhoršuje toxické účinky mukozitídy, leukopéniu a trombocytopéniu. Liečba akútneho predávkovania u pacientov s ťažkou myelosupresiou pozostáva z hospitalizácie, podania antibiotík, transfúzií trombocytov a granulocytov a v symptomatickej liečbe mukozitídy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytotoxické antibiotiká a podobné liečivá, antracyklíny a podobné liečivá, ATC kód: L01DB01.

Mechanizmus účinku

Liečivo v lieku Celdoxome pegylated liposomal je doxorubicínum-chlorid, cytotoxické antracyklínové antibiotikum, získané zo *Streptomyces peuceitius*, var. *caesius*. Presný mechanizmus protinádorového účinku doxorubicínu nie je známy. Všeobecne sa predpokladá, že za väčšinu jeho cytotoxických účinkov je zodpovedná inhibícia syntézy DNA, RNA a proteínov. Je to pravdepodobne výsledkom interkalácie antracyklínu medzi susediace báзовé páry dvojitej DNA špirály, čím sa zabráňuje jej rozvitiu a schopnosti replikácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vykonala sa randomizovaná štúdia III. fázy porovnávajúca lipozomálny doxorubicín s doxorubicínom u 509 pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka. Dosiahol sa protokolom špecifikovaný cieľ, ktorý bol preukázané splnenie porovnateľnosti účinnosti medzi lipozomálnym doxorubicínom a doxorubicínom. Pomer rizík (*Hazard Ratio*, HR) prežívania bez progresie ochorenia (*Progression Free Survival*, PFS) bol 1,00 (95 % IS pre HR = 0,82-1,22). HR liečby pre PFS upravený podľa prognostických premenných bol konzistentný s PFS pre ITT (*Intent To Treat*) populáciu.

Primárna analýza kardiotoxicity ukázala, že riziko vzniku srdcovej príhody ako funkcie kumulatívnej dávky antracyklínov bolo pre lipozomálny doxorubicín významne nižšie ako pre doxorubicín (HR = 3,16, $p < 0,001$). Pri kumulatívnej dávke vyššej ako 450 mg/m² sa nevyskytli pri použití lipozomálneho doxorubicínu žiadne srdcové príhody.

Bola vykonaná komparatívna štúdia III. fázy porovnávajúca lipozomálny doxorubicín s topotekanom u 474 pacientiek s epiteliálnym ovariálnym karcinómom po predchádzajúcom zlyhaní chemoterapie prvej línie na báze platiny. Ako ukazuje pomer rizík (HR) 1,216 (95 % IS: 1,000; 1,478), $p = 0,050$; liečba mala prínos v celkovom prežívaní (*Overall Survival*, OS) u pacientiek liečených lipozomálnym doxorubicínom oproti pacientkám liečeným topotekanom. Miera prežívania v 1. roku bola 56,3 %, v 2. roku 34,7 % a v 3. roku 20,2 % pre lipozomálny doxorubicín oproti 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pre topotekan.

V podskupine pacientiek s ochorením odpovedajúcim na platínu bol rozdiel väčší: HR 1,432 (95 % IS: 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 lipozomálny doxorubicín, oproti 66,2 %, 31,0 % a 17,5 % pre topotekan.

Výsledky liečby boli podobné v podskupine pacientiek s ochorením refraktérnym na platínu: HR 1,069 (95 % IS: 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 lipozomálny doxorubicín, oproti 43,2 %, 17,2 % a 9,5 % pre topotekan.

Vykonala randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy s paralelnými skupinami porovnávajúca bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby lipozomálnym doxorubicínom a bortezomibom oproti monoterapii bortezomibom u 646 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň 1 predchádzajúcu liečbu a u ktorých počas liečby na báze antracyklínov nedošlo k progresii ochorenia. U pacientov liečených kombinovanou liečbou lipozomálnym doxorubicínom a bortezomibom sa oproti pacientom liečeným monoterapiou bortezomibom pozorovalo významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa času do progresie (*Time To Progression*, TTP), ako ukazuje zníženie rizika (*Risk Reduction*, RR) o 35 % (95 % IS: 21-47 %), $p < 0,0001$, na základe 407 TTP príhod. Medián TTP bol 6,9 mesiaca u pacientov liečených monoterapiou bortezomibom v porovnaní s 8,9 mesiacmi u pacientov liečených kombinovanou liečbou lipozomálnym

doxorubicínom a bortezumibom. Protokolom definovaná predbežná analýza (na základe 249 TTP príhod) bola základom skorého ukončenia štúdie z dôvodu účinnosti. Táto predbežná analýza preukázala zníženie rizika TTP o 45 % (95 % IS: 29-57 %), $p < 0,0001$. Medián TTP bol 6,5 mesiaca u pacientov liečených monoterapiou bortezumibom v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov liečených kombinovanou liečbou lipozomálnym doxorubicínom a bortezumibom. Tieto výsledky, hoci nie sú ešte definitívne, tvoria základ pre protokolom definovanú konečnú analýzu. Záverečná analýza celkového prežívania (OS) vykonaná po mediáne času sledovania 8,6 rokov nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi týmito dvoma liečebnými skupinami. Medián OS bol 30,8 mesiacov (95 % IS: 25,2-36,5 mesiacov) u pacientov liečených monoterapiou bortezumibom a 33,0 mesiacov (95 % IS: 28,9-37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou lipozomálnym doxorubicínom a bortezumibom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celdoxome pegylated liposomal je dlhodobu cirkulujúca pegylovaná lipozomálna formulácia doxorubicínium-chloridu. Pegylované lipozómy obsahujú povrchovo zaštiepené segmenty hydrofilného polyméru metoxypolyetylén glykolu (MPEG). Tieto lineárne skupiny MPEG vyčnievajú z lipozómového povrchu a vytvárajú tak ochranný povlak, ktorý znižuje interakcie medzi lipidovou dvojvrstvou membránou a zložkami plazmy. To umožňuje lipozómom lieku Celdoxome pegylated liposomal cirkulovať dlhšiu dobu v krvnom obehu. 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 hromadenia v nádoroch sa pozorovali 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, ktorých kombinácia udržuje doxorubicínium-chlorid zapuzdrený počas prítomnosti lipozómu v obehu.

Plazmatické farmakokinetické vlastnosti lipozomálneho doxorubicínium-chloridu u ľudí sa významne líšia od farmakokinetických vlastností liekov so štandardným doxorubicínium-chloridom uvádzaných v literatúre. Pri nižších dávkach (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) vykazoval lipozomálny doxorubicínium-chlorid lineárne farmakokinetické vlastnosti. V rozsahu dávok 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 vykazoval lipozomálny doxorubicínium-chlorid nelineárne farmakokinetické vlastnosti. Štandardný doxorubicínium-chlorid 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). Oproti tomu farmakokinetický profil lipozomálneho doxorubicínium-chloridu ukazuje, že je prevažne súčasťou objemu cievnej tekutiny a že klírens doxorubicínu z krvi je závislý na lipozómovom nosiči. Doxorubicín sa stane dostupným po tom, ako sa lipozómy dostanú mimo ciev (extravazáciou) a vstúpia do tkanivového kompartmentu.

Pri zodpovedajúcich dávkach sú plazmatická koncentrácia a hodnoty AUC lipozomálneho doxorubicínium-chloridu, ktoré predstavujú zväčša pegylovaný lipozomálny doxorubicínium-chlorid (obsahujúci 90 % až 95 % meraného doxorubicínu), významne vyššie ako hodnoty dosahované s liekmi so štandardným doxorubicínium-chloridom.

Pri liečbe sa liek Celdoxome pegylated liposomal nemá zamieňať za iné formulácie doxorubicínium-chloridu.

Populačné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lipozomálneho doxorubicínu boli hodnotené u 120 pacientov z 10 rôznych klinických skúšaní s použitím prístupu populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetické vlastnosti lipozomálneho doxorubicínu v rozsahu dávok 10 mg/m^2 až 60 mg/m^2 boli najlepšie opísané pomocou dvojkompartimentového nelineárneho modelu so vstupom nultého rádu a Michaelis-Mentenovej eliminácie. Priemerný vlastný klírens lipozomálneho doxorubicínu bol $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (rozsah $0,008$ až $0,152 \text{ l/h/m}^2$) a priemerný centrálny distribučný objem bol $1,93 \text{ l/m}^2$ (rozsah $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$) blízki sa objemu plazmy. Zjavný polčas bol v rozsahu 24-231 hodín, s priemernou hodnotou 73,9 hodín.

Pacienti s karcinómom prsníka

Farmakokinetické vlastnosti lipozomálneho doxorubicínu stanovené u 18 pacientov s karcinómom prsníka boli podobné ako farmakokinetické vlastnosti stanovené vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vlastný klírens bol 0,016 l/h/m² (rozpätie 0,008-0,027 l/h/m²) a priemerný centrálny distribučný objem bol 1,46 l/m² (rozsah 1,10-1,64 l/m²). Priemerný zjavný polčas bol 71,5 hodín (rozsah 45,2-98,5 hodín).

Pacientky s ovariálnym karcinómom

Farmakokinetické vlastnosti lipozomálneho doxorubicínu stanovené u 11 pacientiek s ovariálnym karcinómom boli podobné ako farmakokinetické vlastnosti stanovené vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vlastný klírens bol 0,021 l/h/m² (rozsah 0,009-0,041 l/h/m²) a priemerný centrálny distribučný objem bol 1,95 l/m² (rozsah 1,67-2,40 l/m²). Priemerný zjavný polčas bol 75,0 hodín (rozsah 36,1-125 hodín).

Pacienti s KS súvisiacim s ochorením AIDS

Plazmatické farmakokinetické vlastnosti lipozomálneho doxorubicínu sa hodnotili u 23 pacientov s KS, ktorí dostali jednu dávku 20 mg/m² podanú v 30-minútovej infúzii. V tabuľke 6 sú uvedené farmakokinetické parametre lipozomálneho doxorubicínu (primárne predstavujúce pegylovaný lipozomálny doxorubicínium-chlorid a nízke hladiny nezapuzdreného doxorubicínium-chloridu) pozorované po dávkach 20 mg/m².

Tabuľka 6. Farmakokinetické parametre u pacientov s AIDS-KS liečených lipozomálnym doxorubicínom

Parameter	Priemer ± štandardná odchýlka 20 mg/m ² (n = 23)
Maximálna plazmatická koncentrácia* (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 podávaním vykonaných na zvieratách sa profil toxicity lipozomálneho doxorubicínu ukázal byť veľmi podobný profilu toxicity hláseného u ľudí, ktorí dlhodobo dostávali infúzie štandardného doxorubicínium-chloridu. Pri lipozomálnom doxorubicíne vedie zapuzdrenie doxorubicínium-chloridu do pegylovaných lipozómov k týmto účinkom s odlišnou intenzitou.

Kardiotoxicita

Štúdie na králikoch ukázali, že kardiotoxicita lipozomálneho doxorubicínu je oproti liekom s konvenčným doxorubicínium-chloridom znížená.

Kožná toxicita

V štúdiách s opakovaným podávaním lipozomálneho doxorubicínu vykonaných na psoch a potkanoch sa pri klinicky významných dávkach pozorovali závažné kožné zápaly a tvorba vredov. V štúdiu na psoch sa pri znížení dávky alebo predĺžení intervalu medzi dávkami znížil výskyt a závažnosť týchto lézií. Podobné kožné lézie opísané ako palmámo-plantárna erytrodyzestézia sa pozorovali aj

u pacientov po dlhodobej liečbe intravenóznymi infúziami (pozri časť 4.8).

Anafylaktoidná reakcia

Počas toxikologických štúdií s opakovaným podávaním u psov 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, ktorým sa podával lipozomálny doxorubicín a štandardný doxorubicín.

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

Lokálna toxicita

Štúdie podkožnej znášateľnosti ukazujú, že lipozomálny doxorubicín, na rozdiel od štandardného doxorubicínium-chloridu spôsobuje miernejšie lokálne podráždenie alebo poškodenie tkaniva po prípadnej extravazácii.

Mutagenita a karcinogenita

Aj keď sa nevykonali žiadne štúdie s lipozomálnym doxorubicínom, doxorubicínium-chlorid, farmakologicky aktívna zložka lieku Celdoxome pegylated liposomal, je mutagénny a karcinogénny. Pegylované placebové lipozómy nie sú mutagénne ani genotoxické.

Reprodukčná toxicita

Podanie jednej dávky 36 mg/kg lipozomálneho doxorubicínu viedlo u myší k mierej až stredne ťažkej atrofii ovárií a semenníkov. U potkanov sa po opakovanom podávaní dávok $\geq 0,25$ mg/kg/deň pozorovala znížená váha semenníkov a hypospermia a po opakovanom podávaní dávok 1 mg/kg/deň sa u psov pozorovala difúzna degenerácia semenovodov a výrazné zníženie spermatogenézy (pozri časť 4.6).

Nefrotoxicita

Štúdia ukázala, že lipozomálny doxorubicín po podaní jednej intravenózne dávky, vyššej ako dvojnásobná klinická dávka, spôsobuje renálnu toxicitu u opíc. Renálna toxicita sa pozorovala aj pri nižších jednorazových dávkach doxorubicínu-chloridu u potkanov a králikov. Keďže vyhodnotenie databázy bezpečnosti lipozomálneho doxorubicínu u pacientov po uvedení lieku na trh nenaznačuje významnú nefrotoxickú záťaž lipozomálneho doxorubicínu, tieto zistenia u opíc nemusia mať význam pri hodnotení rizika u pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ N-(karbonyl-metoxypolyetylén glykol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 fosfoetanolamínu (MPEG-DSPE)
hydrogenovaný sójový lecitín (sójové bôby) (HSPC)
cholest-5-en-3 β -ol
síran amónny
sacharóza
histidín
voda na injekcie
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

Neotvorená injekčná liekovka

18 mesiacov

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita lieku počas používania bola preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávaní pred použitím lieku zodpovedá používateľ a nemá to byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou a hliníkovým a PP odklápacím viečkom s objemom 10 ml (20 mg) alebo 25 ml (50 mg).

Veľkosť balenia

1 injekčná liekovka
10 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužívajte materiál, ktorý vykazuje známky vyzrážania alebo akékoľvek iné pevné častice.

Pri manipulácii s disperziou lieku Celdoxome pegylated liposomal sa musí postupovať opatrne. Je potrebné používať rukavice. Ak sa Celdoxome pegylated liposomal dostane do styku s kožou alebo sliznicou, ihneď musíte dôkladne umyť zasiahnuté miesto mydlom a vodou. S liekom Celdoxome pegylated liposomal sa má manipulovať a má sa likvidovať spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné protinádorové lieky v súlade s miestnymi požiadavkami.

Má sa stanoviť dávka lieku Celdoxome pegylated liposomal, ktorá sa má podať (na základe odporúčanej dávky a povrchu tela pacienta). Má sa natiahnuť príslušné množstvo lieku Celdoxome pegylated liposomal do sterilnej injekčnej striekačky. Musí byť prísne dodržaný aseptický postup, pretože Celdoxome pegylated liposomal neobsahuje žiadnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Príslušná dávka lieku Celdoxome pegylated liposomal sa musí pred podaním zriediť v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy. Pre dávky < 90 mg sa Celdoxome pegylated liposomal musí zriediť v 250 ml a pre dávky ≥ 90 mg sa musí Celdoxome pegylated liposomal zriediť v 500 ml. Takto

pripravený roztok sa môže podať infúziou počas 60 alebo 90 minút, 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 je benzylalkohol, môže spôsobiť vyžrážanie lieku Celdoxome pegylated liposomal.

Odporúča sa, aby bola infúzna linka lieku Celdoxome pegylated liposomal pripojená cez bočný port na intravenóznou infúziu 5 % (50 mg/ml) glukózy. Infúzia sa môže podať do periférnej žily. Nepoužívajte s prietokovými filtrami.

Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1666/001
EU/1/22/1666/002
EU/1/22/1666/003
EU/1/22/1666/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15 septembra 2022

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 (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) 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 (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Nemecko

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 predložennom 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

KARTÓNOVÁ KRABIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát na infúziu disperziu
doxorubicínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentráta na infúziu disperziu obsahuje 2 mg pegylovaného lipozomálneho
doxorubicínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodnú soľ N-(karbonyl-metoxypolyetylén glykol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3
fosfoetanolamínu; hydrogenovaný sójový lecitín (sójové bôby), cholest-5-en-3 β -ol, síran amónny,
sacharózu, histidín, vodu na injekcie, kyselinu chlorovodíkovú a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúziu disperziu

20 mg/10 ml
1 injekčná liekovka
10 injekčných liekoviek

50 mg/25 ml
1 injekčná liekovka
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Pri liečbe nezamieňajte za iné formulácie doxorubicínium-chloridu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.

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

Cytotoxické

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1666/001
EU/1/22/1666/002
EU/1/22/1666/003
EU/1/22/1666/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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 ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
SKLENENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA (25 ml)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilný koncentrát
doxorubicínium-chlorid

i.v. po zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/25 ml

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
SKLENENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA (10 ml)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilný koncentrát

doxorubicínium-chlorid

i.v. po zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

20 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Celdoxome pegylyated liposomal 2 mg/ml koncentrát na infúziu disperziu doxorubicínium-chlorid

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 Celdoxome pegylovaný lipozomálny a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Celdoxome pegylovaný lipozomálny
3. Ako používať Celdoxome pegylovaný lipozomálny
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Celdoxome pegylovaný lipozomálny
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Celdoxome pegylovaný lipozomálny a na čo sa používa

Celdoxome pegylovaný lipozomálny je protinádorová látka.

Celdoxome pegylovaný lipozomálny sa používa na liečbu karcinómu prsníka u pacientov s rizikom vzniku problémov so srdcom. Celdoxome pegylovaný lipozomálny sa používa aj na liečbu karcinómu vaječníkov. Používa sa na usmrcovanie nádorových buniek, zmenšenie nádoru, oddialenie rastu nádoru a na predĺženie vášho života.

Celdoxome pegylovaný lipozomálny sa tiež používa v kombinácii s iným liekom, bortezumibom, na liečbu mnohopočetného myelómu (rakoviny krvi) u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

Celdoxome pegylovaný lipozomálny sa tiež používa na zlepšenie Kaposiho sarkómu, vrátane jeho sploštenia, zmenšenia jeho hmotnosti a dokonca aj zmenšenia nádoru. Môžu sa tiež zlepšiť alebo vymiznúť aj iné príznaky Kaposiho sarkómu, ako je opuch okolo nádoru.

Celdoxome pegylovaný lipozomálny je liek, ktorý je schopný reagovať s bunkami takým spôsobom, že cielene zabíja nádorové bunky. Doxorubicínium-chlorid v lieku Celdoxome pegylovaný lipozomálny je uzavretý v malých guľôčkach nazývaných pegylované lipozómy, ktoré pomáhajú dopraviť liek z krvného obehu do nádorového tkaniva namiesto do normálneho, zdravého tkaniva.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Celdoxome pegylovaný lipozomálny

Nepoužívajte Celdoxome pegylovaný lipozomálny

- ak ste alergický na doxorubicínium-chlorid, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete dostávať Celdoxome pegylovaný lipozomálny, obráťte sa na svojho lekára:

- ak sa liečite na ochorenie srdca alebo pečene;
- ak ste diabetik, pretože Celdoxome pegylovaný lipozomálny obsahuje cukor, ktorý môže vyžadovať úpravu liečby vašej cukrovky;
- ak máte Kaposiho sarkóm a bola vám odstránená slezina;
- ak zaznamenáte vriedky, zmenu farby alebo akékoľvek nepohodlie v 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 dospelávajúci

Celdoxome pegylovaný lipozomálny sa nemá používať u detí a dospelávajúci, pretože nie je známe, ako na nich tento liek pôsobí.

Iné lieky a Celdoxome pegylovaný lipozomálny

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky,
- o akýchkoľvek iných protinádorových liečbách, ktoré dostávate alebo ste dostávali, pretože je potrebné venovať osobitnú pozornosť pri liečbách znižujúcich počet bielych krviniek, keďže to môže spôsobiť ďalšie zníženie počtu bielych krviniek. Ak si nie ste istý, aké liečby ste dostali alebo ktoré choroby ste prekonali, poraďte sa o tom so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Keďže liečivo v lieku Celdoxome pegylovaný lipozomálny môže spôsobovať vrodené poruchy, je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak si myslíte, že ste tehotná. Zabráňte otehotneniu po dobu, keď vy alebo váš partner používate Celdoxome pegylovaný lipozomálny, ako aj po dobu šiestich mesiacov po ukončení liečby liekom Celdoxome pegylovaný lipozomálny.

Keďže doxorubicínium-chlorid môže byť škodlivý pre dojčené deti, ženy musia dojčenie pred začatím liečby liekom Celdoxome pegylovaný lipozomálny ukončiť. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotníci odborníci odporúčajú, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa z liečby liekom Celdoxome pegylovaný lipozomálny cítite unavený alebo ospalý, neved'te vozidlá ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Celdoxome pegylovaný lipozomálny obsahuje sójový olej a sodík

Celdoxome pegylovaný lipozomálny obsahuje sójový olej. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, nepoužívajte tento liek. Pozri „Nepoužívajte Celdoxome pegylovaný lipozomálny“.

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

3. Ako používať Celdoxome pegylovaný lipozomálny

Celdoxome pegylovaný lipozomálny má jedinečnú formuláciu. Nesmie sa pri liečbe zamieňať za iné formulácie doxorubicín hydrochloridu.

Koľko lieku Celdoxome pegylovaný lipozomálny sa podáva

Ak sa liečite na karcinóm prsníka alebo vaječníkov, budete Celdoxome pegylovaný lipozomálny dostávať v dávke 50 mg na štvorcový meter povrchu vášho tela (ktorý sa vypočíta na základe vašej výšky a telesnej hmotnosti). Dávka sa bude opakovať každé 4 týždne tak dlho, kým ochorenie nepostúpi a kým budete schopný znášať liečbu.

Ak sa liečite na mnohopočetný myelóm a predtým ste už dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, budete Celdoxome pegylovaný lipozomálny dostávať v dávke 30 mg na meter štvorcový povrchu tela (ktorý sa vypočíta na základe vašej výšky a telesnej hmotnosti) ako 1-hodinovú intravenóznú infúziu na 4. deň 3-týždňového liečebného režimu bortezomibu hneď po infúzii bortezomibu. Dávka sa bude opakovať, až kým nebudete uspokojivo reagovať a až kým budete znášať liečbu.

Ak sa liečite na Kaposiho sarkóm, budete Celdoxome pegylovaný lipozomálny dostávať v dávke 20 mg na štvorcový meter povrchu vášho tela (ktorý sa vypočíta na základe vašej výšky a telesnej 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 Celdoxome pegylovaný lipozomálny podáva

Celdoxome pegylovaný lipozomálny vám podá lekár infúziou 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 Celdoxome pegylovaný lipozomálny, 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 ústach.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

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

Počas infúzie

Počas infúzie lieku Celdoxome pegylovaný lipozomálny sa môžu vyskytnúť nasledovné reakcie:

- ťažká 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 dávky Celdoxome pegylovaný lipozomálny štípe alebo bolí, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte 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 môže trvať 4 týždne alebo dlhšie, kým úplne nevymiznú. Lekár môže rozhodnúť, že oddiali začiatok ďalšej liečby a/alebo pri ďalšej liečbe zníži dávku 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, svrbivú vyrážku (žihľavku) (menej časté),
 - zástava 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, pocit tepla 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 môžu 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 v počte krviniek 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, rúk alebo nôh,
- pocit silnej únavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- infekcie, vrátane závažnej infekcie po celom tele (sepsa), pľúcnej infekcie, infekcie vírusom herpes zoster (pásový opar), typu bakteriálnej infekcie (infekcia komplexom *Mycobacterium avium*), infekcie močových ciest, plesňových infekcií (vrátane oparu a oparu v ústach), infekcie vlasových koreňov, infekcie alebo podráždenia hrdla, infekcie nosa, prínosových dutín alebo hrdla (prechladnutie),
- nízky počet určitého typu bielych krviniek (neutrofilov) s horúčkou,
- závažný pokles telesnej 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, znečítlivenie, 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 očí (konjunktivitída),
- rýchly tlkot srdca,

- vysoký alebo nízky krvný tlak, návaly horúčavy,
- 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 sliznica dutín a priechodov v tele, ako je nos, ústa alebo priedušnica, pocit slabosti, celkový pocit choroby, opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele, opuchnuté ruky, členky alebo chodidlá,
- pokles telesnej hmotnosti.

Ak sa Celdoxome pegylovaný lipozomálny používa samostatne, niektoré z týchto účinkov majú menšiu pravdepodobnosť výskytu a niektoré sa nevyskytnú vôbec.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 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,
- rýchly alebo nerovnomerný tlkot srdca (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, sfarbenie pokožky, zmena prirodzenej farby (pigmentu) pokožky, malé červené alebo fialové škvrny spôsobené podkožným krvácaním, problémy s nechtami, akné,
- svalová slabosť,
- bolesť prsníkov,
- podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie,
- opuchnutá tvár, vysoká telesná teplota,
- príznaky (ako zápal, začervenanie alebo bolesť) sa znovu objavia v časti tela, ktorá bola predtým liečená ožarovaním alebo bola predtým poškodená injekciou chemoterapie do žily.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- infekcia, ktorá sa vyskytuje u ľudí so slabým imunitným systémom,
- nízky počet krviniek tvorených v kostnej dreni
- zápal sietnice, ktorý môže spôsobiť zmeny videnia alebo slepotu,
- abnormálny srdcový rytmus, abnormálny záznam o činnosti srdca na EKG (elektrokardiogram), ktorý môže byť sprevádzaný pomalým tepom srdca, problémy so srdcom, ktoré ovplyvňujú 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 pľuzgiermi naplnenými tekutinou,
- vaginálna infekcia, sčervenanie mieška (skróta),

- problémy so sliznicami dutín a priechodov v tele, ako je nos, ústa alebo priedušnica,
- abnormálne výsledky pečeňových krvných testov, zvýšená hladina „kreatinínu“ v krvi.

Neznáme (frekvencia sa nedá určiť 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/nôh v studenej vode,
- udržiavanie rúk a nôh odkrytých (žiadne rukavice, ponožky, atď.),
- zdržovanie sa na chladných miestach,
- v horúcom počasí kúpele 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 prejavoch sčervenania alebo trpnutia.

5. Ako uchovávať Celdoxome pegylovaný lipozomálny

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita lieku počas používania bola preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávania pred použitím lieku zodpovedá používateľ a nemá to byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete známky vyzrážania alebo akékoľvek iné pevné častice.

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 Celdoxome pegylovaný lipozomálny obsahuje

- Liečivo je doxorubicínium-chlorid. Jeden ml lieku Celdoxome pegylovaný lipozomálny obsahuje 2 mg doxorubicínium-chloridu v pegylovanej lipozomálnej formulácii.
- Ďalšie zložky sú sodná soľ N-(karbonyl-metoxypolyetylén glykol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 fosfoetanolamínu (MPEG-DSPE); hydrogenovaný sójový lecitín (sójové bôby) (HSPC), cholest-5-en-3 β -ol, síran amónny, sacharóza, histidín, voda na injekcia, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH). Pozri časť 2 „Celdoxome pegylovaný lipozomálny obsahuje sójový olej a sodík“.

Ako vyzerá Celdoxome pegylovaný lipozomálny a obsah balenia

Koncentrát na infúziu disperziu je sterilný, priesvitný a červený koncentrát s pH 6,5. Celdoxome pegylovaný lipozomálny je dostupný v sklenených injekčných liekôvkach s 10 ml (20 mg) alebo 25 ml (50 mg).

Každé balenie obsahujúce 1 alebo 10 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

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

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

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

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

Pri manipulácii s disperziou lieku Celdoxome pegylated liposomal sa musí postupovať opatrne. Je potrebné používať rukavice. Ak sa Celdoxome pegylated liposomal dostane do styku s kožou alebo sliznicou, ihneď dôkladne umyte zasiahnuté miesto mydlom a vodou. S liekom Celdoxome pegylated liposomal sa má manipulovať a má sa likvidovať spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné protinádorové lieky.

Stanovte dávku lieku Celdoxome pegylated liposomal, ktorá sa má podať (na základe odporúčanej dávky a povrchu tela pacienta). Natiahnite príslušné množstvo lieku Celdoxome pegylated liposomal do sterilnej injekčnej striekačky. Musí byť prísne dodržaný aseptický postup, pretože Celdoxome

pegylated liposomal neobsahuje žiadnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Príslušná dávka lieku Celdoxome pegylated liposomal sa musí pred podaním zriediť v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy. Pre dávky < 90 mg sa má Celdoxome pegylated liposomal zriediť v 250 ml a pre dávky ≥ 90 mg sa má Celdoxome pegylated liposomal zriediť v 500 ml.

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

V programe skúšania karcinómu prsníka bolo u pacientov, u ktorých sa vyskytla reakcia spojená s infúziou povolené nasledovne upraviť infúziu: 5 % celkovej dávky sa pomaly podalo počas prvých 15 minút. Ak to pacient znášal bez reakcie, rýchlosť infúzie sa počas nasledujúcich 15 minút zdvojnásobila. Ak to pacient znášal, infúzia sa dokončila počas nasledujúcej hodiny, takže celkový čas podávania infúzie bol 90 minút.

Ak sa u pacienta objavia skoré príznaky alebo prejavy reakcie spojenej s infúziou, infúzia sa má okamžite zastaviť, má sa podať vhodná premedikácia (antihistaminikum a/alebo krátkodobo účinkujúci kortikosteroid) a znova začať podávanie s nižšou rýchlosťou.

Riedenie akýmkoľvek iným roztokom ako 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy alebo prítomnosť akéhokoľvek bakteriostatického činidla, ako je benzylalkoholu, môže spôsobiť vyzrážanie lieku Celdoxome pegylated liposomal.

Odporúča sa, aby bola infúzna linka lieku Celdoxome pegylated liposomal pripojená cez bočný port na intravenóznou infúziu 5 % (50 mg/ml) glukózy. Infúzia sa môže podať do periférnej žily. Nepoužívajte s prietokovými filtrami.