

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, lipozomálna formulácia, 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.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Suspenzia 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 bortezumibom 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 v časti 4.8.

Tabuľka 1. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

	Týždeň po predošlej dávke Caelyxu pegylated liposomal		
Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	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	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne

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

Tabuľka 2. Stomatitída

	Týždeň po predošlej dávke Caelyxu pegylated liposomal		
Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6
Stupeň 1 (nebolestivé vredy, 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 ukončíte
Stupeň 2 (bolestivý erytém, opuch alebo vredy, 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 ukončíte
Stupeň 3 (bolestivý erytém, opuch alebo vredy, ale pacient nemôže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončíte
Stupeň 4 (vyžaduje parenterálnu alebo enterálnu podporu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončíte

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 nasledovných 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

Pacienti s poruchou 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 pečenej 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 pečenej 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.

Pacienti s poruchou 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 nezriedený roztok. Odporúča sa, aby bola infúzia Caelyxu pegylated liposomal napojená bočným vstupom na intravenóznou infúziou 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 pivotnej štúdií 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 štúdií, 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 štúdií 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 hemorágii.

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 incidencia 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 (pozri časť 4.8). 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).

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.

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 doxorubicínumchloridom. Caelyx pegylated liposomal, tak ako iné lieky s doxorubicínumchloridom, 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 doxorubicínumchloride 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

Doxorubicínumchlorid 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

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť, aby sa vyhli otehotneniu v čase, keď sú ony alebo ich partneri liečení Caelyxom pegylated liposomal, a počas šiestich mesiacov po skončení liečby Caelyxom pegylated liposomal (pozri časť 5.3).

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 začne Caelyx pegylated liposomal používať, dojčenie prerušiť. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotnícki odborníci neodporúčajú matkám infikovaným HIV dojčiť svoje deti za žiadnych okolností.

Fertilita

Účinok doxorubicínumchloridu 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 vyhnúť vedeniu vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejším nežiaducim účinkom, ktorý bol hlásený z klinických štúdií prsníka/ovária (50 mg/m² každé 4 týždne), bola palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE). Celková incidencia hlásených PPE bola 44,0 % - 46,1 %. Tieto účinky boli väčšinou mierne, závažné (3. stupeň) prípady boli hlásené v 17 % - 19,5 %. Hlásená incidencia život ohrozujúcich (4. stupeň) prípadov bola < 1 %. Zriedkavo viedla PPE k trvalému ukončeniu liečby (3,7 % - 7,0 %). PPE je charakterizovaná bolestivými, škvrnito sčervenanými kožnými výsevami. U pacientov, u ktorých sa vyskytuje, je možné ju vo všeobecnosti pozorovať po dvoch alebo troch cykloch liečby. Zlepšenie sa zvyčajne dostaví za jeden až dva týždne a v niektorých prípadoch dôjde k úplnému ústupu až za 4 týždne alebo aj 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 na rozvrhu podávania 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. V populácii pacientov s karcinómom prsníka/ovária bola často hlásená aj stomatitída/mukozitída a nauzea, zatiaľ čo v programe s AIDS-KS pacientmi (20 mg/m² každé

2 týždne) bola najčastejším nežiaducim účinkom myelosupresia (zväčša leukopénia) (pozri AIDS-KS). PPE sa hlásila u 16 % pacientov s mnohopočetným myelómom liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal s bortezomibom. 3. stupeň PPE sa hlásil u 5 % pacientov. Nehlásil sa žiadny prípad 4. stupňa PPE. Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti (vznikajúce v súvislosti s liečbou) pri kombinovanej liečbe (Caelyx pegylated liposomal + bortezomib) boli nauzea (40 %), hnačka (35 %), neutropénia (33 %), trombocytopénia (29 %), vracanie (28 %), únava (27 %) a zápcha (22 %).

Program s karcinómom prsníka

V klinickej štúdií III. fázy (I97-328) bolo Caelyxom pegylated liposomal (n = 254) v dávke 50 mg/m² každé 4 týždne alebo doxorubicínom (n = 255) v dávke 60 mg/m² každé 3 týždne liečených 509 pacientov s pokročilým karcinómom prsníka, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu pre metastázujúce ochorenie. Nasledujúce časté nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie pri doxorubicíne ako pri Caelyxe pegylated liposomal: nauzea (53 % oproti 37 %; 3./4. stupeň 5 % oproti 3 %), vracanie (31 % oproti 19 %; 3./4. stupeň 4 % oproti menej ako 1 %), akákoľvek alopecie (66 % oproti 20 %), výrazná alopecie (54 % oproti 7 %) a neutropénia (10 % oproti 4 %; 3./4. stupeň 8 % oproti 2 %).

Mukozitída (23 % oproti 13 %; 3./4. stupeň 4 % oproti 2 %) a stomatitída (22 % oproti 15 %; 3./4. stupeň 5 % oproti 2 %) boli hlásené častejšie pri Caelyxe pegylated liposomal ako pri doxorubicíne. Priemerné trvanie najčastejších závažných (3./4. stupeň) udalostí v oboch skupinách bolo 30 dní alebo menej. V tabuľke 5 je uvedený úplný zoznam nežiaducich účinkov hlásených u pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal.

Incidencia život ohrozujúcich (4. stupeň hematologických účinkov bola < 1 % a sepsa bola hlásená u 1 % pacientov. Podpora rastovým faktorom bola potrebná u 5,1 % a transfúziou u 5,5 % pacientov (pozri časť 4.2).

Výskyt klinicky významných laboratórnych abnormalít (3. a 4. stupeň) bol v tejto skupine pacientov nízky a hlásené boli zvýšené hodnoty celkového bilirubínu u 2,4 %, AST u 1,6 % a ALT u < 1 % pacientov. Neboli hlásené žiadne klinicky významné zvýšenia sérového kreatinínu.

Tabuľka 5. Nežiaduce účinky súvisiace s liečbou hlásené z klinických štúdií s pacientmi s karcinómom prsníka (50 mg/m² každé 4 týždne) (pacienti liečení Caelyxom pegylated liposomal) podľa závažnosti, triedy orgánových systémov podľa databázy MeDRA a príslušnej terminológie

Veľmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100, < 1/10); Menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

Nežiaduce účinky podľa telesného systému	Karcinóm prsníka Všetky závažnosti n = 254 (≥ 5 %)	Karcinóm prsníka 3./4. stupeň n = 254 (≥ 5 %)	Karcinóm prsníka n = 404 (1 - 5 %) predtým nehlásené z klinických štúdií
Infekcie a nákazy			
Časté	Faryngitída		Folikulitída, mykotická infekcia, bolestivé vriedky na pere (nie herpetického pôvodu), infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté		Faryngitída	

Poruchy krvi a lymfatického systému			
Časté	Leukopénia, anémia, neutropénia, trombocytopenia	Leukopénia, anémia	Trombocytopenia
Menej časté		Neutropénia	
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	Anorexia		
Časté		Anorexia	
Poruchy nervového systému			
Časté	Parestézia	Parestézia	Periférna neuropatia
Menej časté	Somnolencia		
Poruchy oka			
Časté			Slzenie, neostré videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté			Komorová arytmia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Časté			Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	Nauzea, stomatitída, vracanie		
Časté	Bolesť brucha, zápcha, hnačka, dyspepsia, ulcerácia v ústnej dutine	Bolesť brucha, hnačka nauzea, stomatitída	Bolesť v ústach
Menej časté		Ulcerácia v ústnej dutine, zápcha, vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	PPE*, alopecia, vyrážka	PPE*	
Časté	Suchá koža, zmena farby kože, abnormálna pigmentácia, sčervenenie kože	Vyrážka	Bulózna erupcia, dermatitída, erytematózna vyrážka, porucha nechtov, šupinaté kože
Menej časté		Abnormálna pigmentácia, sčervenenie kože	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté			Krče v dolných končatinách, bolesť kostí, muskuloskeletálna bolesť
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Časté			Bolesť prsníkov

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	Asténia, únava, mukozitída NOS		
Časté	Slabosť, horúčka, bolesť	Asténia, mukozitída NOS	Edém, edém dolných končatín
Menej časté		Únava, slabosť, bolesť	

* palmárno-plantárna erytrodyzestézia (syndróm ruka-noha).

Program s ovariálnym karcinómom

V klinických štúdiách bolo Caelyxom pegylated liposomal v dávke 50 mg/m² liečených 512 pacientov s karcinómom ovária (podskupina z 876 pacientov so solídnym tumorom). Nežiaduce účinky hlásené u pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal pozri v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Nežiaduce účinky súvisiace s liečbou hlásené z klinických štúdií s pacientmi s karcinómom ovária (50 mg/m² každé 4 týždne) (pacienti liečení Caelyxom pegylated liposomal) podľa závažnosti, triedy orgánových systémov podľa databázy MeDRA a príslušnej terminológie

Veľmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

CIOMS III

Nežiaduce účinky podľa telesného systému	Karcinóm prsníka Všetky závažnosti n = 512 ($\geq 5\%$)	Karcinóm prsníka 3./4. stupeň n = 512 ($\geq 5\%$)	Karcinóm prsníka n = 512 (1 - 5 %)
Infekcie a nákazy			
Časté	Faryngitída		Infekcia, orálna moniliáza, pásový opar, infekcia močového traktu
Menej časté		Faryngitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	Leukopénia, anémia, neutropénia, trombocytopenia	Neutropénia	
Časté		Leukopénia, anémia, trombocytopenia	Hypochrómna anémia
Poruchy imunitného systému			
Časté			Alergická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	Anorexia		
Časté			Dehydratácia, kachexia
Menej časté		Anorexia	
Psychické poruchy			
Časté			Úzkosť, depresia, nespavosť
Poruchy nervového systému			
Časté	Parestézia, somnolencia		Bolesť hlavy, závrat, neuropatia, hypertónia
Menej časté		Parestézia, somnolencia	

Poruchy oka			
Časté			Zápal spojiviek
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté			Kardiovaskulárna porucha
Poruchy ciev			
Časté			Vazodilatácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Časté			Dýchavičnosť, zvýšené kašľanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	Zápcha, hnačka, nauzea, stomatitída, vracanie		
Časté	Bolesť brucha, dyspepsia, ulcerácia v ústnej dutine	Nauzea, stomatitída, vracanie, bolesť brucha, hnačka	Ulcerácia v ústnej dutine, ezofagitída, nauzea a vracanie, gastritída, dysfágia, sucho v ústach, plynatosť, gingivitída, porucha chuti
Menej časté		Zápcha, dyspepsia, ulcerácia v ústnej dutine	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	PPE*, alopecia, vyrážka	PPE*	
Časté	Suchá koža, zmena farby kože	Alopecia, vyrážka	Vezikulobulózna vyrážka, svrbenie, exfoliatívna dermatitída, porucha kože, makulopapulárna vyrážka, potenie, akné, kožný vred
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté			Bolesť chrbta, bolesť svalov
Poruchy obličiek a močových ciest			
Časté			Dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Časté			Vaginitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	Asténia, porucha slizníc		
Časté	Horúčka, bolesť	Asténia, porucha slizníc, bolesť	Triaška, bolesť na hrudníku, nevoľnosť, periférny edém
Menej časté		Horúčka	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Časté			Úbytok hmotnosti

* palmárno-plantárna erytrodyzestézia (syndróm ruka-noha).

Myelosupresia bola väčšinou mierna alebo stredne ťažká a bola zvládnuteľná. Nie často (< 1 %) sa pozorovala sepsa súvisiaca s leukopéniou. Podpora rastovým faktorom nebola často potrebná (< 5 %) a podpora transfúziou bola potrebná u približne 15 % pacientov (pozri časť 4.2).

V podskupine 410 pacientov s ovariálnym karcinómom zahŕňali klinicky signifikantné laboratórne abnormality, vyskytujúce sa v klinických štúdiách s Caelyxom pegylated liposomal, zvýšenie celkového bilirubínu (obyčajne u pacientov s metastázami v pečeni) (5 %) a zvýšenie hladín sérového kreatinínu (5 %). Nárast AST bol hlásený zriedkavejšie (< 1 %).

Pacienti so solídnymi tumormi: vo väčšej skupine 929 pacientov so solídnymi tumormi (zahŕňajúcimi pacientov s karcinómom prsníka a karcinómom ovária) prevažne liečených dávkou 50 mg/m² každé 4 týždne sú bezpečnostný profil a incidencia nežiaducich účinkov porovnateľné s nálezmi u pacientov s karcinómom prsníka a karcinómom ovária liečených v pivotných klinických štúdiách.

Program pre mnohopočetný myelóm

Zo 646 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí boli predtým liečení minimálne jedným typom liečby, bolo 318 pacientov liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal 30 mg/m², ako infúzia podávaná 1 hodinu, na 4. deň po bortezomibe, ktorý sa podáva v dávke 1,3 mg/m² v 1., 4., 8. a 11. deň každé 3 týždne alebo monoterapiou bortezomibom v tretej fáze klinického skúšania. Pozri v Tabuľke 7 nežiaduce účinky hlásené u ≥ 5% pacientov liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal s bortezomibom.

Neutropénia, trombocytopenia a anémia boli najčastejšie hlásené hematologické udalosti pri kombinovanej liečbe Caelyxom pegylated liposomal + bortezomibom, ako aj pri monoterapii bortezomibom. Incidencia neutropénie v 3. a 4. stupni bola vyššia v skupine liečenej kombinovanou liečbou než v skupine s monoterapiou (28 % v. 14 %). Incidencia trombocytopenie v 3. a 4. stupni bola vyššia v skupine s kombinovanou liečbou než v skupine s monoterapiou (22 % v. 14 %). Incidencia anémie bola podobná v oboch liečebných skupinách (7 % v. 5 %).

Stomatitída sa hlásila častejšie v skupine s kombinovanou liečbou (16 %) než v skupine s monoterapiou (3 %) a viac prípadov bolo v 2. stupni alebo v stupni menšej závažnosti. 3. stupeň stomatitídy sa hlásil u 2 % pacientov v skupine s kombinovanou liečbou. Nehlásil sa žiadny 4. stupeň stomatitídy.

Nauzea a vracanie sa častejšie hlásili v skupine s kombinovanou liečbou (40 % a 28 %) než v skupine s monoterapiou (32 % a 15 %) a zväčša boli 1. alebo 2. stupňa závažnosti.

Prerušenie liečby jedným alebo oboma liečivami z dôvodu nežiaducich udalostí sa pozorovalo u 38 % pacientov. Medzi časté nežiaduce udalosti, ktoré viedli k prerušeniu liečby bortezomibom a Caelyxom pegylated liposomal, patrili PPE, neuralgia, periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, trombocytopenia, znížená ejekčná frakcia a únava.

Tabuľka 7. Nežiaduce účinky súvisiace s liečbou hlásené v klinickom skúšaní mnohopočetného myelómu (Caelyx pegylated liposomal 30 mg/m² v kombinácii s bortezomibom každé 3 týždne) podľa závažnosti, triedy orgánových systémov podľa databázy MeDRA a príslušnej terminológie

Veľmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100, < 1/10); Menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)

CIOMS III

NÚ podľa telesného systému	Všetky závažnosti n=318 (≥ 5 %)	3./4. stupeň** n=318 (≥ 5 %)	Všetky závažnosti n=318 (1-5 %)
Infekcie a nákazy			
Časté	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Pneumónia, nazofaryngitída, infekcie horných dýchacích ciest, orálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	Anémia, neutropénia, thrombocytopenia	Neutropénia, thrombocytopenia	

Časté	Leukopénia	Anémia, leukopénia	Febrilná neutropénia, lymfopénia
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	Anorexia		
Časté	Znížená chuť do jedla	Anorexia	Dehydratácia, hypokaliémia, hyperkaliémia, hypomagnéziémia, hyponatriémia, hypokalciémia
Menej časté		Znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy			
Časté	Nespavosť		Úzkosť
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	Periférna senzorká neuropatia, neuralgia, bolesť hlavy		
Časté	Periférna neuropatia, neuropatia, parestézia, polyneuropatia, závrat, porucha chuti	Neuralgia, periférna neuropatia, neuropatia	Letargia, hypestézia, synkopa, dyzestézia
Menej časté		Bolesť hlavy, periférna senzorká neuropatia, parestézia, závrat	
Poruchy oka			
Časté			Zápal spojiviek
Poruchy ciev			
Časté			Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenenie, hypertenzia, flebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Časté	Dyspnoe		
Menej časté		Dyspnoe	Kašeľ, krvácanie z nosa, námahové dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	Nauzea, hnačka, vracanie, zápcha, stomatitída		
Časté	Abdominálna bolesť, dyspepsia	Nauzea, hnačka, vracanie, stomatitída	Bolesť nadbrušia, ulcerácia ústnej dutiny, sucho v ústach, dysfágia, aftózna stomatitída
Menej časté		Zápcha, abdominálna bolesť, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	PPE*, vyrážka		

Časté	Suchá koža	PPE*	Pruritus, papulózna vyrážka, alergická dermatitída, erytém, nadmerná pigmentácia, petechia, alopecia, výsev vyvolaný liekom
Menej časté		Vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté	Bolesť končatín		Bolesti kĺbov a svalov, svalové kŕče, svalová slabosť, muskuloskeletárna bolesť, muskuloskeletárna bolesť v hrudníku
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Časté			Sčervenenie v oblasti semenníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	Asténia, únava, pyrexia		
Časté		Asténia, únava	Periférny edém, triaška, ochorenie podobné chrípke, pocit ťažoby, hypertermia
Menej časté		Pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Časté	Pokles telesnej hmotnosti		Zvýšená AST, pokles ejekčnej frakcie, zvýšená hladina kreatinínu, zvýšená ALT

* Palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE, syndróm ruka-noha).

** Nežiaduce udalosti v 3. alebo 4. stupni vychádzajú z termínov nežiaducich udalostí všetkých závažnosti s celkovou incidenciou $\geq 5\%$ (pozri nežiaduce udalosti uvedené v prvom stĺpci).

Program s KS súvisiacim s AIDS

Klinické štúdie u pacientov s AIDS-KS liečených Caelyxom pegylated liposomal v dávke 20 mg/m² ukázali, že myelosupresia je najčastejším nežiaducim účinkom, u ktorého sa predpokladal súvis s podávaním Caelyxu pegylated liposomal, a ktorý sa vyskytuje veľmi často (asi u polovice pacientov).

V tejto populácii sa s Caelyxom pegylated liposomal najčastejšie vyskytovala leukopénia; pozorovala sa aj neutropénia, anémia a trombocytopénia. Tieto účinky sa môžu vyskytnúť skoro na začiatku liečby. Hematologická toxicita si môže vyžadovať redukciu dávky alebo pozastavenie alebo odklad ďalšej liečby. Liečbu Caelyxom pegylated liposomal dočasne zastavte u pacientov, u ktorých je absolútny počet neutrofilov (ANC) $< 1\,000/\text{mm}^3$ a/alebo počet trombocytov $< 50\,000/\text{mm}^3$. G-CSF (alebo GM-CSF) sa môže podať ako súbežná liečba na podporu tvorby krvných buniek, keď je v nasledujúcich cykloch ANC $< 1\,000/\text{mm}^3$. Hematologická toxicita u pacientov s ovariálnym karcinómom je menej závažná ako u pacientov s AIDS-KS (pozri vyššie odsek Program s ovariálnym karcinómom).

Často sa v klinických štúdiách s Caelyxom pegylated liposomal vyskytovali respiračné nežiaduce účinky, a tieto 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 carinii* a infekcia komplexom mykobakterium avium.

Tabuľka 8. Nežiaduce účinky pozorované u pacientov s KS súvisiacim s AIDS podľa kategórií frekvencií

Veľmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Infekcie a nákazy	
časté	orálna moniliáza
Poruchy krvi a lymfatického systému	
veľmi časté	neutropénia, anémia, leukopénia
časté	trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	
časté	anorexia
Psychické poruchy	
menej časté	zmätenosť
Poruchy nervového systému	
časté	závrat
menej časté	parestézia
Poruchy oka	
časté	retinitída
Poruchy ciev	
časté	vazodilatácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
časté	dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	nauzea
časté	hnačka, stomatitída, vracanie, ulcerácia v ústnej dutine, bolesť brucha, glositída, zápcha, nauzea a vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
časté	alopécia, vyrážka
menej časté	palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
časté	asténia, horúčka, akútne reakcie súvisiace s infúziou
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	úbytok hmotnosti

Iné, menej často ($< 5\%$) pozorované, nežiaduce účinky zahŕňali reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií. V čase po uvedení lieku do obehu boli v tejto populácii zriedkavo hlásené pľuzgierové výsevy.

Často ($\geq 5\%$) sa vyskytli klinicky významné laboratórne abnormality vrátane zvýšenia alkalickéj fosfatázy; vyskytovalo sa tiež zvýšenie AST a bilirubínu, tieto zmeny sa však dávali do vzťahu so základnou chorobou a nie s Caelyxom pegylated liposomal. Menej často ($< 5\%$) bolo hlásené zníženie hladiny hemoglobínu a krvných doštičiek. Zriedkavo ($< 1\%$) sa pozorovala sepsa súvisiaca s leukopéniou. Niektoré z týchto abnormalít mohli súvisieť so základnou HIV infekciou a nie s Caelyxom pegylated liposomal.

Všetci pacienti

100 z 929 pacientov (10,8 %) so solídnymi tumormi boli opísaní ako takí, ktorí mali počas liečby Caelyxom pegylated liposomal reakcie spojené s infúziou, ako sú definované Costartovými požiadavkami: alergická reakcia, anafylaktoidná reakcia, astma, edém tváre, hypotenzia, vazodilatácia, urtikária, bolesť chrbta, bolesť na hrudníku, zimnica s triaškou, horúčka, hypertenzia, tachykardia, dyspepsia, nevoľnosť, závraty, dyspnoe, faryngitída, kožná vyrážka, pruritus, potenie, reakcie v mieste injekcie a liekové interakcie. Nie často (2 %) bolo hlásené trvalé prerušenie liečby. V programe s karcinómom prsníka sa pozorovala podobná incidencia reakcií spojených s infúziou (12,4 %) a prerušení terapie (1,5 %). U pacientov s mnohopočetným myelómom liečených Caelyxom pegylated

liposomal a bortezumibom sa hlásili reakcie súvisiace s infúziou u 3%. U pacientov s AIDS-KS boli reakcie spojené s infúziou charakterizované sčervenaním, skrátením dychu, opuchom tváre, bolesťou hlavy, zimnicou s triaškou, bolesťou chrbta, zvieraním na hrudníku a v hrdle a/alebo hypotenziou a možno ich očakávať u 5 % až 10 % prípadov. Veľmi zriedkavo sa v spojení s infúznymi reakciami pozorovali krče. U všetkých pacientov došlo k reakciám spojeným s infúziou predovšetkým počas prvej infúzie. Dočasné zastavenie infúzie obyčajne vedie k ústupu týchto príznakov bez použitia ďalšej liečby. Takmer u všetkých pacientov sa môže liečba Caelyxom pegylated liposomal obnoviť po tom, ako všetky symptómy reakcie spojené s infúziou ustúpia bez toho, aby sa reakcia znovu objavila. Reakcie spojené s infúziou sa len zriedka opakujú po prvom cykle liečby Caelyxom pegylated liposomal (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal bola hlásené myelosupresia spojená s anémiou, trombocytopéniou, leukopéniou a zriedkavo febrilnou neutropéniou.

Stomatitída bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali kontinuálne infúzie konvenčného doxorubicíniumchloridu a bola často hlásená u pacientov, ktorí dostávali Caelyx pegylated liposomal. Pacientom to nebránilo ukončiť terapiu a vo všeobecnosti nebolo potrebné upraviť dávkovanie, okrem stavu keď mala stomatitída vplyv na schopnosť pacienta prijímať potravu. V takom prípade možno predĺžiť interval medzi dávkami o 1 - 2 týždne alebo znížiť dávku (pozri časť 4.2).

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 ľuďová 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.

V zlučenej analýze 4 231 pacientov dostávajúcich Caelyx pegylated liposomal na karcinóm prsníka, ovariálny karcinóm, mnohopočetný myelóm alebo KS súvisiaci s AIDS boli menej často hlásené ventrikulárna arytmia, palpitácie, zlyhanie srdca, srdcová zástava, blokáda pravého ramienka a zníženie ejekčnej frakcie a zriedkavo boli hlásené atrioventrikulárna blokáda, cyanóza a porucha vedenia vzruchu.

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

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

Zriedkavo sa po podaní Caelyxu pegylated liposomal vyvolal návrat kožnej reakcie, ktorú spôsobila predchádzajúca rádioterapia.

Postmarketingové skúsenosti

Nežiaduce reakcie na liek identifikované počas postmarketingových skúseností s Caelyxom pegylated liposomal sú opísané v Tabuľke 9. Frekvencie sa uvádzajú podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000 vrátane ojedinelých hlásení

Tabuľka 9. Nežiaduce reakcie na liek identifikované počas postmarketingových skúseností s Caelyxom pegylated liposomal

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
veľmi zriedkavé	sekundárne nádory ústnej dutiny ¹
Poruchy ciev	
menej časté	žilová tromboembólia, vrátane tromboflebitídy, žilovej trombózy a pľúcnej embólie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
zriedkavé	lichenoidná keratóza
veľmi zriedkavé	multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

¹ 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 (pozri časť 4.4).

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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

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 topotecanom 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 topotecanom. 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 topotecan.

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 topotecan.

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 topotecan.

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 bortezumibom sa proti pacientom liečeným monoterapiou bortezumibom 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 bortezumibom v porovnaní s 8,9 mesiacmi pri kombinovanej liečbe Caelyxom pegylovaným liposomom + bortezumibom. 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 bortezumibom v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov s kombinovanou liečbou Caelyxom pegylovaným liposomom + bortezumibom. 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 bortezumibom v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % CI: 28,9-37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylovaným liposomom plus bortezumibom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Caelyx pegylovaným liposomom je dlho cirkulujúca pegylovaná liposomálna formulácia doxorubicíniumchloridu. Pegylované lipozómy obsahujú povrchovo naštiepené segmenty hydrofilného polyméru metoxypolyetylénglykolu (MPEG). Tieto lineárne skupiny MPEG sa vystierajú z lipozómového povrchu a vytvárajú tak ochranný povlak, ktorý redukuje interakcie medzi lipidovou dvojvrstvou membrány a zložkami plazmy. Toto umožňuje lipozómom Caelyxu pegylovaným liposomom 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 myši s karcinómom hrubého čreva C-26 a u transgénnych myši 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 pegylovaným liposomom 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 pegylovaným liposomom vykázal lineárnu farmakokinetiku. V rozmedzí dávok 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 Caelyx pegylovaným liposomom vykázal nelineárnu farmakokinetiku. Štandardný doxorubicíniumchlorid vykazuje rozsiahlu tkanivovú distribúciu (distribučný objem 700 až 1 100 l/m^2) a rýchly eliminačný klírens (24 až 73 l/h/m^2). Naproti tomu farmakokinetický profil Caelyxu pegylovaným liposomom ukazuje, že Caelyx pegylovaným liposomom sa prevažne zdržuje v priestore vaskulárnej tekutiny a že klírens doxorubicínu z krvi je závislý na lipozómovom 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 pegylovaným liposomom, ktoré predstavujú zväčša pegylovaný liposomálny doxorubicíniumchlorid (obsahujúci 90 % až 95 % meraného doxorubicínu), sú významne vyššie ako tie, ktoré sa dosiahli so štandardnými prípravkami doxorubicíniumchloridu.

Caelyx pegylovaným liposomom sa nemá používať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

Populačná farmakokinetika

Farmakokinetika Caelyxu pegylovaným liposomom bola vyhodnotená u 120 pacientov z 10 rôznych klinických štúdií s použitím prístupu populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetika Caelyxu pegylovaným liposomom v rozmedzí dávok 10 mg/m^2 až 60 mg/m^2 bola najlepšie popísaná pomocou dvojkompartimentového nelineárneho modelu so vstupom nultého rádu a Michaelis-Mentenovej eliminácie. Priemerný vnútorný klírens Caelyxu pegylovaným liposomom bol $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (rozpätie $0,008$ až

0,152 l/h/m²) a priemerný centrálny distribučný objem bol 1,93 l/m² (rozpätie 0,96 - 3,85 l/m²) 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 l/h/m² (rozpätie 0,008 - 0,027 l/h/m²) a priemerný centrálny distribučný objem bol 1,46 l/m² (rozpätie 1,10 - 1,64 l/m²). 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 l/h/m² (rozpätie 0,009 - 0,041 l/h/m²) a priemerný centrálny distribučný objem bol 1,95 l/m² (rozpätie 1,67 - 2,40 l/m²). 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 10 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 10. 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.

Hypotenzná 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 znášateľnosti 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, doxorubicíniumchlorid, 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 doxorubicíniumchloridu 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

20 mesiacov

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 uchovania 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

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte 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 vyzrážania alebo akékoľvek iné tuhé častice.

Pri manipulácii s roztokom 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 zried'te v 250 ml a dávky ≥ 90 mg zried'te 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 vyzrážanie 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 REGISTRÁCI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

03/2020

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

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 v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

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 DOHĽADU 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 VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Cytotoxické

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

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 DOHLĀDU 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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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****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 lekárnik.
- 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 lekárnik. 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.

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 s Vaším 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. Zabráňte otehotneniu po dobu, keď vy alebo váš partner používate Caelyx pegylated liposomal, ako aj po dobu šiestich mesiacov po ukončení tejto liečby.

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: sčervenanie tváre, dýchavičnosť, bolesť hlavy, zimnica s triaškou, bolesť chrbta, úzkosť na hrudníku a/alebo v hrdle, bolesť v hrdle, nízky alebo zvýšený krvný tlak, rýchly tlkot srdca, opuch tváre, horúčka, závraty, nutkanie na vracanie, poruchy trávenia, svrbenie, kožná vyrážka a potenie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa objavili záchvaty (kŕče). Môže sa vyskytnúť aj štípanie alebo opuch kože v mieste vpichu injekcie. Ak infúzia počas podávania Caelyxu pegylated liposomal štípe alebo bolí, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, ak:

- máte bolestivé sčervenanie kože na rukách a nohách;
- máte bolestivé sčervenanie kože a/alebo pľuzgier na tele alebo v ústach;
- máte problémy so srdcom;
- máte bolestivé miesta v ústach;
- sa objaví horúčka alebo akýkoľvek iný znak infekcie;
- máte náhlu dýchavičnosť alebo ostrú bolesť v hrudníku, ktorú môže zhoršovať hlboké dýchanie alebo kašeľ;
- máte opuch, návaly tepla alebo zvýšenú citlivosť mäkkých tkanív na nohách, niekedy s bolesťami, ktoré sa zhoršujú v stojaci alebo pri chôdzi.

Ďalšie vedľajšie účinky

V období medzi infúziami sa môže vyskytnúť nasledovné:

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

- sčervenanie, opuch a vriedky na dlaniach a na chodidlách. Tieto účinky sa pozorovali 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);
- bolesť alebo vriedky v ústach alebo v hrdle, nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, zápcha, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti;
- pokles počtu bielych krviniek, čo môže zvýšiť možnosť vzniku infekcie. Anémia (pokles počtu červených krviniek) môže spôsobiť únavnosť a pokles počtu krvných doštičiek v krvi môže zvýšiť riziko krvácania. V zriedkavých prípadoch môže nízky počet bielych krviniek viesť k závažným infekciám. Z dôvodu možnosti zmien vo vašej krvi vám budú pravidelne robiť vyšetrenia krvi. Podľa klinickej štúdie, v ktorej sa porovnávala liečba Caelyxom pegylated

liposomal s inými liečbami (bleomycín/vinkristín) u pacientov s AIDS-KS, je s Caelyxom pegylated liposomal možná vyššia pravdepodobnosť niektorých infekcií. Avšak na rozdiel od skúseností s pacientmi s AIDS-KS, keď sa porovnával Caelyx pegylated liposomal a štandardná liečba pokročilého karcinómu vaječníkov (topotekan), bolo riziko infekcií u pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal podstatne nižšie. Podobne bolo nižšie riziko zníženia počtu krvných buniek a infekcií v štúdiách s rakovinou prsníka. Niektoré z týchto účinkov môžu súvisieť s vaším ochorením a nie s Caelyxom pegylated liposomal;

- všeobecný pocit únavnosti, slabosť, pocity mravčenia alebo bolesti v rukách a nohách;
- vypadávanie vlasov.

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

- bolesť žalúdka;
- ústna kandidóza (hubová infekcia v ústach), vriedky v nose, krvácanie z nosa, opar a zápal jazyka;
- laboratórne hodnoty funkčných pečenevých testov sa počas liečby Caelyxom pegylated liposomal môžu buď zvýšiť, alebo znížiť;
- spavosť, závrat, mdloby, bolesť kostí, bolesť na hrudníku, nezvyčajné svalové napätie, bolesť svalov, kŕče alebo opuch nôh, celkový opuch, zápal sietnice (svetlo citlivá blana v oku), zvýšená tvorba slz, zahmlené videnie, pocity mravčenia alebo bolesti v rukách a nohách;
- zápaly vlasových folikulov, šupinaté kože, zápal alebo kožná vyrážka, nezvyčajná pigmentácia (sfarbenie) kože a porucha nechtov;
- problémy so srdcom, napr. nepravidelný tlkot srdca, zväčšené krvné cievy;
- horúčka, zvýšená teplota alebo akýkoľvek iný prejav infekcie, ktorá môže súvisieť s vašou chorobou;
- dýchacie ťažkosti, t.j. sťažené dýchanie alebo kašeľ, ktorý môže súvisieť s infekciami, ktorými ste sa nakazili v dôsledku vašej choroby;
- nedostatok vody v tele (dehydratácia), závažná strata hmotnosti a ochabnutie svalov, nízka hladina vápnika, horčíka, draslíka alebo sodíka v krvi, vysoká hladina draslíka v krvi;
- zápal pažeráka, zápal žalúdočnej sliznice, ťažkosti s prehĺtaním, sucho v ústach, vetry, zápal ďasien (gingivitída), zmena vnímania chuti;
- zápal pošvy;
- bolesť pri močení;
- ak ste už predtým mali počas rádioterapie (ožarovania) kožné reakcie, t.j. bolesť, sčervenanie a suchosť kože, môžu sa takéto reakcie objaviť aj pri liečbe Caelyxom pegylated liposomal;
- pri kombinovanej liečbe Caelyxom pegylated liposomal a borteomibom sa môže objaviť bolesť kĺbov, znížené alebo abnormálne pocity na podnety, zápal rohovky, sčervenanie očí, sčervenanie v oblasti semenníkov.
- 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)

- zmätenosť;
- zápal žíl a tvorba krvných zrazenín v žilách, čo môže viesť k upchatiu krvného prietoku do pľúc spôsobujúc ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudi a palpitácie;
- nezvyčajný rytmus srdca, pocit rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca (palpitácie), zlyhanie srdca, čo môže viesť k dýchavičnosti a k opuchu nôh, zástava srdca.

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

- modré sfarbenie kože a slizníc spôsobené nízkou hladinou kyslíka v krvi;
- zhrubnuté časti kože.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- závažné kožné reakcie, ako napríklad rozsiahle odlupovanie kože, pľuzgier ako aj erózia slizníc (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza);
- ak sa Caelyx pegylated liposomal užíva dlhodobo (viac ako jeden rok), môže sa vyskytnúť nádor úst.

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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. 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 štípania.

5. Ako uchovávať Caelyx pegylated liposomal

Uchovávajú tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Infúzny koncentrát 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.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 4594 8282

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
P-2740-262 Porto Salvo
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v 03/2020.

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 roztokom 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 spojené 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 vyvrátenie Caelyxu pegylated liposomal.

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