

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml přípravku Caelyx pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicini hydrochloridum v pegylované lipozomální formě.

Caelyx pegylated liposomal je doxorubicini hydrochloridum, enkapsulovaný v lipozomech s povrchově vázaným methoxypolyethylenglykolem (MPEG). Tento proces je znám jako pegylace a jeho účelem je bránit detekci lipozomů fagocytárním systémem monocytů (MPS), což prodlužuje dobu jejich cirkulace v krevním oběhu.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsahuje plně hydrogenovaný sójový lecithin (ze sójových bobů) – viz bod 4.3.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Disperze je sterilní, průsvitná a červená.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Caelyx pegylated liposomal je indikován:

- Jako monoterapie u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých je zvýšené kardiální riziko.
- K léčbě pokročilého ovariálního karcinomu u žen, u kterých chemoterapie přípravky na bázi platiny selhala jako léčba první volby.
- V kombinaci s bortezumibem k léčbě progredujícího mnohočetného myelomu u pacientů, kteří byli dříve už alespoň jednou léčeni a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo pro ni nejsou vhodní.
- K léčbě Kaposiho sarkomu (KS) sdruženého s AIDS u pacientů s nízkým počtem CD4 (< 200 CD4 lymfocytů/mm³) a s rozsáhlým mukokutánním nebo viscerálním postižením. Caelyx pegylated liposomal lze užít jako systémovou chemoterapii první volby, nebo jako chemoterapii druhé volby u pacientů s KS sdruženým s AIDS při progresi onemocnění navzdory kombinované systémové terapii tvořené minimálně dvěma z následujících přípravků: vinca alkaloidy, bleomycin a standardní doxorubicin (nebo jiné antracyklinové antibiotikum), a také u pacientů, kteří tuto terapii nesnáší.

4.2 Dávkování a způsob podání

Caelyx pegylated liposomal by měl být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa, specializovaného na podávání cytotoxických látek.

Caelyx pegylated liposomal má ojedinělé farmakokinetické vlastnosti a nesmí se užívat střídavě s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Dávkování

Karcinom prsu/Ovariální karcinom:

Caelyx pegylated liposomal je podáván intravenózně v dávce 50 mg/m² jednou za 4 týdny tak dlouho, dokud nemoc neprogreduje a léčba je pacientem stále tolerována.

Mnohočetný myelom

Caelyx pegylated liposomal se podává v dávce 30 mg/m² 4. den 3týdenního léčebného režimu bortezomibu ve formě 1 hodinu trvající infuze podané bezprostředně po infuzi s bortezomibem. Léčebný režim bortezomibu se skládá z dávek 1,3 mg/m² podávaných 1., 4., 8. a 11. den každé tři týdny. Dávka by se měla opakovat tak dlouho, dokud bude pacient uspokojivě reagovat a snášet léčbu. 4. den léčebného režimu obou léčivých přípravků lze posunout až o 48 hodin, jak je z lékařského hlediska zapotřebí. Mezi jednotlivými dávkami bortezomibu by mělo uplynout alespoň 72 hodin.

KS sdružený s AIDS

Caelyx pegylated liposomal se podává nitrožilně v dávce 20 mg/m² každé dva až tři týdny. Je třeba se vyvarovat intervalů kratších než 10 dnů, neboť při nich nelze vyloučit kumulaci léku a zvýšenou toxicitu. K dosažení léčebné odpovědi se doporučuje léčit pacienty po dobu dvou až tří měsíců. Pro udržení léčebné odpovědi je nutné v léčbě pokračovat dle potřeby.

Pro všechny pacienty

Pokud se u pacienta objeví časně symptomy nebo známky reakce na infuzi (viz body 4.4 a 4.8), okamžitě se infuze přerušuje, podá se vhodná premedikace (antihistaminika a/nebo krátce působící kortikosteroidy) a znovu se začne infuze pomalejší rychlostí.

Pokyny pro modifikaci dávky přípravku Caelyx pegylated liposomal

K zvládnutí nežádoucích účinků, jako palmoplantární erytrodysestezie (PPE), stomatitida nebo hematologická toxicita, může být dávka redukována nebo její podání odloženo. Pokyny pro úpravu dávky přípravku Caelyx pegylated liposomal sekundárně v závislosti k těmto nežádoucím účinkům jsou uvedeny níže v tabulkách. Klasifikace toxicity v těchto tabulkách je založena na kritériích toxicity podle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabulky pro PPE (tabulka 1) a stomatitidu (tabulka 2) udávají postup pro úpravu dávek v klinických studiích při léčbě karcinomu prsu nebo ovariálního karcinomu (úprava pro doporučený 4týdenní léčebný cyklus); jestliže se tyto toxicity objeví u pacientů s KS sdruženým s AIDS, doporučené 2 až 3týdenní cykly mohou být modifikovány podobným způsobem.

Tabulka pro hematologickou toxicitu (tabulka 3) udává přehled úpravy dávkování v klinických studiích pouze pro léčbu pacientů s karcinodem prsu a ovariálním karcinodem. Úprava dávky u pacientů s KS sdruženým s AIDS je uvedena za tabulkou 4.

Tabulka 1 PALMOPLANTÁRNÍ ERYTRODYSESTEZIE

Stupeň toxicity dle nynějšiho zhodnocení	Týden po předešlé dávce přípravku Caelyx pegylated liposomal		
	Týden 4	Týden 5	Týden 6
Stupeň 1 (mírný erytém, otok nebo deskvamace, neinterferující s denními aktivitami)	Ponechat dávku pokud pacient nemá předchozí stupeň kožní toxicity 3 nebo 4, v tom případě čekejte další týden	Ponechat dávku Pokud pacient nemá předchozí stupeň kožní toxicity 3 nebo 4, v tom případě čekejte další týden	Snížit dávku o 25 %; vrátit se k 4týdennímu intervalu

Stupeň 2 (erytém, deskvamace nebo otok, interferující ale předem nevylučující normální fyzické aktivity; malé puchýře nebo ulcerace menší než 2 cm v průměru)	Čekat další týden	Čekat další týden	Snížit dávku o 25 %; vrátit se k 4týdennímu intervalu
Stupeň 3 (puchýře, ulcerace nebo otok, interferující s chůzí nebo s normálními denními aktivitami; není možné nosit běžný oděv)	Čekat další týden	Čekat další týden	Vyřadit pacienta
Stupeň 4 (difúzní nebo lokální proces způsobený infekčními komplikacemi, nebo upoutání na lůžko nebo hospitalizace)	Čekat další týden	Čekat další týden	Vyřadit pacienta

Tabulka 2 STOMATITIDA

	Týden po předešlé dávce přípravku Caelyx pegylated liposomal		
Stupeň toxicity dle nynějšího zhodnocení	Týden 4	Týden 5	Týden 6
Stupeň 1 (nebolestivé vředy, erytém nebo slabá bolest)	Ponechat dávku pokud pacient nemá předchozí stupeň stomatitidy 3 nebo 4, v tom případě čekejte další týden.	Ponechat dávku pokud pacient nemá předchozí stupeň stomatitidy 3 nebo 4, v tom případě čekejte další týden.	Snížit dávku o 25 %; vrátit se k 4týdennímu intervalu nebo vyřadit pacienta dle lékařského posouzení
Stupeň 2 (bolestivý erytém, edém nebo vředy, ale může přijímat potravu)	Čekat další týden	Čekat další týden	Snížit dávku o 25 %; vrátit se k 4týdennímu intervalu nebo vyřadit pacienta dle lékařského posouzení
Stupeň 3 (bolestivý erytém, edém nebo vředy, ale pacient nemůže přijímat potravu)	Čekat další týden	Čekat další týden	Vyřadit pacienta
Stupeň 4 (vyžaduje parenterální nebo enterální podporu)	Čekat další týden	Čekat další týden	Vyřadit pacienta

Tabulka 3 HEMATOLOGICKÁ TOXICITA (ANC NEBO TROMBOCYTY) – VEDENÍ PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU NEBO S OVARIÁLNÍM KARCINOMEM

STUPEŇ	ANC	TROMBOCYTY	MODIFIKACE
Stupeň 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Pokračování léčby bez redukce dávky.
Stupeň 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Počkat dokud ANC \geq 1 500 a trombocyty \geq 75 000; pak pokračovat s dávkou bez redukce.
Stupeň 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Počkat dokud ANC \geq 1 500 a trombocyty \geq 75 000; pak pokračovat s dávkou bez redukce.
Stupeň 4	< 500	< 25 000	Počkat dokud ANC \geq 1 500 a trombocyty \geq 75 000; pak snížit dávku o 25 % nebo pokračovat s plnou dávkou s podporou růstového faktoru.

U pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal v kombinaci s bortezomibem, u kterých dochází k PPE nebo stomatitidě, by se měla dávka přípravku Caelyx pegylated liposomal upravit podle popisu výše v tabulce 1, respektive tabulce 2. Níže uvedená tabulka 4 obsahuje popis další úpravy dávkování v klinickém hodnocení léčby pacientů s mnohočetným myelomem, kteří užívají kombinovanou terapii přípravkem Caelyx pegylated liposomal s bortezomibem. Podrobnější informace o dávkování bortezomibu a jeho úpravách viz SmPC bortezomibu.

Tabulka 4 Úprava dávkování při kombinované terapii Caelyx pegylated liposomal + bortezomib - pacienti s mnohočetným myelomem

Stav pacienta	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Horečka \geq 38°C a ANC < 1 000/mm ³	Pokud je to před 4. dnem, v tomto cyklu dávku nepodávejte; pokud je to po 4. dni, snižte další dávku o 25 %.	Snižte další dávku o 25 %.
V kterýkoli den podávání léku po 1. dni každého cyklu: Počet trombocytů < 25 000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Pokud je to před 4. dnem, v tomto cyklu dávku nepodávejte; pokud je to po 4. dni, snižte v dalších cyklech dávku o 25 %, je-li dávka bortezomibu snížena kvůli hematologické toxicitě.*	Nepodávejte; pokud v cyklu nejsou podány 2 nebo více dávek, snižte v následujících cyklech dávku o 25 %.
Nehematologická toxicita ve vztahu k léku stupně 3 nebo 4	Nepodávejte, dokud se stupeň nesníží na < 2, následně všechny dávky snižte o 25 %.	Nepodávejte, dokud se stupeň nesníží na < 2, následně všechny dávky snižte o 25 %.
Neuropatická bolest nebo periferní neuropatie	Žádná úprava dávky.	Viz SmPC bortezomibu.

*více informací o dávkování bortezomibu a úpravě dávek viz SmPC bortezomibu

U pacientů s KS sdruženým s AIDS léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal může hematologická toxicita vyžadovat snížení dávky nebo přerušení či oddálení terapie. Dočasně přerušete léčbu přípravkem Caelyx pegylated liposomal u pacientů, pokud je počet ANC < 1 000/mm³ a/nebo počet trombocytů < 50 000/mm³. G-CSF (nebo GM-CSF) může být podán jako souběžná léčba na podporu krevního obrazu, když v následujících cyklech počet ANC klesne pod 1 000/mm³.

Pacienti s porušenou funkcí jater

Farmakokinetika přípravku Caelyx pegylated liposomal, stanovená u malého počtu pacientů se zvýšenými hladinami celkového bilirubinu, se neliší od pacientů s normálním celkovým bilirubinem; nicméně dokud nebudou získané další zkušenosti, dávkování přípravku Caelyx pegylated liposomal u pacientů s porušenou funkcí jater by mělo být redukováno na základě výsledků klinických studií s karcinomem prsu a s ovariálním karcinomem následovně: na začátku léčby, pokud je bilirubin mezi 1,2 – 3,0 mg/dl, první dávka je redukována o 25 %. Jestliže je bilirubin > 3,0 mg/dl, první dávka je redukována o 50 %. Jestliže pacient toleruje první dávku bez zvýšení sérového bilirubinu nebo jaterních enzymů, dávka pro cyklus 2 může být zvýšena na hladinu příští dávky, tj. jestliže je první dávka redukována o 25 %, zvýší se v cyklu 2 na plnou dávku; jestliže je první dávka redukována o 50 %, zvýší se v cyklu 2 na 75 % plné dávky. Dávkování se může zvýšit na plnou dávku v následujících cyklech, pokud bude tolerována. Přípravek Caelyx pegylated liposomal může být podáván pacientům s metastázami jater, kterým se současně zvyšuje bilirubin a jaterní enzymy až do čtyřnásobného horního limitu normálního rozmezí. Před podáním přípravku Caelyx pegylated liposomal je nutné zhodnotit jaterní funkci za pomoci běžných klinických laboratorních vyšetření, jako jsou ALT/AST, alkalická fosfatáza a bilirubin.

Pacienti s porušenou funkcí ledvin

Vzhledem k tomu, že je doxorubicin metabolizován v játrech a vylučován žlučí, úprava dávkování by neměla být vyžadována. Výsledky populační farmakokinetiky (v rozmezí stanovované clearance kreatininu 30 – 156 ml/min) ukazují, že clearance přípravku Caelyx pegylated liposomal není ovlivněná funkcí ledvin. U pacientů s clearancí kreatininu menší než 30 ml/min nejsou farmakokinetické údaje známé.

Pacienti s KS sdruženým s AIDS se splenektomií

Vzhledem k tomu, že s podáváním přípravku Caelyx pegylated liposomal u pacientů, kteří měli splenektomii nejsou zkušenosti, léčba s přípravkem Caelyx pegylated liposomal se u nich nedoporučuje.

Pediatričtí pacienti

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené. Podávání přípravku Caelyx pegylated liposomal dětem do 18 let se nedoporučuje.

Starší pacienti

Populační analýzy ukázaly, že věk v sledovaném rozmezí (21 – 75 let) významně nemění farmakokinetiku přípravku Caelyx pegylated liposomal.

Způsob podání

Caelyx pegylated liposomal je podáván jako intravenózní infuze. Další pokyny pro přípravu a zvláštní opatření pro používání viz bod 6.6.

Přípravek Caelyx pegylated liposomal nepodávejte ve formě bolusové injekce nebo neředěné disperze. Doporučuje se spojit infuzní linku pro Caelyx pegylated liposomal postranním portem intravenózní infuze 5 % (50 mg/ml) roztoku glukosy, aby se tak dosáhlo dalšího zředění a minimalizovalo se riziko trombózy a extravazace. Infuzi lze aplikovat do periferní žíly. Nepoužívejte spolu s in-line filtry. Caelyx pegylated liposomal nesmí být aplikován intramuskulární nebo subkutánní cestou (viz bod 6.6).

Pro dávky < 90 mg: Caelyx pegylated liposomal se zředí v 250 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztoku glukosy na infuzi.

Pro dávky ≥ 90 mg: Caelyx pegylated liposomal se zředí v 500 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztoku glukosy na infuzi.

Karcinom prsu/Ovariální karcinom/Mnohočetný myelom

Pro minimalizaci rizika reakcí po infuzi se počáteční dávka nepodává rychlostí větší než 1 mg/min. Jestliže nejsou pozorované žádné reakce po infuzi, může být následující infuze přípravku Caelyx pegylated liposomal podávána po dobu 60 minut.

U těch pacientů, kteří měli reakci na infuzi, by se měl postup infuze modifikovat následujícím způsobem:

5 % z celkové dávky by mělo být podáváno pomalu během prvních 15 minut. Jestliže je dávka tolerována bez nežádoucí reakce, rychlost infuze může být zdvojnásobena v následujících 15 minutách. Jestliže je tolerována, může být infuze dokončena během následující hodiny do celkového času trvání infuze 90 minut.

KS sdružený s AIDS

Dávka přípravku Caelyx pegylated liposomal je zředěná ve 250 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztoku glukosy a aplikovaná intravenózní infuzí po dobu delší než 30 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Caelyx pegylated liposomal nesmí být užíván k léčbě KS sdruženého s AIDS, který může být účinně léčen lokálními přípravky nebo systémově podaným alfa-interferonem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k různým farmakokinetickým profilům a dávkovacím schémátům by se neměl přípravek Caelyx pegylated liposomal používat střídavě s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Srdeční toxicita

Doporučuje se, aby všichni pacienti léčení přípravkem Caelyx pegylated liposomal byli rutinně vyšetřováni elektrokardiograficky. Přechodné změny EKG křivky, jako je oploštění vlny T, deprese úseku S-T a benigní arytmie, není třeba mandatorně považovat za indikace k přerušení léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal. Nicméně, významnějším indikátorem kardiotoxických účinků je oploštění komplexu QRS. Pokud se tato změna objeví, je třeba zvážit přesnější a citlivější vyšetření možného antracyklinového poškození myokardu, tj. endomyokardiální biopsii.

Specifičtějšími metodami k monitorování a hodnocení srdečních funkcí než v porovnání s EKG záznamem je hodnocení ejekční frakce levé komory pomocí echokardiografie, anebo lépe pomocí Multigatové Angiografie (MUGA). Tato vyšetření musí být prováděna rutinně před zahájením léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal a pravidelně opakována v průběhu léčby. Hodnocení funkce levé komory je třeba považovat za mandatorní před každou další aplikací přípravku Caelyx pegylated liposomal, pokud by byla překročena kumulativní dávka antracyklinu 450 mg/m².

Výše uvedené vyšetřovací a hodnotící postupy, užívané k monitorování srdeční výkonnosti v průběhu antracyklinové terapie, jsou prováděny v následujícím pořadí: EKG záznam, hodnocení ejekční frakce levé komory, endomyokardiální biopsie. Pokud výsledky vyšetření nasvědčují možnému poškození srdce v důsledku léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal, je třeba pečlivě zvážit, zda očekávaný prospěch z pokračující terapie vyváží riziko irreverzibilního srdečního poškození.

Pacientům se srdečním onemocněním vyžadujícím terapii se podává přípravek Caelyx pegylated liposomal pouze tehdy, když očekávaný prospěch převáží rizika pacienta.

S opatrností je třeba podávat přípravek Caelyx pegylated liposomal u pacientů se srdeční dysfunkcí.

Kdykoli je podezření na kardiomyopatii, tzn. kdykoli ejekční frakce levé komory relativně poklesne pod hodnoty před léčbou a/nebo je ejekční frakce levé komory nižší než prognosticky relevantní hodnota (např. < 45 %), může být zváženo provedení endomyokardiální biopsie a musí se pečlivě zhodnotit, zda očekávaný prospěch z pokračující terapie vyváží riziko potenciálního irreverzibilního srdečního poškození.

Náhle může dojít k městnavému srdečnímu selhání způsobeného kardiomyopatií, aniž se předem objevily změny na EKG - a to dokonce i za několik týdnů po ukončení léčby.

S opatrností musí být sledováni pacienti, kteří byli léčeni jinými antracykliny. Do celkové dávky doxorubicin-hydrochloridu je třeba vzít v úvahu rovněž jakoukoli dřívější (nebo současně probíhající) terapii s kardiotoxickými léčivými, jako jsou jiné antracykliny/antrachinony nebo např. fluoruracil. Srdeční toxicita se může také vyskytnout při kumulativních dávkách antracyklinů nižších než 450 mg/m² u pacientů s předchozím mediastinálním ozařováním nebo u těch, kteří současně užívají cyklofosfamidovou léčbu.

Bezpečný profil dávkovacího schématu u kardiaků, doporučený pro karcinom prsu a ovariální karcinom (50 mg/m²) je podobný profilu dávky 20 mg/m² u pacientů s AIDS-KS (viz bod 4.8).

Myelosuprese

Mnoho pacientů léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal má bazální myelosupresi v důsledku takových faktorů, jako jejich předcházející HIV onemocnění nebo léčba mnoha současně podávanými přípravky nebo mnoha přípravky podávanými v předchozí léčbě, nebo tumory týkající se kostní dřeně. V pivotních klinických studiích u pacientů s ovariálním karcinomem léčených dávkou 50 mg/m², myelosuprese byla většinou slabá až středně silná, reverzibilní a nebyla spojená s epizodami neutropenické infekce nebo sepse. Navíc, v kontrolované klinické studii s přípravkem Caelyx pegylated liposomal ve srovnání s topotekanem, výskyt sepsí vztahujících se k léčbě byl podstatně menší u pacientek s ovariálním karcinomem, léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal ve srovnání se skupinou, léčenou topotekanem. Obdobně nízká incidence myelosuprese byla viděna v klinické studii, kde byly pacientky s metastazujícím karcinomem prsu léčeny přípravkem Caelyx pegylated liposomal v první volbě. V protikladu se zkušenostmi u pacientek s karcinomem prsu nebo s ovariálním karcinomem je výskyt myelosuprese u pacientů s KS sdruženým s AIDS nežádoucím účinkem limitujícím velikost dávky (viz bod 4.8). Vzhledem k možnosti suprese funkce kostní dřeně, je nutno v průběhu terapie přípravkem Caelyx pegylated liposomal často pravidelně vyšetřovat krevní obraz, a to minimálně před podáním každé další dávky přípravku Caelyx pegylated liposomal.

Perzistující závažná myelosuprese může vyústit až v superinfekci nebo hemoragii.

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s KS sdruženým s AIDS byl při léčbě přípravkem Caelyx pegylated liposomal ve srovnání s dávkovacím režimem bleomycin/vinkristin zjištěn vyšší výskyt oportunních infekcí. Pacienti i lékaři si musí být této vyšší incidence vědomi a v případě potřeby proto podniknout potřebná opatření.

Sekundární hematologické malignity

Jako u jiných DNA-porušujících cytostatických látek byly u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu doxorubicinem hlášeny sekundární akutní myeloidní leukemie a myelodysplasie. Proto každý pacient léčený doxorubicinem musí být sledován hematologicky.

Sekundární orální neoplasmata

Velmi vzácné případy sekundárního karcinomu dutiny ústní byly hlášeny u pacientů užívajících dlouhodobě (více než jeden rok) Caelyx pegylated liposomal nebo u těch, kteří byli vystaveni kumulativní dávce vyšší než 720 mg/m². Případy sekundárního karcinomu dutiny ústní byly diagnostikovány jednak během léčby s přípravkem Caelyx pegylated liposomal, jednak až do 6let po poslední dávce. Pacienti mají být monitorováni v pravidelných intervalech pro přítomnost ulcerace v dutině ústní nebo ústního diskomfortu, který může být známkou sekundárního karcinomu dutiny ústní.

Reakce sdružené s infuzí

Během několika minut po zahájení infuze přípravku Caelyx pegylated liposomal se mohou objevit závažné a někdy až život ohrožující reakce sdružené s infuzí, které lze charakterizovat jako podobné alergickým nebo anafylaktickým reakcím, se symptomy včetně astmatu, zrudnutí, kopřivkové vyrážky, bolesti na hrudi, zvýšené teploty, hypertenze, tachykardie, svědění, pocení, zkráceného dechu, otoku obličeje, zimnice, bolesti v zádech, napětím na hrudi nebo v krku a/nebo hypertenze.

Velmi vzácně byly také pozorovány křeče v souvislosti s reakcemi na infuzi. Dočasné přerušení infuze obvykle upraví tyto symptomy bez další léčby. Nicméně je nutné mít k dispozici k okamžitému použití látky, které tyto symptomy léčí (jako jsou antihistaminika, kortikosteroidy, adrenalin a antikonvulziva), a vybavení pro akutní pomoc. U většiny pacientů je možno pokračovat v léčbě po odeznění všech symptomů, bez jejich opakovaného výskytu. Reakce sdružené s infuzí se po prvním léčebném cyklu objevují znovu jen vzácně. Pro minimalizaci rizika reakcí po infuzi by měla být počáteční dávka podaná rychlostí ≤ 1 mg/min (viz bod 4.2).

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPE)

PPE se vyznačuje bolestivými, makulárními, zarudlými kožními erupcemi. U pacientů se tato příhoda obvykle pozoruje po dvou nebo třech cyklech léčby. Zlepšení obvykle nastává za 1 až 2 týdny, a v některých případech může dojít k úplnému vymizení až za 4 týdny nebo později. K profylaxi a léčbě PPE se používá pyridoxin v dávce 50 až 150 mg za den a kortikosteroidy, tyto terapie však nebyly ve studiích fáze III hodnoceny. Další strategie prevence a léčby PPE zahrnují udržování rukou a nohou v chladu tím, že se vystaví studené vodě (namáčení, lázeň nebo plavání), vyhýbání se nadměrně horké vodě a jejich neomezování (žádné těsné ponožky, rukavice ani boty). Zdá se, že PPE primárně souvisí s dávkovacím schématem a může se omezit prodloužením dávkovacího intervalu o 1 až 2 týdny (viz bod 4.2). Tato reakce nicméně může být u některých pacientů závažná a ochromující a může vyžadovat vysazení léčby (viz bod 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

Intersticiální plicní onemocnění (interstitial lung disease, ILD), které může akutně propuknout, se pozorovalo u pacientů, kterým se podával pegylovaný liposomální doxorubicin, zahrnovalo fatální případy (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů zhorší respirační příznaky, jako dyspnoe, suchý kašel a horečka, musí se podávání přípravku Caelyx pegylated liposomal přerušit a pacienta neprodleně vyšetřit. Pokud se ILD potvrdí, musí se léčba přípravkem Caelyx pegylated liposomal ukončit a pacienta náležitě léčit.

Extravazace

Ačkoliv lokální nekróza po extravazaci byla hlášena velmi vzácně, přípravek Caelyx pegylated liposomal je považován za dráždivý. Studie na zvířatech naznačují, že podávání doxorubicin-hydrochloridu ve formě liposomální formulace snižuje potenciál pro poškození při extravazaci. Pokud se nějaké známky nebo příznaky extravazace objeví (např. píchání, erytém), infuzi ihned ukončete a znovu začnete podávat do jiné žíly. Ke zmírnění lokální reakce může pomoci aplikace ledu nad místem extravazace po dobu přibližně 30 minut. Přípravek Caelyx pegylated liposomal se nesmí podávat intramuskulárně ani subkutánně.

Pacienti s diabetem

Je nutno mít na paměti, že každá lahvička přípravku Caelyx pegylated liposomal obsahuje sacharosu a dávka se podává v 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Běžné nežádoucí účinky, které vyžadovaly úpravu dávkování nebo přerušení léčby, viz bod 4.8.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Až dosud nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí léčivého přípravku Caelyx, ačkoliv klinické studie fáze II s přípravkem Caelyx pegylated liposomal v kombinaci s běžnými látkami pro chemoterapii byly provedeny u pacientek s gynekologickými malignitami. Opatrnosti je třeba při užití léčivých přípravků, u nichž jsou známy interakce se standardním doxorubicin-hydrochloridem. Přípravek Caelyx pegylated liposomal může, stejně jako ostatní přípravky na bázi doxorubicin-hydrochloridu, potencovat toxické účinky ostatních protinádorových přípravků. Během klinických studií u pacientů se solidním nádorem (včetně karcinomu prsu a ovariálního karcinomu),

kteří byli současně léčeni konkomitantním cyklofosfamidem nebo taxany, nebyly pozorovány žádné nové, dodatečné toxicity. U pacientů s AIDS byly u standardního doxorubicin-hydrochloridu hlášeny exacerbace cyklofosfamidem vyvolané hemoragické cystitidy a zvýšení hepatotoxicity 6-merkaptopurinu. Je nutná opatrnost při podávání jakýchkoliv jiných cytotoxických přípravků, zejména myelotoxické přípravky současně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Doxorubicin-hydrochlorid podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Proto by přípravek Caelyx pegylated liposomal neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Kvůli genotoxickému potenciálu doxorubicin-hydrochloridu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci po dobu léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal a 8 měsíců po jejím ukončení.

Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci a nepočít dítě v průběhu léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal a 6 měsíců po jejím ukončení.

Kojení

Není známo, zda je Caelyx pegylated liposomal vylučován do mateřského mléka. Protože mnohá léčiva, včetně antracyklinů, jsou vylučována do mateřského mléka a vzhledem k potenciální možnosti závažných nežádoucích reakcí u kojených dětí, musí proto matky přerušit kojení před zahájením léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal. Odborníci doporučují, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily své děti, a tak zabránily přenosu viru HIV.

Fertilita

Účinek doxorubicin-hydrochloridu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Caelyx pegylated liposomal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nicméně v některých dosud provedených klinických studiích se při podávání přípravku Caelyx pegylated liposomal ojediněle (< 5 %) vyskytly závratě a somnolence. Pacienti, u nichž se tyto projevy vyskytnou, se musí vyvarovat řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly neutropenie, nauzea, leukopenie, anemie a únava.

Závažnými nežádoucími účinky (nežádoucí účinky stupně 3/4 vyskytující se u $\geq 2\%$ pacientů) byly neutropenie, PPE, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie, stomatitida, únava, průjem, zvracení, nauzea, pyrexie, dyspnoe a pneumonie. S menší frekvencí hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly pneumonii vyvolanou *Pneumocystis jirovecii*, bolest břicha, cytomegalovirové infekce včetně cytomegalovirové chorioretinitidy, astenii, srdeční blokádu, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, plicní embolii, tromboflebitidu, žilní trombózu, anafylaktickou reakci, anafylaktoidní reakci, toxickou epidermální nekrolýzu a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal u 4 231 pacientů při léčbě karcinomu prsu, karcinomu ovarií, mnohočetného myelomu a KS sdruženého s AIDS. Rovněž jsou zahrnuty nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh, které jsou označeny "b". Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi

vzácné (< 1/10 000) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině frekvencí jsou tam, kde je to relevantní, nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal

Třída orgánových systémů	Frekvence všech stupňů závažnosti	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Sepse
		Pneumonie
		Pneumonie vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Cytomegalovirové infekce včetně cytomegalovirové chorioretinitidy
		Infekce vyvolaná <i>Mycobacterium avium</i> complex
		Kandidóza
		Herpes zoster
		Infekce močových cest
		Infekce
		Infekce horních dýchacích cest
		Orální kandidóza
		Folikulitida
		Faryngitida
	Nasofaryngitida	
Méně časté	Herpes simplex	
	Mykotické infekce	
Vzácné	Oportunní infekce (zahrnující <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	Akutní myeloidní leukémie ^b
		Myelodysplastický syndrom ^b
		Orální neoplasma ^b
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopenie
		Neutropenie
		Lymfopenie
		Anémie (včetně hypochromní)
	Časté	Trombocytopenie
		Febrilní neutropenie
	Méně časté	Pancytopenie
Vzácné	Trombocytóza	
	Selhání kostní dřeně	
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
	Vzácné	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a		Velmi časté
	Časté	Kachexie

výživy		Dehydratace
		Hypokalemie
		Hyponatremie
		Hypokalcemie
	Méně časté	Hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Hypomagnesemie
		Stav zmatenosti
		Úzkost
		Deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Insomnie
		Periferní neuropatie
		Periferní senzická neuropatie
		Neuralgie
		Parestezie
		Hypestezie
		Dysgeuzie
		Bolest hlavy
	Méně časté	Letargie
		Závrať
		Polyneuropatie
		Křeče
		Synkopa
		Dysestezie
Poruchy oka	Časté	Somnolence
	Méně časté	Konjunktivitida
		Rozmazané vidění
Vzácné	Zvýšené slzení	
Srdeční poruchy ^a	Časté	Retinitida
	Méně časté	Tachykardie
		Palpitace
		Srdeční zástava
		Srdeční selhání
		Městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Kardiomyopatie
		Kardiotoxicita
		Komorová arytmie
		Blokáda pravého Tawarova raménka
Poruchy vedení vzruchu		
Cévní poruchy	Časté	Atrioventrikulární blokáda
		Cyanóza
		Hypertenze
	Méně časté	Hypotenze
		Zarudnutí
		Plicní embolie
		Nekróza v místě infuze (včetně nekrózy měkkých tkání a nekrózy kůže)
		Flebitida
	Vzácné	Ortostatická hypotenze
		Tromboflebitida
Žilní trombóza		
Vazodilatace		

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe	
		Námahová dyspnoe	
		Epistaxe	
		Kašel	
	Méně časté	Astma	
		Hrudní diskomfort	
	Vzácné	Stažení hrdla	
Není známo	Intersticiální plicní onemocnění		
Gastrointesti- nální poruchy	Velmi časté	Stomatitida	
		Nauzea	
		Zvracení	
		Průjem	
		Zácpa	
	Časté	Gastritida	
		Aftózní stomatitida	
		Vředy v ústech	
		Dyspepsie	
		Dysfagie	
		Ezofagitida	
		Bolest břicha	
		Bolest v horní části břicha	
		Bolest v ústech	
		Sucho v ústech	
	Méně časté	Flatulence	
		Gingivitida	
	Vzácné	Glositida	
		Vředy na rtech	
	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie ^a
			Vyrážka (včetně erytematózní, makulopapulární a papulární)
			Alopecie
		Časté	Kožní exfoliace
			Puchýř
			Suchá kůže
			Erytém
			Svědění
Hyperhidróza			
Hyperpigmentace kůže			
Méně časté		Dermatitida	
		Exfoliativní dermatitida	
		Akné	
		Vředy na kůži	
		Alergická dermatitida	
		Kopřivka	
		Změny barvy kůže	
		Petechie	
		Porucha pigmentace	
		Porucha nehtů	
Vzácné		Toxická epidermální nekrolýza	
		Erythema multiforme	
		Bulózní dermatitida	

		Lichenoidní keratóza
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom ^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest (včetně muskuloskeletální bolesti na hrudi, bolesti zad, bolesti v končetinách)
	Časté	Svalové spasmy
		Myalgie
		Artralgie
	Bolest kostí	
	Méně časté	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Dysurie
Poruchy reprodukčního systému	Méně časté	Bolest v prsech
	Vzácné	Vaginální infekce Erytém šourku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie
		Únava
	Časté	Reakce související s infuzí
		Bolest
		Bolest na hrudi
		Onemocnění podobné chřipce
		Zimnice
		Zánět sliznic
		Astenie
	Malátnost	
Méně časté	Otok	
	Periferní otok	
	Extravazace v místě podání	
	Reakce v místě injekce	
Vzácné	Otok obličeje	
	Hypertermie	
	Vzácné	Porucha sliznic
Vyšetření	Časté	Pokles tělesné hmotnosti
	Méně časté	Snížení ejakční frakce
	Vzácné	Abnormální testy jaterních funkcí (včetně zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alaninaminotransferázy a zvýšení aspartátaminotransferázy)
Zvýšení kreatininu v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Recall fenomén po ozařování ^a

^a Viz Popis vybraných nežádoucích účinků

^b Poregistrační nežádoucí účinek

Popis vybraných nežádoucích účinků
Palmoplantární erytrodysestezie

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným v klinických studiích u karcinomu prsu/ovarií byla palmoplantární erytrodysestezie (PPE). Celková incidence hlášené PPE byla 41,3 % v klinických studiích u karcinomu ovarii a 51,1 % v klinických studiích u karcinomu prsu. Tyto účinky byly většinou mírné, přičemž závažné (stupeň 3) případy byly hlášeny u 16,3 % a u 19,6 % pacientů. Hlášená incidence život ohrožujících (stupeň 4) případů byla < 1 %. PPE vedla k trvalému vysazení léčby jen zřídka (1,9 % a 10,8 %). PPE byla hlášena u 16 % pacientů s mnohočetným myelomem léčených kombinací terapií pomocí přípravku Caelyx pegylated liposomal s bortezomibem. PPE stupně 3 byla hlášena u 5 % pacientů. PPE stupně 4 hlášena nebyla. U populace s KS sdruženým s AIDS byla míra výskytu PPE podstatně nižší (1,3 % všechny stupně, 0,4 % PPE stupně 3, žádná PPE stupně 4). Viz bod 4.4.

Oportunní infekce

V klinických studiích přípravku Caelyx pegylated liposomal se běžně vyskytovaly respirační nežádoucí účinky, a mohou souviset s oportunními infekcemi (OI) u populace s AIDS. Oportunní infekce jsou pozorovány u pacientů s KS po podání přípravku Caelyx pegylated liposomal a často se pozorují u pacientů s imunodeficiencí vyvolanou virem HIV. Nejčastěji pozorovanou OI v klinických studiích byla kandidóza, cytomegalovirová infekce, infekce herpes simplex, pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* a mycobacterium avium complex.

Kardiotoxicita

Terapie doxorubicinem v kumulativních dávkách > 450 mg/m² nebo při nižších dávkách pro pacienty s rizikovými faktory srdečního onemocnění je spojena se zvýšenou incidencí městnavého srdečního selhání. Endomyokardiální biopsie provedené u devíti z deseti pacientů s KS souvisejícím s AIDS, léčených kumulativními dávkami přípravku Caelyx pegylated liposomal vyššími než 460 mg/m², neprokázaly přítomnost kardiomyopatie navozené antracyklinem. Doporučená dávka přípravku Caelyx pegylated liposomal pro pacienty s KS sdruženým s AIDS činí 20 mg/m², podávaných každé dva až tři týdny. Kumulativní dávka, při níž je třeba myslet na nebezpečí kardiotoxických účinků (> 400 mg/m²), lze dosáhnout při více než 20 cyklech terapie přípravkem Caelyx pegylated liposomal během 40 – 60 týdnů.

Navíc byla u osmi pacientů se solidními tumory, léčenými antracyklinem v kumulativních dávkách 509 mg/m² – 1 680 mg/m² provedena endomyokardiální biopsie. Rozmezí Billinghamova kardiotoxického skóre bylo 0 – 1,5 stupňů. Toto stupňové skóre odpovídá nulovým až mírným kardiotoxickým účinkům.

V pivotní studii fáze III versus doxorubicinu splnilo protokolem definovaná kritéria kardiotoxicity během léčby a/nebo následného sledování 58/509 (11,4 %) randomizovaných osob (10 z nich bylo léčeno přípravkem Caelyx pegylated liposomal v dávce 50 mg/m²/každé 4 týdny versus 48 léčených doxorubicinem v dávce 60 mg/m²/každé 3 týdny). Kardiotoxicita byla definována poklesem o 20 a více bodů oproti výchozí úrovni, pokud klidová ejekční frakce levé komory zůstala v normálním rozmezí, nebo zvýšením o 10 a více bodů, pokud se výchozí normální hodnota ejekční frakce levé komory změnila na abnormální (poklesla pod dolní limit normálu). U žádné z 10 nemocných léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal, u kterých došlo ke kardiotoxicitě, na základě kritéria hodnoty ejekční frakce, nedošlo k rozvoji příznaků a známek chronického srdečního selhání. Naopak u pacientek léčených doxorubicinem, se současnou kardiotoxicitou podle kritéria ejekční frakce levé komory se rozvinuly známky a příznaky chronického srdečního selhání v 10 ze 48 případů.

U pacientů se solidními nádory, včetně podskupiny pacientek s karcinomem prsu a ovaria, léčených dávkou 50 mg/m²/cyklus s celoživotní kumulativní dávkou antracyklinu do 1 532 mg/m², byla incidence klinicky významné kardiální dysfunkce nízká. Ze 418 nemocných léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal v dávce 50 mg/m²/cyklus, u nichž byla stanovena základní hodnota ejekční frakce levé komory (LVEF) s následným nejméně jedním měřením a vyhodnocena MUGA skenováním, 88 nemocných mělo kumulativní antracyklinovou dávku > 400 mg/m², což je stupeň expozice spojený se zvýšeným rizikem kardiiovaskulární toxicity při léčbě standardní lékovou formou doxorubicinu. Jen 13 z těchto 88 pacientů (15 %) mělo alespoň jednu klinicky signifikantní změnu v hodnotě LVEF, definovanou jako hodnota LVEF menší než 45 % nebo jako pokles nejméně o 20 bodů

od základní hodnoty. Kromě toho 1 pacientka (s kumulativní dávkou 944 mg/m²) byla vyřazena z léčby ve studii pro klinické symptomy městnavého srdečního selhání.

Recall fenomén po ozařování

Obnovení kožních reakcí vzhledem k předchozí radioterapii se méně často vyskytlo s podáním přípravku Caelyx pegylated liposomal.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování doxorubicin-hydrochloridem zhoršuje toxické účinky mukositivity, leukopenie a trombocytopenie. Léčba akutního předávkování u pacientů se závažnou myelosupresí spočívá v hospitalizaci, podávání antibiotik, transfuzích trombocytů a granulocytů a symptomatické terapii mukositivity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika (antracykliny a příbuzné látky), ATC kód: L01DB01.

Mechanismus účinku

Léčivou látkou přípravku Caelyx pegylated liposomal je doxorubicin-hydrochlorid, cytotoxické antracyklinové antibiotikum získávané ze *Streptomyces peucetius* var. (*caesius*). Přesný mechanismus protinádorové aktivity doxorubicinu není znám. Obecně se však předpokládá, že za většinu jeho cytotoxických účinků je zodpovědná inhibice syntézy DNA a RNA a proteosyntézy. Jde s největší pravděpodobností o důsledek interkalace antracyklinu do prostor mezi přilehlými páry bází dvoušroubovice DNA, což brání jejímu rozvinutí, nutnému pro replikaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

U 509 nemocných byla provedena a dokončena randomizovaná studie fáze III, v níž byl srovnáván Caelyx pegylated liposomal versus doxorubicin v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Bylo dosaženo protokolem studie vyžadovaného cíle demonstrovat minimálně stejně dobrou účinnost přípravku Caelyx pegylated liposomal jako doxorubicinu – hodnota poměru rizika přežívání bez progresu dosáhla 1,00 (95% interval spolehlivosti pro poměr rizika=0,82-1,22). Hodnoty terapeutického poměru rizika pro přežívání bez progresu byly po standardizaci vzhledem k prognostickým proměnným konzistentní s hodnotami získanými v celé populaci, u níž byla zahájena léčba („intention to treat“).

Primární analýza kardiotoxických účinků prokázala, že riziko rozvoje kardiálních příhod jako funkce kumulativní dávky antracyklinu byla při podávání přípravku Caelyx pegylated liposomal významně nižší než u doxorubicinu (poměr rizika=3,16, $p < 0,001$). Žádné srdeční příhody nebyly pozorovány při podávání přípravku Caelyx pegylated liposomal s kumulací dávek vyšších než 450 mg/m².

Srovnávací studie fáze III přípravku Caelyx pegylated liposomal versus topotekan, u pacientek s epiteliálním ovariálním karcinomem po následném neúspěchu léčby první volby chemoterapií na bázi platiny, byla dokončena u 474 pacientek. U pacientek léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal byl zjištěn přínos pro celkovou dobu přežívání (overall survival = OS) ve srovnání s pacientkami léčenými topotekánem, jak ukazuje poměr rizika (hazard ratio = HR) 1,216 (95% interval spolehlivosti: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Četnosti přežívání v 1., 2. a 3. roce byly 56,3 %, 34,7 % a 20,2 % pro Caelyx pegylated liposomal, ve srovnání s 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pro topotekan.

U podskupiny patientek odpovídajících na léčbu platinou byl rozdíl větší: HR 1,432 (95% interval spolehlivosti: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Četnosti přežívání v 1., 2. a 3. roce byly 74,1 %, 51,2 % a 28,4 % pro Caelyx pegylated liposomal, ve srovnání s 66,2 %, 31,0 % a 17,5 % pro topotekan.

Léčení byla podobná u patientek s onemocněním refrakterním na léčbu platinou: HR 1,069 (95% interval spolehlivosti: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Četnosti přežívání v 1., 2. a 3. roce byly 41,5 %, 21,1 % a 13,8 % pro Caelyx pegylated liposomal, ve srovnání s 43,2 %, 17,2 % a 9,5 % pro topotekan.

Bylo provedeno randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami, porovnávající bezpečnost a účinnost kombinované terapie přípravkem Caelyx pegylated liposomal s bortezumibem a monoterapií bortezumibem u 646 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli již alespoň jednou léčeni, a u kterých nedošlo k progresi při léčbě založené na antracyklinu. U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Caelyx pegylated liposomal s bortezumibem došlo oproti pacientům léčeným monoterapií bortezumibem k významnému zlepšení primárního cílového parametru – době do progresu (time to progression – TTP), což vyplývá ze snížení rizika (risk reduction – RR) o 35 % (95% interval spolehlivosti: 21-47 %), $p < 0,0001$, založeno na 407 případech TTP. Střední TTP činila u pacientů s monoterapií bortezumibem 6,9 měsíce, oproti 8,9 měsíce u pacientů s kombinovanou terapií přípravkem Caelyx pegylated liposomal s bortezumibem. Protokolem určená předběžná analýza (založená na 249 případech TTP vedla k předčasnému ukončení hodnocení účinnosti. Tato předběžná analýza prokázala snížení rizika TTP o 45 % (95% interval spolehlivosti: 29-57 %), $p < 0,0001$. Střední doba do progresu činila u pacientů s monoterapií bortezumibem 6,5 měsíce, oproti 9,3 měsíce u pacientů s kombinovanou terapií přípravkem Caelyx pegylated liposomal s bortezumibem. Tyto výsledky, ač neúplné, byly podrobeny závěrečné analýze, určené protokolem. Závěrečná analýza celkové doby přežití provedená při mediánu doby sledování 8,6 let neprokázala významný rozdíl v celkové době přežití mezi oběma léčebnými rameny. Medián celkové doby přežití byl 30,8 měsíce (95% interval spolehlivosti: 25,2 – 36,5 měsíce) u pacientů s monoterapií bortezumibem a 33,0 měsíce (95% interval spolehlivosti: 28,9 – 37,1 měsíce) u pacientů s kombinovanou terapií přípravkem Caelyx pegylated liposomal s bortezumibem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Caelyx pegylated liposomal je dlouho cirkulující pegylovaná lipozomální léková forma doxorubicin-hydrochloridu. Pegylované lipozomy obsahují povrchově vázané segmenty hydrofilního polymeru methoxypolyethylenglykolu (MPEG). Tyto lineární skupiny MPEG vyčnívají nad povrch lipozomu a vytvářejí jakýsi ochranný kryt, snižující interakce mezi lipidovou dvojrstevnou membránou a komponentami plazmy. To umožňuje, že lipozomy přípravku Caelyx pegylated liposomal cirkulují v krevním oběhu po delší dobu. Pegylované lipozomy jsou dostatečně malé (jejich průměr činí přibližně 100 nm), aby mohly v intaktní podobě procházet narušenými stěnami cév zásobujících nádor. Evidence penetrace pegylovaných lipozomů cévními stěnami a jejich průnik a kumulace v tumorech byly pozorovány u myši s karcinomem tlustého střeva typu C-26 a u transgenních myši s lézemi typu jako KS. Pegylované lipozomy mají rovněž lipidovou matrix s nízkou permeabilitou a vnitřní vodný nárazníkový systém, jenž umožňuje uchování doxorubicin-hydrochloridu ve vazbě na lipozomy během jejich setrvání v oběhu.

Plazmatické farmakokinetické parametry přípravku Caelyx pegylated liposomal se u člověka významně liší od parametrů uváděných v literatuře pro standardní přípravky doxorubicin-hydrochloridu. Při nižších dávkách (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2) je farmakokinetika přípravku Caelyx pegylated liposomal lineární. Přes dávkové rozmezí 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 má přípravek Caelyx pegylated liposomal nelineární farmakokinetiku. Standardní doxorubicin-hydrochlorid se vyznačuje rozsáhlou tkáňovou distribucí (distribuční objem je: 700 až 1, 100 l/m^2) a velkou rychlostí eliminační clearance (24 až 73 l/hod/m^2). Naopak z farmakokinetického profilu přípravku Caelyx pegylated liposomal se ukazuje, že Caelyx pegylated liposomal je omezen převážně na objem vaskulární tekutiny a že clearance doxorubicinu z krve závisí především na jeho lipozomovém nosiči. Doxorubicin se stává dostupným teprve po extravazaci lipozomů a jejich vstupu do tkáňového kompartmentu.

Při stejně vysokých dávkách přípravku Caelyx pegylated liposomal jsou plazmatické koncentrace a hodnoty AUC, reprezentující převážně pegylovaný, lipozomální doxorubicin-hydrochlorid (obsahuje 90 % – 95 % naměřeného doxorubicinu), jsou významně vyšší než ty získané při podání standardních přípravků doxorubicin-hydrochloridu.

Přípravek Caelyx pegylated liposomal by neměl být střídavě používán s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Populační farmakokinetika

Farmakokinetika přípravku Caelyx pegylated liposomal byla hodnocena u 120 pacientů v 10 různých klinických studiích, využívajících metody populační farmakokinetiky. Farmakokinetiky přípravku Caelyx pegylated liposomal v rozmezí dávek 10 mg/m² až 60 mg/m² byla nejlépe popsána dvoukompartmentovým nelineárním modelem nultého řádu a eliminací podle Michaelis - Mentenové. Průměr vnitřní clearance přípravku Caelyx pegylated liposomal byl 0,030 l/hod/m² (rozmezí 0,008 – 0,152 l/hod/m²) a průměr centrálního distribučního objemu byl 1,93 l/m² (v rozmezí 0,96 – 3,85 l/m²) blížíci se objemu plazmy. Zdánlivý poločas se pohyboval v rozmezí 24 – 231 hod., s průměrem 73,9 hod.

Pacienti s karcinomem prsu

Farmakokinetika přípravku Caelyx pegylated liposomal, stanovená u 18 pacientek s karcinomem prsu byla podobná farmakokinetice, zjištěné u větší populace 120 pacientů s různými nádory. Průměr vnitřní clearance byl 0,016 l/hod/m² (v rozmezí 0,008 - 0,027 l/hod/m²), průměr centrálního distribučního objemu byl 1,46 l/m² (rozmezí 1,10 – 1,64 l/m²). Průměr zdánlivého poločasu byl 71,5 hod. (rozmezí 45,2 – 98,5 hod.).

Pacienti s ovariálním karcinomem

Farmakokinetika přípravku Caelyx pegylated liposomal, stanovená u 11 pacientek s ovariálním karcinomem byla podobná farmakokinetice, zjištěné u větší populace 120 pacientů s různými nádory. Průměr vnitřní clearance byl 0,021 l/hod/m² (v rozmezí 0,009 – 0,041 l/hod/m²), průměr centrálního distribučního objemu byl 1,95 l/m² (rozmezí 1,67 – 2,40 l/m²). Průměr zdánlivého poločasu byl 75,0 hod. (rozmezí 36,1 – 125 hod.).

Pacienti s KS sdruženým s AIDS

Plazmatická farmakokinetika přípravku Caelyx pegylated liposomal byla hodnocena u 23 pacientů s KS, jimž byla podána jedna dávka 20 mg/m² ve 30minutové infuzi. Farmakokinetické parametry přípravku Caelyx pegylated liposomal (primárně reprezentující především pegylovaný, lipozomální doxorubicin-hydrochlorid a nízké hladiny neenkapsulovaného doxorubicin-hydrochloridu) byly pozorovány po podání dávky 20 mg/m² a jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6. Farmakokinetické parametry pacientů s KS sdruženým s AIDS, léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal

Parametr	průměr ± standardní chyba
	20 mg/m ² (n=23)
Maximální plazmatická koncentrace* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmatická clearance (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Distribuční objem (l/m ²)	2,72 ± 0,120
Plocha pod křivkou koncentrací (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ poločas (hodiny)	5,2 ± 1,4
λ ₂ poločas (hodiny)	55,0 ± 4,8

*Měřeno na konci 30minutové infuze

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovaným podáváním přípravku Caelyx pegylated liposomal u zvířat je profil toxicity přípravku velmi podobný hlášenému profilu u pacientů dlouhodobě léčených infuzemi standardního doxorubicin-hydrochloridu. Enkapsulace doxorubicin-hydrochloridu do pegylovaných lipozomů v přípravku Caelyx pegylated liposomal měla za následek následující efekty různé závažnosti.

Kardiotoxické účinky

Studie u králíků prokázaly u přípravku Caelyx pegylated liposomal nižší kardiotoxicitu v porovnání s konvenčními přípravky obsahující doxorubicin-hydrochlorid.

Dermatotoxické účinky

Ve studiích prováděných po opakovaném podání přípravku Caelyx pegylated liposomal potkanům a psům byly pozorovány při dávkách klinicky relevantních závažné kožní zánětlivé a ulcerativní poruchy. Ve studii provedené na psech byl výskyt těchto lézí omezen snížením dávky nebo prodloužením dávkovacího intervalu mezi dvěma dávkami. Obdobné kožní léze, které jsou popisované jako palmoplantární erythrodysestezie, byly pozorovány rovněž u lidí po dlouhodobé intravenózní infuzi (viz bod 4.8).

Anafylaktická reakce

V průběhu opakovaných dávek u toxikologických studií u psů byla po podání pegylovaných lipozomů (placeba) pozorována akutní odpověď, charakterizovaná hypotenzí, zblednutím sliznic, zvýšenou salivací, emesí a střídavými obdobími hyperaktivity a hypoaktivity až letargie. Obdobná, i když méně závažná odpověď byla též zaznamenána u psů léčených přípravkem Caelyx pegylated liposomal a standardním doxorubicinem.

Rozsah hypotenzní reakce se zmenšil předlčením antihistaminiky. Reakce nicméně neohrozila život psů a psi se po přerušení léčby opět rychle zotavili.

Lokálně toxické účinky

Ze studií subkutánní tolerance vyplývá, že Caelyx pegylated liposomal na rozdíl od standardního doxorubicin-hydrochloridu způsobuje slabší lokální podráždění nebo poškození tkáně po možné extravazaci.

Mutagenní a kancerogenní účinky

Třebaže s přípravkem Caelyx pegylated liposomal dosud žádné studie neproběhly, o doxorubicin-hydrochloridu, farmakologicky léčivé látce přípravku Caelyx pegylated liposomal, je známo, že je mutagenní a kancerogenní. Pegylované placebové lipozomy nejsou ani mutagenní ani genotoxické.

Reprodukční toxicita

Caelyx pegylated liposomal v jednotlivé dávce 36 mg/kg vede u myši k mírné až středně závažné atrofii ovarii a testes. U potkanů byl po podávání přípravku Caelyx pegylated liposomal v opakovaných dávkách $\geq 0,25$ mg/kg/den pozorován pokles hmotnosti testes a hypospermie, a u psů po podávání přípravku Caelyx pegylated liposomal v opakovaných dávkách 1 mg/kg/den difúzní degenerace semenovodů a významný pokles spermatogeneze (viz bod 4.6).

Nefrotoxicita

Ve studii bylo prokázáno, že jednorázová intravenózní dávka přípravku Caelyx pegylated liposomal, dvakrát větší než dávka klinická, způsobuje renální toxicitu u opic. Renální toxicita byla pozorována i po nižších jednorázových dávkách doxorubicinu HCl u potkanů a králíků. Protože hodnocení databáze bezpečnosti přípravku Caelyx pegylated liposomal po uvedení na trh nenaznačuje u pacientů signifikantní riziko nefrotoxicity přípravku Caelyx pegylated liposomal, tato zjištění u opic nemusí být při hodnocení rizika pro pacienta relevantní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sodná sůl MPEG-DSPE
hydrogenovaný sójový lecithin
cholesterol
síran amonný

sacharosa
histidin
voda pro injekci
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

20 měsíců

Po zředění:

- Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření 24 hod. při 2 °C – 8 °C.
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba by neměla být delší než 24 hod. při 2 °C – 8 °C.
- Lahvičky s částečně použitým roztokem musí být znehodnoceny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky ze skla třídy I s šedou bromobutylovou silikonizovanou zátkou a aluminiiovým uzávěrem o objemu 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal je dodáván jako balení po jedné lahvičce nebo jako balení po deseti lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte lék, pokud si všimnete přítomnosti sraženiny nebo jakýchkoli jiných částic.

Při manipulaci s disperzí Caelyx pegylated liposomal je nutné postupovat opatrně. Vyžaduje se užívání gumových rukavic. Pokud přijde Caelyx pegylated liposomal do kontaktu s kůží nebo sliznicí, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt vodou a mýdlem. S přípravkem Caelyx pegylated liposomal je nutno zacházet stejně jako se všemi ostatními protinádorovými léky podle místních předpisů.

Určete dávku přípravku Caelyx pegylated liposomal, kterou je třeba podat (na základě doporučené dávky a velikosti povrchu těla pacienta). Natáhněte odpovídající množství přípravku Caelyx pegylated liposomal do sterilní stříkačky. Při práci s přípravkem Caelyx pegylated liposomal je nutno přísně dodržovat aseptické postupy, neboť lék neobsahuje žádnou konzervační ani bakteriostatickou látku. Před podáním je nutno odpovídající dávku přípravku Caelyx pegylated liposomal rozředit v 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi. Pro dávky < 90 mg se přípravek Caelyx pegylated liposomal zředí ve 250 ml a pro dávky ≥ 90 mg se zředí v 500 ml. Dávka může být podána infuzí po dobu 60 minut nebo 90 minut, jak je podrobně popsáno v bodě 4.2.

Užití jakéhokoli jiného ředícího roztoku, než je 5% (50 mg/ml) roztok glukosy na infuzi, nebo přítomnost jakékoli jiné bakteriostatické látky, jako je benzylalkohol, může způsobit precipitaci roztoku přípravku Caelyx pegylated liposomal.

Doporučuje se, aby infuzní linka přípravku Caelyx pegylated liposomal byla propojena postranním portem s intravenózní infuzí 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy. Infuzi lze aplikovat do periferní žíly. Nepoužívejte při infuzi in-line filtr.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 1996
Datum posledního prodloužení: 19. května 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské lékové agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměrů přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 20 mg/10 ml – 1 lahvička
KRABIČKA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 20 mg/10 ml – 10 lahviček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
Doxorubicini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml přípravku Caelyx pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicini hydrochloridum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sodná sůl MPEG-DSPE, hydrogenovaný sójový lecithin, cholesterol, síran amonný, sacharosa, histidin, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 lahvička
10 lahviček
20 mg/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po zředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Při používání nezeměňujte s jinou lékovou formou doxorubicin-hydrochloridu.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxický

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/011/001 (1 lahvička)
EU/1/96/011/002 (10 lahviček)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml – 1 lahvička
KRABIČKA CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml – 10 lahviček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
Doxorubicini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml přípravku Caelyx pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicini hydrochloridum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sodná sůl MPEG-DSPE, hydrogenovaný sójový lecithin, cholesterol, síran amonný, sacharosa, histidin, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 lahvička
10 lahviček
50 mg/25 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po zředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Při používání nezeměňujte s jinou lékovou formou doxorubicin-hydrochloridu.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxický

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/011/003 (1 lahvička)
EU/1/96/011/004 (10 lahviček)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 20 mg/10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilní koncentrát
Doxorubicini hydrochloridum

i.v. po zředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/10 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml sterilní koncentrát
Doxorubicini hydrochloridum

i.v. po zředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/25 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok doxorubicini hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Caelyx pegylated liposomal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Caelyx pegylated liposomal užívat
3. Jak se Caelyx pegylated liposomal používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Caelyx pegylated liposomal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Caelyx pegylated liposomal a k čemu se používá

Caelyx pegylated liposomal je protinádorová látka.

Přípravek Caelyx pegylated liposomal se používá k léčbě karcinomu prsu u pacientů s rizikem srdečních potíží. Přípravek Caelyx pegylated liposomal se používá k léčbě ovariálního karcinomu. Je používán z důvodu ničení rakovinných buněk, z důvodu zmenšení velikosti nádoru, zpoždění růstu nádoru a prodloužení Vašeho přežití.

Přípravek Caelyx pegylated liposomal se také používá v kombinaci s jiným lékem, bortezomibem, k léčbě mnohočetného myelomu (rakoviny krve) u pacientů, kteří už byli dříve alespoň jednou léčeni.

Přípravek Caelyx pegylated liposomal se také používá ke zlepšení Kaposiho sarkomu a zahrnuje zlepšení ve smyslu zplštění, ztenčení nebo dokonce smrštění nádoru. Ustoupit nebo dokonce vymizet mohou i další příznaky Kaposiho sarkomu, jako je otok v okolí nádoru.

Přípravek Caelyx pegylated liposomal obsahuje látku, která je schopna selektivně usmrcovat nádorové buňky. Tato léčivá látka - doxorubicin-hydrochlorid - je v přípravku Caelyx pegylated liposomal obsažena uvnitř drobných kuliček nazývaných pegylované lipozomy, které napomáhají jejímu přesunu z krevního oběhu převážně k nádorové tkáni, spíše než do normální zdravé tkáně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Caelyx pegylated liposomal používat

Nepoužívejte Caelyx pegylated liposomal

- jestliže jste alergický(á) na doxorubicin-hydrochlorid, arašídů nebo sóju nebo na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře o následujících skutečnostech:

- jestliže jste léčeni na srdeční nebo jaterní onemocnění;
- jestliže trpíte cukrovkou (diabetem), neboť přípravek Caelyx pegylated liposomal obsahuje cukr, což může vyžadovat přizpůsobení léčby diabetu;

- jestliže máte Kaposiho sarkom a byla Vám odstraněna slezina;
- jestliže zaznamenáte bolest, změnu barvy nebo nepříjemný pocit v ústech.

U pacientů, kterým se podával pegylovaný lipozomální doxorubicin, se pozorovaly případy intersticiálního plicního onemocnění, které zahrnovaly i případy úmrtí. Příznaky intersticiálního plicního onemocnění jsou kašel a dušnost, někdy doprovázené horečkou, které nejsou způsobeny fyzickou námahou. Pokud zaznamenáte příznaky, které mohou naznačovat intersticiální plicní onemocnění, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Děti a dospívající

Caelyx pegylated liposomal není doporučen k používání u dětí a mladistvých, jelikož není známo, jak tento přípravek u nich působí.

Další léčivé přípravky a Caelyx pegylated liposomal

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu;
- zvláštní opatření je třeba, jestli máte nebo jste měli protinádorovou léčbu, která snižuje počet bílých krvinek, protože to může způsobit další snížení počtu bílých krvinek. Jestliže si nejste jisti léčbou, kterou jste dostali anebo s jakýmkoliv nemocí, které jste prodělali, promluvte si se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Vzhledem k tomu, že léčivá látka doxorubicin-hydrochlorid přípravku Caelyx pegylated liposomal může způsobit vady plodu, je důležité informovat lékaře, pokud si myslíte, že jste těhotná. Ženy se musí vyvarovat otěhotnění a používat antikoncepci v době, kdy používají přípravek Caelyx pegylated liposomal, a osm měsíců po ukončení léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal. Muži musí používat antikoncepci v době, kdy používají přípravek Caelyx pegylated liposomal, a šest měsíců po ukončení léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal, aby jejich partnerka neotěhotněla. Protože doxorubicin-hydrochlorid může být škodlivý pro kojené děti, musí matky přerušit kojení před zahájením léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal. Odborníci doporučují, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily své děti, a tak zabránily přenosu viru HIV.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Caelyx pegylated liposomal cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Caelyx pegylated liposomal obsahuje sójový olej a sodík

Caelyx pegylated liposomal obsahuje sójový olej. Jestliže jste alergický(á) na arašidy nebo sóju, neužívejte tento léčivý přípravek.

Caelyx pegylated liposomal obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

3. Jak se Caelyx pegylated liposomal používá

Caelyx pegylated liposomal je výjimečná léková forma. Nesmí se užívat střídavě s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Jaké množství přípravku Caelyx pegylated liposomal Vám bude podáváno

Jestli se léčíte na karcinom prsu nebo na ovariální karcinom, přípravek Caelyx pegylated liposomal bude podáván v dávce 50 mg/m² plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti). Dávka se opakuje každé čtyři týdny tak dlouho, dokud nemoc více nepostupuje a Vy máte schopnost tolerovat léčbu.

Jestli se léčíte kvůli mnohočetnému myelomu a byl(a) jste už dříve alespoň jednou léčen(a), bude přípravek Caelyx pegylated liposomal podán v dávce 30 mg/m² plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti) jako 1 hodinu trvající nitrožilní infuze 4. dne 3týdenního léčebného režimu bortezomibu, bezprostředně po infuzi s bortezomibem. Dávka se opakuje tak dlouho, dokud budete uspokojivě reagovat a snášet léčbu.

Jestli se léčíte na Kaposiho sarkom, přípravek Caelyx pegylated liposomal bude podáván v dávce 20 mg/m² plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti). Tato dávka se opakuje každé 2 – 3 týdny po dobu 2 – 3 měsíců; a potom tak často, jak bude nezbytné k udržení Vašeho zlepšeného stavu.

Jak je přípravek Caelyx pegylated liposomal podáván

Caelyx pegylated liposomal Vám bude aplikovat lékař, a to formou infuze do žíly. V závislosti na dávce a indikaci může infuze trvat 30 minut až více než jednu hodinu (tj. 90 minut).

Jestliže jste použil(a) více přípravku Caelyx pegylated liposomal, než jste měl(a)

Akutní předávkování zhoršuje nežádoucí účinky, jako jsou bolesti v ústech nebo pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček. Léčba zahrnuje podávání antibiotik, transfúze krevních destiček a použití faktorů, stimulujících produkci bílých krvinek a léčí se příznaky bolesti v ústech.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V průběhu infuze přípravku Caelyx pegylated liposomal se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

- závažná alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním nebo dýcháním; svědivou vyrážku (kopřivku)
- zanícené a zúžené dýchací cesty v plicích, což vede ke kašli, sípotu a dušnosti (astma)
- zarudnutí, pocení, zimnice nebo horečka
- bolest nebo nepříjemné pocity na hrudi
- bolest zad
- vysoký nebo nízký krevní tlak
- zrychlený srdeční tep
- záchvaty křečí

Může dojít k úniku injekční tekutiny z žil do podkožních tkání. Pokud cítíte v průběhu infuze dávky přípravku Caelyx pegylated liposomal v místě zavedení infuzní jehly pálení nebo bolest, okamžitě o tom informujte lékaře.

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- vyvine se u Vás horečka, cítíte se unavený(á) nebo pokud máte známky tvorby modřin nebo krvácení (velmi časté)
- zarudnutí, otok, olupování nebo citlivost v rukou nebo nohou (syndrom „ruka-noha“). Tyto účinky byly pozorovány velmi často a někdy jsou závažné. V závažných případech mohou tyto účinky narušovat určité každodenní aktivity a mohou přetrvávat 4 týdny nebo déle, než zcela vymizí. Lékař může požadovat oddálení začátku a/nebo snížení dávky další léčby (viz Strategie prevence a léčby syndromu ruka-noha níže)
- boláky v ústech, těžký průjem nebo zvracení nebo pocit na zvracení (velmi časté)
- infekce (časté), včetně plicních infekcí (pneumonie) nebo infekcí, které mohou ovlivnit zrak

- dušnost (časté)
- silné bolesti žaludku (časté)
- závažná slabost (časté)
- závažná alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním nebo dýcháním; svědivou vyrážku (kopřivku) (méně časté)
- srdeční zástava (srdce přestane bít); srdeční selhání, kdy srdce do zbytku těla nepumpuje dostatek krve, což vede k dušnosti a může vést k otokům nohou (méně časté)
- krevní sraženina, která se dostane do plic, což vyvolá bolesti na hrudi a vede k dušnosti (méně časté)
- otok, horkost nebo zvýšená citlivost měkkých tkáních nohou na dotek, doprovázená někdy bolestivostí, která se zhoršuje při stání nebo při chůzi (vzácné)
- závažná nebo život ohrožující vyrážka s puchýři a olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (Stevensův-Johnsonův syndrom) nebo na většině těla (toxická epidermální nekrolýza) (vzácné).

Další nežádoucí účinky

V období mezi jednotlivými infuzemi se mohou dostavit následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- pokles počtu bílých krvinek, což může zvýšit pravděpodobnost infekcí. Ve vzácných případech mohou nízké počty bílých krvinek vést k závažným infekcím. Anemie (snížení počtu červených krvinek) může vyvolávat únavu a snížené počty krevních destiček mohou zvyšovat riziko krvácení. Kvůli těmto potenciálním změnám krvinek budete podstupovat pravidelné krevní testy.
- snížení chuti k jídlu;
- zácpa;
- kožní vyrážky, včetně zarudnutí kůže, alergické kožní vyrážky, červené nebo vystouplé vyrážky na kůži
- vypadávání vlasů
- bolest postihující svaly a hrudní svaly, klouby, paže nebo nohy
- silný pocit únavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- infekce, včetně závažné infekce postihující celé tělo (sepsa), plicní infekce, infekce vyvolávané virem herpes zoster (pásový opar), určitý typ bakteriální infekce (infekce vyvolávaná mycobacterium avium complex), infekce močových cest, plísňové infekce (včetně moučnivky a ústní moučnivky), infekce vlasových kořínků, infikované nebo podrážděné hrdlo, zanícený nos, obličejové dutiny nebo hrdlo (rýma)
- nízké počty určitého typu bílých krvinek (neutrofilů), s horečkou
- výrazné ubývání na váze a ztráta svalové hmoty, nedostatek vody v těle (dehydratace), nízká hladina draslíku, sodíku nebo vápníku v krvi
- pocit zmatenosti, pocit úzkosti, deprese, neklidný spánek
- poškození nervů, které může vést k mravenčení, necitlivosti, bolestem nebo ztrátě citlivosti, bolestem nervů, neobvyklým pocitům v kůži (jako je mravenčení nebo pocit svědění), sníženému citlivosti nebo citlivosti, zvláště na kůži
- změny vnímání chutí, bolest hlavy, silný pocit ospalosti s nízkou energií, pocit závratě;
- zánět očí (zánět spojivek)
- zrychlený tep
- vysoký nebo nízký krevní tlak, zrudnutí
- dušnost, která může být vyvolána tělesnou aktivitou, krvácení z nosu, kašel
- zanícení žaludeční sliznice nebo jícnu, vředy (boláky) v ústech, poruchy trávení, potíže s polykáním, bolest v ústech, sucho v ústech
- kožní problémy, včetně šupinaté nebo suché kůže, zarudnutí kůže, puchýřů nebo vředů (boláků) na kůži, svědění, tmavé skvrny na kůži
- nadměrné pocení
- svalová křeč nebo bolest svalů
- bolest postihující svaly, kosti nebo záda

- bolest při močení
- alergická reakce na infuzi léčiva, onemocnění podobné chřipce, zimnice, zánět výstelky tělních dutin a průduchů, jako je nos, ústa nebo dýchací trubice, pocit slabosti, celkový pocit nemoci, otok způsobený hromaděním tekutin v těle, otok rukou, kotníků nebo nohou
- ubývání na váze

Pokud je Caelyx pegylated liposomal používán samostatně, některé z těchto účinků se mohou vyskytovat s menší pravděpodobností a některé nebyly zaznamenány vůbec.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- infekce vyvolávané virem herpes simplex (opary nebo genitální herpes), plísňové infekce
- nízké počty všech typů krvinek, zvýšené počty krevních destiček (buněk, které pomáhají srážení krve)
- alergická reakce
- vysoká hladina draslíku v krvi, nízká hladina hořčíku v krvi
- poškození nervů postihující více než jednu oblast těla
- záchvaty křečí, mdloby
- nepříjemné nebo bolestivé pocity, zvláště na dotyk, pocit ospalosti
- rozmazané vidění, slzíci oči
- zrychlený nebo nepravidelný tep (palpitace), onemocnění srdečního svalu, poškození srdce
- poškození tkáně (nekróza) v místě podání injekce, zánět žil vyvolávající otok a bolest, pocit závratě při posazení nebo postavení se
- nepříjemné pocity na hrudi
- plynatost, zánět dásní (gingivitida)
- kožní problémy nebo vyrážky, včetně šupinaté nebo olupující se kůže, alergická kožní vyrážka, vředy (boláky) nebo kopřivka na kůži, změna barvy kůže, změna přirozené barvy (pigmentu) kůže, malé červené nebo rudé skvrny způsobené krvácením pod kůži, problémy s nehty, akné
- svalová slabost
- bolest prsou
- podráždění nebo bolesti v místě podání injekce
- otok obličeje, vysoká tělesná teplota
- vracející se příznaky (jako je zánět, zarudnutí nebo bolesti) v části těla, jež byly předtím ozářeny v rámci ozařování nebo byly předtím poškozeny injekcí chemoterapie do žíly

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- infekce, které se vyskytují u lidí s oslabeným imunitním systémem
- nízké počty krvinek vytvořených v kostní dřeni
- zánět sítnice, což může vést ke změnám zraku nebo oslepnutí
- abnormální srdeční rytmus, abnormální záznam srdeční činnosti na EKG (elektrokardiogram), který může být doprovázen pomalým tepem, problém se srdcem, který ovlivňuje srdeční tep a rytmus, namodralá barva kůže a sliznic způsobená nízkou hladinou kyslíku v krvi
- rozšíření krevních cév
- pocit zúžení hrdla
- bolavý a oteklý jazyk, vředy (boláky) na rtech
- kožní vyrážka s puchýři naplněnými tekutinou
- vaginální infekce, zarudnutí šourku
- problémy s výstelkou tělních dutin a průduchů v těle, jako je nos, ústa nebo dýchací trubice
- abnormální výsledky jaterních testů, zvýšená hladina „kreatininu“ v krvi

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- rakovina krve, která se vyvine rychle a postihuje krvinky (akutní myeloidní leukémie), onemocnění kostní dřeni, které postihuje krvinky (myelodysplastický syndrom), rakovina úst nebo rtů
- kašel a dušnost, případně doprovázené horečkou, které nejsou způsobeny fyzickou námahou (intersticiální plicní onemocnění)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Strategie prevence a léčby syndromu ruka-noha zahrnují:

- namáčet ruce a/nebo nohy v lázni studené vody, jak je to jen možné (např. při sledování televize, čtení nebo poslechu rádia);
- ponechat ruce a nohy nepokryté (žádné rukavice, ponožky apod.);
- zdržovat se na chladných místech;
- koupat se ve studené vodě v horkém počasí;
- vyhýbat se prudkým cvičením, které mohou způsobit trauma nohám (např. jogging);
- vyhýbat se styku kůže s velmi horkou vodou (vany s vířivou vodou, sauny);
- vyhýbat se nošení úzkých bot nebo bot s vysokými podpatky.

Pyridoxin (Vitamin B6):

- Vitamin B6 je dostupný bez lékařského předpisu.
- Užíjte 50 – 150 mg denně, jakmile zjistíte první známky zčervenání nebo mravenčení.

5. Jak Caelyx pegylated liposomal uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Po zředění:

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření 24 hod při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba by neměla být delší než 24 hod při 2 °C – 8 °C. Lahvičky s částečně použitým roztokem musí být znehodnoceny.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete přítomnosti sraženiny nebo jakýchkoli jiných částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Caelyx pegylated liposomal obsahuje

- Léčivou látkou je doxorubicini hydrochloridum. Jeden ml přípravku Caelyx pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicini hydrochloridum v pegylované lipozomální formě .
- Pomocnými látkami jsou sodná sůl MPEG-DSPE, hydrogenovaný sójový lecithin (HSPC), cholesterol, síran amonný, sacharosa, histidin, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a hydroxid sodný (k úpravě pH). Viz bod 2.

Caelyx pegylated liposomal koncentrát pro infuzní roztok: lahvičky o obsahu 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).

Jak Caelyx pegylated liposomal vypadá a co obsahuje toto balení

Caelyx pegylated liposomal je sterilní, průsvitný a červený. Caelyx pegylated liposomal je dostupný ve skleněných lahvičkách jako balení po jedné lahvičce nebo balení po deseti lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania“
Tel: +37052527100

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel: +36 1 202 1980

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 4816 6400

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel: +372 651 5120

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 48 00

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.,
Τηλ: +30 210 28 80 000

Österreich

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

España

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

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 34 61 50 50

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Baxter Medical AB
Sími: +46 8 632 64 00

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +390632491233

Κύπρος

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

Latvija

Baxter Latvia SIA
Tel: +371 677 84784

Polska

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

Portugal

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

România

BAXTER HEALTHCARE SRL
Tel: +40 372 302 053

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 (09) 862 111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 (0)8 632 64 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky (viz bod 3):

Při manipulaci s disperzí Caelyx pegylated liposomal je nutné postupovat opatrně. Vyžaduje se užívání gumových rukavic. Pokud přijde Caelyx pegylated liposomal do kontaktu s kůží nebo sliznicí, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt vodou a mýdlem. S přípravkem Caelyx pegylated liposomal je nutno zacházet stejně jako se všemi ostatními protinádorovými léky.

Určete dávku přípravku Caelyx pegylated liposomal, kterou je třeba podat (na základě doporučené dávky a velikosti povrchu těla pacienta). Natáhněte odpovídající množství přípravku do sterilní stříkačky. Při práci s přípravkem Caelyx pegylated liposomal je nutno přísně dodržovat aseptické postupy, neboť lék neobsahuje žádnou konzervační ani bakteriostatickou látku. Před podáním je nutno odpovídající dávku přípravku Caelyx pegylated liposomal rozředit v 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi. Pro dávky < 90 mg zřeďte přípravek Caelyx pegylated liposomal ve 250 ml a pro dávky ≥ 90 mg zřeďte Caelyx pegylated liposomal v 500 ml.

Pro minimalizaci rizika reakcí po infuzi je počáteční dávka podána rychlostí ne vyšší než 1 mg/minutu. Jestliže nejsou pozorované žádné reakce na infuzi, může být následující infuze přípravku Caelyx pegylated liposomal podávána po dobu 60 minut.

V programu studie léčby karcinomu prsu byla povolena u pacientů, kteří měli reakci na infuzi, modifikace postupu infuze následovně: 5 % z celkové dávky bylo podáno pomalu během prvních 15 minut. Když byla dávka tolerována bez reakce, byla následně rychlost infuze zdvojnásobena v následujících 15 minutách. Jestliže byla tolerována, mohla být infuze dokončena během následující hodiny do celkového času trvání infuze 90 minut.

Jestli má pacient časné symptomy nebo známky reakce na infuzi, musí být infuze ihned přerušena, podá se vhodná premedikace (antihistaminika a/nebo krátce působící kortikosteroidy) a infuze se znovu začne pomalejší rychlostí.

Užití jakéhokoli jiného ředícího roztoku než 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi, nebo přítomnost jakékoli bakteriostatické látky, jako je benzylalkohol, může způsobit vysrážení přípravku Caelyx pegylated liposomal.

Doporučuje se, aby infuzní linka přípravku Caelyx pegylated liposomal byla propojena postranním portem s intravenózní infuzí 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy. Infuzi lze aplikovat do periferní žíly. Nepoužívejte při infuzi in-line filtry.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) doxorubicinu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o intersticiálním plicním onemocnění z literatury a spontánním hlášením včetně blízké časové souvislosti, která byla pozorována v některých případech, považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi pegylovaným lipozomálním doxorubicinem a intersticiálním plicním onemocněním přinejmenším za opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující pegylovaný lipozomální doxorubicin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se doxorubicinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících doxorubicin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.