

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Caelyx 2 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Caelyx, lipozomálna formulácia, je doxorubicíniumchlorid enkapsulovaný v lipozómoch s povrchovo naviazaným metoxypolyetylénglykolom (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.

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 je indikovaný:

- Ako monoterapia u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, u ktorých je zvýšené kardiálne riziko.
- Na liečbu pokročilého ovariálneho karcinómu u žien, u ktorých zlyhala liečba prvej línie chemoterapie na báze platiny.
- V kombinácii s bortezomibom na liečbu progresívneho mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorým bola podaná aspoň jedna predchádzajúca liečba a ktorí už absolvovali transplantáciu kostnej drene alebo na ňu nie sú vhodní.
- Na liečbu Kaposiho sarkómu (KS) súvisiaceho s AIDS u pacientov s nízkym počtom CD<sub>4</sub> (< 200 CD<sub>4</sub> lymfocytov/mm<sup>3</sup>) a extenzívnym mukokutánnym alebo viscerálnym ochorením. Caelyx 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 sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa špecializovaného na podávanie cytotoxických látok.

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

#### Karcinóm prsníka/Karcinóm ovária:

Caelyx sa podáva intravenózne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> raz za každé 4 týždne tak dlho, kým ochorenie nepostupuje a pacient liečbu naďalej toleruje.

Mnohopočetný myelóm: Caelyx sa podáva v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

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

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

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 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.

Kaposiho sarkóm (KS) súvisiaci s AIDS:

Caelyx sa podáva intravenózne v dávke 20 mg/m<sup>2</sup> 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 terapeutickú odozvy.

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

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.

Nepodávajte Caelyx ako bolus injekciu ani ako nezriedený roztok. Odporúča sa, aby bola infúzia Caelyxu napojená bočným portom 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 sa nesmie podať intramuskulárne alebo subkutánne (pozri časť 6.6).

Aby sa zvládli nežiaduce účinky, ako sú palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE), stomatitída alebo hematologická toxicita, dávka sa môže redukovať alebo podať neskoršie. Návody na dodatočnú modifikáciu dávky Caelyxu 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.

### Návod na úpravu dávky Caelyxu

<b>Tabuľka 1. PALMÁRNO-PLANTÁRNA ERYTRODYZESTÉZIA</b>			
	<b>Týždeň po predošlej dávke Caelyxu</b>		
<b>Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení</b>	<b>Týždeň 4</b>	<b>Týždeň 5</b>	<b>Týždeň 6</b>
<b>Stupeň 1</b> (mierny erytém, opuch alebo deskvamácia - neinterferujúce s dennými aktivitami)	<b>Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ</b> sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	<b>Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ</b> sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	<b>Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne</b>
<b>Stupeň 2</b> (erytém, deskvamácia alebo opuch - interferujúce ale neznemožňujúce normálne fyzické aktivity; malé pľuzgieriky alebo vriedky s priemerom menej ako 2 cm)	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne</b>
<b>Stupeň 3</b> (pľuzgiere, vredy alebo opuch - interferujúce s chôdzou alebo normálnou dennou aktivitou; pacient nemôže nosiť bežný odev)	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Liečbu pacienta ukončite</b>
<b>Stupeň 4</b> (difúzny alebo lokálny proces - spôsobujúci infekčné komplikácie alebo pripútanie na posteľ alebo hospitalizáciu)	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Liečbu pacienta ukončite</b>

<b>Tabuľka 2. STOMATITÍDA</b>			
	<b>Týždeň po predošlej dávke Caelyxu</b>		
<b>Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Stupeň 1</b> (nebolestivé vredy, erytém alebo mierna bolestivosť)	<b>Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ</b> sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	<b>Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ</b> sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	<b>Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne</b> alebo, podľa zhodnotenia lekárom, u pacienta liečbu ukončite

<b>Stupeň 2</b> (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 ukončite
<b>Stupeň 3</b> (bolestivý erytém, opuch alebo vredy, ale pacient nemôže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončite
<b>Stupeň 4</b> (vyžaduje parenterálnu alebo enterálnu podporu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončite

**Tabuľka 3. HEMATOLOGICKÁ TOXICITA (ABSOLÚTNY POČET NEUTROFILOV [ANC] ALEBO POČET TROMBOCYTOV) - MANAŽMENT PACIENTOV S KARCINÓMOM PRSNÍKA ALEBO OVÁRIA**

STUPEŇ	ANC	TROMBOCYTY	ÚPRAVA
<b>Stupeň 1</b>	1 500 - 1 900	75 000 - 150 000	Pokračujte v liečbe bez redukcie dávky.
<b>Stupeň 2</b>	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.
<b>Stupeň 3</b>	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.
<b>Stupeň 4</b>	< 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 v kombinácii s bortezumibom, u ktorých nastane PPE alebo stomatitída, dávka Caelyxu 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 a bortezumib. Bližšie informácie o dávkovaní bortezumibu a úpravách dávkovania, pozri SPC bortezumibu.

<b>Tabuľka 4. ÚPRAVY DÁVKOVANIA CAELYXU + KOMBINOVANÁ LIEČBA S BORTEZOMIBOM - PACIENTI S MNOHOPOČETNÝM MYELÓMOM</b>		
Stav pacienta	Caelyx	Bortezumib
Horúčka $\geq$ 38°C a ANC < 1000/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup> Hemoglobín < 8 g/dl ANC < 500/mm <sup>3</sup>	Neaplikujte tento dávkovací cyklus pred 4. dňom; po 4. dni znížte nasledujúcu dávku o 25 % v nasledujúcich cykloch, ak sa dávka bortezumibu 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 so zhoršenou funkciou pečene:*** Farmakokinetika Caelyxu, 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 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 pečňových 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 sa môže podávať pacientom s metastázami do pečene so súčasným zvýšením bilirubínu a pečňových enzýmov až do 4-násobku hornej hranice ich normálneho rozmedzia. Pred podaním Caelyxu zhodnoťte funkciu pečene pomocou bežných laboratórnych testov, ako sú ALT/AST, alkalická fosfatáza a bilirubín.

***Pacienti so zhoršenou funkciou obličiek:*** Nakoľko sa doxorubicín metabolizuje v pečeni a vylučuje sa žľou, úprava dávky by nemala byť potrebná. Údaje populačnej farmakokinetiky (v rozmedzí klirensu kreatinínu 30 – 156 ml/min) ukazujú, že klirens Caelyxu nie je ovplyvnený funkciou obličiek. Od pacientov s klirensom kreatinínu menším ako 30 ml/min nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje.

***Pacienti s AIDS-KS po splenektómii:*** Nakoľko nie sú skúsenosti s použitím Caelyxu u pacientov po splenektómii, liečba Caelyxom sa u nich neodporúča.

***Pediatrickí pacienti:*** Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené. Caelyx sa neodporúča u detí mladších ako 18 rokov.

***Starší pacienti:*** Populačná analýza ukázala, že v testovanom rozmedzí (21 – 75 rokov) vek významne nemení farmakokinetiku Caelyxu.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Caelyx 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

***Kardiálna toxicita:*** Odporúča sa, aby všetci pacienti, ktorí dostávajú Caelyx, 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. Zníženie QRS komplexu sa však považuje za viac poukazujúce na kardiálnu toxicitu. Ak k takejto zmene EKG dôjde, musí sa zväžiť uskutočnenie najvýpovednejšieho testu na poškodenie myokardu antracyklínom, t. j. endomyokardiálnej biopsie.

Špecifickjšími 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 a periodicky opakovať počas nej. Vyhodnotenie ľavokomorovej funkcie sa považuje za povinné pred podaním každej ďalšej dávky Caelyxu, ktorá presiahne celoživotnú kumulatívnu dávku antracyklínov 450 mg/m<sup>2</sup>.

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, musí sa pozorne zvážiť prínos pokračovania liečby oproti riziku srdcového poškodenia.

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

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

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-fluóriracil. Kardiálna toxicita sa môže vyskytnúť aj pri kumulatívnych dávkach antracyklínov nižších ako 450 mg/m<sup>2</sup> u pacientov s predchádzajúcim ožiarением mediastína alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávajú cyklofosamidovú terapiu.

Kardiálny bezpečnostný profil na rozvrhnutie dávkovania, odporúčaný pre karcinóm prsníka aj ovária (50 mg/m<sup>2</sup>), je podobný tomuto profilu pri dávke 20 mg/m<sup>2</sup> u AIDS-KS pacientov (pozri časť 4.8).

*Myelosupresia:* Mnohí pacienti liečení Caelyxom 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 pilotnej štúdií bola myelosupresia u pacientov s ovariálnym karcinómom liečených dávkou 50 mg/m<sup>2</sup> 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 s topotekanom, bola incidencia sepsy súvisiacej s liečbou podstatne nižšia u pacientov s karcinómom ovária liečených Caelyxom ako v skupine liečenej topotekanom. Podobne nízka incidencia myelosupresie sa pozorovala aj v klinickej štúdií u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktorí dostávali Caelyx 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 musia pravidelne vykonávať časté vyšetrenia počtu krviniek, prinajmenšom vždy pred podaním každej dávky Caelyxu.

Pretrvávajúca závažná myelosupresia môže viesť k superinfekcii alebo hemorágii.

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

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.

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

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

#### **4.6 Gravidita a laktácia**

**Gravidita:** Doxorubicíniumchlorid spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Preto Caelyx má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Ženám vo fertílno-m veku sa musí odporučiť, aby sa vyhli otehotneniu v čase, keď sú ony alebo ich partneri liečení Caelyxom, a počas šiestich mesiacov po skončení liečby Caelyxom (pozri časť 5.3).

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

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejším nežiaducim účinkom, ktorý bol hlásený z klinických štúdií prsníka/ovária (50 mg/m<sup>2</sup> každé 4 týždne), bola palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE). Celková incidencia hlásených PPE bola 44,0 % - 46,1 %. Tieto účinky boli väčšinou mierne. Závažné (stupeň III) prípady boli hlásené v 17 % - 19,5 %. Hlásená incidencia život ohrozujúcich (stupeň IV) prípadov bola < 1 %. Zriedkavo viedla PPE k trvalému ukončeniu liečby (3,7 % - 7,0 %). PPE je charakterizovaná bolestivými, škvrnito sčervenými 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, ktoré sa môžu iniciovať počas 4 až 7 dní po liečbe Caelyxom, 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/m<sup>2</sup> 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 s bortezomibom. 3. stupeň PPE sa hlásil u 5 % pacientov. Nehlásil sa žiadny prípad 4. stupňa PPE. Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti (emergentné, súvisiace s liečbou liekom) pri kombinovanej liečbe (Caelyx + bortezomib) boli nauzea (40 %), hnačka (35 %), neutropénia (33 %), trombocytopénia (29 %), vracanie (28 %), únava (27 %) a zápcha (22 %).

*Program s karcinómom prsníka:* V klinickej štúdii III. fázy (I97-328) bolo Caelyxom (n = 254) v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> každé 4 týždne alebo doxorubicínom (n = 255) v dávke 60 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne liečených 509 pacientov s pokročilým karcinómom prsníka, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu pre metastázujúce ochorenie. Nasledujúce časté nežiaduce účinky boli hlásené častejšie pri doxorubicíne ako pri Caelyxe: nauzea (53 % oproti 37 %; stupeň III/IV 5 % oproti 3 %), vracanie (31 % oproti 19 %; stupeň III/IV 4 % oproti menej ako 1 %), akákoľvek alopecia (66 % oproti 20 %), výrazná alopecia (54 % oproti 7 %) a neutropénia (10 % oproti 4 %; stupeň III/IV 8 % oproti 2 %). Mukozitída (23 % oproti 13 %; stupeň III/IV 4 % oproti 2 %) a stomatitída (22 % oproti 15 %; stupeň III/IV 5 % oproti 2 %) boli hlásené častejšie pri Caelyxe ako pri doxorubicíne. Priemerné trvanie najčastejších závažných (stupeň III/IV) účinkov v oboch skupinách bolo 30 dní alebo menej. V tabuľke 5 je uvedený úplný zoznam nežiaducich účinkov hlásených u pacientov liečených Caelyxom.

Incidencia život ohrozujúcich (stupeň IV) 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 (stupne III a IV) 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.

<p><b>Tabuľka 5. Nežiaduce účinky súvisiace s liečbou hlásené z klinických štúdií s pacientami s karcinómom prsníka (50 mg/m<sup>2</sup> každé 4 týždne) (pacienti liečení Caelyxom) podľa závažnosti, MedDRA tried orgánových systémov a nálezu</b>  Veľmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100, &lt; 1/10); Menej časté (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</p> <p><b>CIOMS III</b></p>			
Nežiaduce účinky podľa telesného systému	Karcinóm prsníka Všetky závažnosti n = 254 (≥ 5 %)	Karcinóm prsníka Stupne III/IV n = 254 (≥ 5 %)	Karcinóm prsníka n = 404 (1 - 5 %) predtým nehlásené z klinických štúdií
<b>Infekcie a nákazy</b> Časté	Faryngitída		Folikulitída, mykotická infekcia, bolestivé vriedky na pere (nie herpetického pôvodu), infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté		Faryngitída	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> Časté	Leukopénia, anémia, neutropénia, trombocytopenia	Leukopénia, anémia	Trombocytopenia
Menej časté		Neutropénia	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> Veľmi časté	Anorexia		
Časté		Anorexia	
<b>Poruchy nervového systému</b> Časté	Parestézia	Parestézia	Periférna neuropatia
Menej časté	Somnolencia		
<b>Ochorenia oka</b> Časté			Slzenie, neostré videnie
<b>Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti</b> Časté			Komorová arytmia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> Časté			Epistaxa

<b>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</b> 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	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> Veľmi časté	PPE*, alopecia, vyrážka	PPE*	
Časté	Suchá koža, zmena farby kože, abnormálna pigmentácia, sčervenenie kože	Vyrážka	Bulózna erupcia, dermatitída, erytematózna vyrážka, porucha nechtov, šupinatenie kože
Menej časté		Abnormálna pigmentácia, sčervenenie kože	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> Časté			Krče v dolných končatinách, bolesť kostí, muskuloskeletálna bolesť
<b>Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov</b> Časté			Bolesť prsníkov
<b>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</b> 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 (Hand-foot syndróm).

*Program s ovariálnym karcinómom:* V klinických štúdiách bolo Caelyxom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> liečených 512 pacientov s karcinómom ovária (podskupina z 876 pacientov so solídnym tumorom). Nežiaduce účinky hlásené u pacientov liečených Caelyxom pozri v tabuľke 6.

<b>Tabuľka 6. Nežiaduce účinky súvisiace s liečbou hlásené z klinických štúdií s pacientami s karcinómom ovária (50 mg/m<sup>2</sup> každé 4 týždne) (pacienti liečení Caelyxom) podľa závažnosti, MedDRA tried orgánových systémov a nálezu</b> Veľmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100, < 1/10); Menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100) <b>CIOMS III</b>			
<b>Nežiaduce účinky podľa telesného systému</b>	Karcinóm prsníka Všetky závažnosti n = 512 (≥ 5 %)	Karcinóm prsníka Stupne III/IV n = 512 (≥ 5 %)	Karcinóm prsníka n = 512 (1 - 5 %)
<b>Infekcie a nákazy</b> Časté	Faryngytída		Infekcia, orálna moniliáza, pásový opar, infekcia močového traktu
Menej časté		Faryngytída	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> Veľmi časté	Leukopénia, anémia, neutropénia, trombocytopenia	Neutropénia	
Časté		Leukopénia, anémia, trombocytopenia	Hypochrómna anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b> Časté			Alergická reakcia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> Veľmi časté	Anorexia		
Časté			Dehydratácia, kachexia
Menej časté		Anorexia	
<b>Psychické poruchy</b> Časté			Úzkosť, depresia, nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b> Časté	Parestézia, somnolencia		Bolesť hlavy, závrat, neuropatia, hypertónia
Menej časté		Parestézia, somnolencia	
<b>Ochorenia oka</b> Časté			Zápal spojiviek
<b>Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti</b> Časté			Kardiovaskulárna porucha
<b>Cievne poruchy</b> Časté			Vazodilatácia

<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> Časté			Dýchavičnosť, zvýšené kašľanie
<b>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</b> 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, suchosť v ústach, plynatosť, gingivitída, porucha chuti
Menej časté		Zápcha, dyspepsia, ulcerácia v ústnej dutine	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> Veľmi časté	PPE*, alopecia, vyrážka	PPE*	
Časté	Suchá koža, zmena farby kože	Alopecia, vyrážka	Vezikobulózna vyrážka, svrbenie, exfoliatívna dermatitída, porucha kože, makulopapulárna vyrážka, potenie, akné, kožný vred
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> Časté			Bolesť chrbta, myalgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b> Časté			Dyzúria
<b>Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov</b> Časté			Vaginitída
<b>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</b> Veľmi časté	Asténia, porucha slizníc		
Časté	Horúčka, bolesť	Asténia, porucha slizníc, bolesť	Triaška, bolesť na hrudníku, nevoľnosť, periférny edém
Menej časté		Horúčka	

<b>Vyšetrenia</b>			Úbytok hmotnosti
Časté			

\* palmárno-plantárna erytrodyzestézia (Hand-foot syndróm).

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 významné laboratórne abnormality, vyskytujúce sa v klinických štúdiách s Caelyxom, 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/m<sup>2</sup> každé 4 týždne boli bezpečnostný profil a incidencia nežiaducich účinkov porovnateľné s nálezmi u pacientov s karcinómom prsníka a karcinómom ovária liečených v pilotných 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 30 mg/m<sup>2</sup>, ako infúzia podávaná 1 hodinu, na 4. deň po bortezomibe, ktorý sa podáva v dávke 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 s bortezomibom.

Neutropénia, trombocytopénia a anémia boli najčastejšie hlásené hematologické udalosti pri kombinovanej liečbe Caelyxom + bortezomibom, ako aj pri monoterapii bortezomibom. Incidencia neutropénie 3. a 4. stupni bola vyššia v skupine liečenej kombinovanou liečbou než v skupine s monoterapiou (28 % v. 14 %). Incidencia trombocytopénie 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, patrili PPE, neuralgia, periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, trombocytopénia, znížená ejekčná frakcia a únava.

<b>Tabuľka 7. Nežiaduce účinky súvisiace s liečbou hlásené v klinickom skúšaní mnohopočetného myelómu (Caelyx 30 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s bortezomibom každé 3 týždne) podľa závažnosti, MedDRA tried orgánových systémov a preferovaného termínu</b>			
Veľmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100, < 1/10); Zriedkavé (≥ 1/1000, < 1/100)			
<b>CIOMS III</b>			
<b>NÚ podľa telesného systému</b>	Všetky závažnosti n=318 (≥ 5 %)	Stupne III/IV** n=318 (≥ 5 %)	Všetky závažnosti n=318 (1-5 %)
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Časté	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Pneumónia, nazofaryngitída, infekcie horných dýchacích

			ciest, orálna kandidóza
<b>Ochorenia krvi a lymfatického systému</b> Veľmi časté	Anémia, neutropénia, trombocytopénia	Neutropénia, trombocytopénia	
Časté	Leukopénia	Anémia, leukopénia	Febrilná neutropénia, lymfopénia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> Veľmi časté	Anorexia		
Časté	Znížená chuť do jedla	Anorexia	Dehydratácia, hypokaliémia, hyperkaliémia, hypomagnéziémia, hyponatriémia, hypokalciémia
Menej časté		Znížená chuť do jedla	
<b>Psychiatrické poruchy a ochorenia</b> Časté	Nespavosť		Úzkosť
<b>Poruchy nervového systému</b> Veľmi časté	Periférna zmyslová neuropatia, neuropatia, bolesť hlavy		
Časté	Periférna neuropatia, neuropatia, parestézia, polyneuropatia, závrat, dysgeúzia	Neuralgia, periférna neuropatia, neuropatia	Letargia, hypoestézia, synkopa, dysestézia
Menej časté		Bolesť hlavy, periférna zmyslová neuropatia, parestézia, závrat	
<b>Ochorenia oka</b> Časté			Konjunktivitída
<b>Čievne poruchy</b> Časté			Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenenie, hypertenzia, flebitída
<b>Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> Časté	Dyspnoe		Kašeľ, krvácanie z nosa, námahové dyspnoe

Menej časté		Dyspnoe	
<b>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</b> 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	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> Veľmi časté	PPE*, vyrážka		
Časté	Suchá koža	PPE*	Pruritus, papulózna vyrážka, alergická dermatitída, erytém, nadmerná pigmentácia, petéchia, alopecia, výsev vyvolaný liekom
Menej časté		Vyrážka	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> Časté	Bolesť končatín		Bolesti kĺbov a svalov, svalové kŕče, svalová slabosť, muskuloskeletárna bolesť, muskuloskeletárna bolesť v hrudníku
<b>Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov</b> Časté			Sčervenenie v oblasti semenníkov
<b>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</b> Veľmi časté	Asténia, únava, pyrexia		
Časté		Asténia, únava	Periférny edém, triaška, ochorenie podobné chrípke, pocit ťažoby, hypertermia
Menej časté		Pyrexia	
<b>Vyšetrenia</b>			

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 AIDS-KS: Klinické štúdie u pacientov s AIDS-KS liečených Caelyxom v dávke 20 mg/m<sup>2</sup> ukázali, že myelosupresia je najčastejším nežiaducim účinkom, u ktorého sa predpokladal súvis s podávaním Caelyxu, a ktorý sa vyskytuje veľmi často (asi u polovice pacientov).

V tejto populácii sa s Caelyxom najčastejšie vyskytovala leukopénia; pozorovala sa aj neutropénia, anémia a trombocytopénia. Tieto účinky sa môžu vyskytnúť skoro na začiatku liečby. Hematologická toxicita si môže vynútiť redukcii dávky alebo pozastavenie alebo odklad ďalšej liečby. Liečbu Caelyxom 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 vyskytovali respiračné nežiaduce účinky, a tieto môžu súvisieť s oportúnnymi infekciami v populácii s AIDS. Oportúnne infekcie (OI) sa pozorujú u pacientov s KS po podaní Caelyxu 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.

U pacientov s AIDS-KS boli pozorované nasledovné nežiaduce účinky, podľa CIOMS III kategórií frekvencie (Veľmi časté ( $> 1/10$ ); Časté ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Menej časté ( $> 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )):

#### **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

#### **Ochorenia oka:**

Časté: retinitída

#### **Cievne poruchy:**

Časté: vazodilatácia

#### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:**

Časté: dýchavičnosť

#### **Poruchy a ochorenia 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: alopecia, vyrážka

Menej časté: palmárno-plantárna erytrodysestézia (PPE)

**Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania:**

Časté: asténia, horúčka, akútne reakcie súvisiace s infúziou

**Vyšetrenia:**

Časté: úbytok hmotnosti

Iné, menej často (< 5 %) pozorované, nežiaduce účinky zahŕňali reakcie z precitlivenosti 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 alkalickej fosfatázy; vyskytovalo sa tiež zvýšenie AST a bilirubínu, tieto zmeny sa však dávali do vzťahu so základnou chorobou a nie s Caelyxom. 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.

Všetci pacienti: 100 z 929 pacientov (10,8 %) so solidnými tumormi boli opísaní ako takí, ktorí mali počas liečby Caelyxom 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 prerušenie terapie (1,5 %). U pacientov s mnohopočetným myelómom liečených Caelyxom a bortezomibom sa hlásili reakcie súvisiace s infúziou u 3%. U pacientov s AIDS-KS boli reakcie spojené s infúziou charakterizované sčervenaním, krátkym dychom, opuchom tváre, bolesťou hlavy, zimnicou s triaškou, bolesťou v chrbte, 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 kŕče. 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 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 (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených Caelyxom bola hlásená 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. 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 celožitvých dávkach  $> 450 \text{ mg/m}^2$  alebo pri nižších dávkach u pacientov s kardiálnymi rizikovými faktormi. Endomyokardiálne biopsie deviatich z desiatich AIDS-KS pacientov, ktorí dostali kumulatívnu dávku Caelyxu väčšiu ako  $460 \text{ mg/m}^2$ , neukazujú žiadny dôkaz antracyklínmi indukovanej kardiomyopatie. Odporúčaná dávka Caelyxu pre AIDS-KS pacientov je  $20 \text{ mg/m}^2$  každé dva až tri týždne. Kumulatívna dávka, pri ktorej by u týchto pacientov s AIDS-KS vznikla obava

z kardiotoxicity ( $> 400 \text{ mg/m}^2$ ), by si mohla vyžadovať viac ako 20 cyklov liečby Caelyxom počas 40 až 60 týždňov.

Okrem toho sa u 8 pacientov so solídnymi tumormi, ktorí dostali kumulatívne dávky antracyklínov  $509 \text{ mg/m}^2 - 1\,680 \text{ mg/m}^2$ , vykonali endomyokardiálne biopsie. Rozsah Billinghamovho skóre kardiotoxicity bol v stupňoch 0 - 1,5, čo zodpovedá žiadnej alebo miernej kardiálnej toxicite.

V pilotnej štúdii III. fázy, v ktorej sa porovnával Caelyx 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 v dávke  $50 \text{ mg/m}^2$  každé 4 týždne oproti 48 liečeným doxorubicínom v dávke  $60 \text{ mg/m}^2$  každé 3 týždne). Kardiálna toxicita bola definovaná ako zníženie LVEF o 20 bodov alebo viac oproti východiskovej hodnote, ak kľudová LVEF zostala v normálnom rozmedzí, alebo zníženie o 10 bodov alebo viac, ak sa hodnota LVEF stala abnormálnou (menej ako dolný limit normy). U žiadneho z 10 pacientov liečených Caelyxom, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF kritérií, nedošlo k objaveniu sa znakov a symptómov CHF. Oproti tomu u 10 zo 48 jedincov liečených doxorubicínom, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF kritérií, sa vyvinuli aj znaky a symptómy CHF.

U pacientov so solídnymi tumormi, vrátane podskupiny pacientov s karcinómom prsníka a karcinómom ovária, liečených dávkou  $50 \text{ mg/m}^2/\text{cyklus}$  s celoživotnými kumulatívnymi dávkami antracyklínov až do  $1\,532 \text{ mg/m}^2$ , bola incidencia klinicky významnej kardiálnej dysfunkcie nízka. Zo 418 pacientov liečených Caelyxom v dávke  $50 \text{ mg/m}^2/\text{cyklus}$ , ktorí majú meranie LVEF pred začiatkom liečby a najmenej jedno vyšetrenie počas sledovania vyhodnotenú MUGA skenerom, dostalo 88 pacientov kumulatívnu dávku antracyklínov  $> 400 \text{ mg/m}^2$ , čo je expozičná hladina spojená so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej toxicity konvenčného doxorubicínu. Len 13 z týchto 88 pacientov (15 %) malo aspoň jednu klinicky významnú zmenu LVEF, definovanú ako LVEF menej ako 45 % alebo pokles najmenej o 20 bodov oproti východiskovej hodnote. Okrem toho len 1 pacient (ktorý dostal kumulatívnu dávku  $994 \text{ mg/m}^2$ ) prerušil liečbu v rámci štúdie z dôvodu klinických príznakov kongestívneho srdcového zlyhania.

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 za iritujúcu látku. Štúdie na zvieratách ukazujú, že podávanie doxorubicíniumchloridu v lipozomálnej formulácii znižuje nebezpečenstvo extravazálneho poškodenia. Ak sa objavia akékoľvek znaky alebo príznaky extravazácie (napr. pálenie, sčervenanie), infúziu ihneď ukončíte a v podávaní pokračujte do inej žily. Priloženie ľadu nad miesto extravazácie na dobu asi 30 minút môže pomôcť zmierniť miestnu reakciu. Caelyx sa nesmie podávať intramuskulárne alebo subkutánne.

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

Po uvedení Caelyxu na trh boli veľmi zriedkavo hlásené ťažké kožné poruchy vrátane erytému multiforme, Stevens Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy.

U pacientov liečených Caelyxom sa zriedkavo pozorovali prípady žilovej tromboembólie, vrátane tromboflebitídy, žilovej trombózy a pľúcnej embólie. Avšak, pretože pacienti trpiaci rakovinou sú viac ohrození vznikom tromboembolického ochorenia, príčinný vzťah nemožno stanoviť.

#### **4.9 Predávkovanie**

Akútne predávkovanie doxorubicíniumchloridom 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: L01DB.

Aktívnou zložkou Caelyxu je doxorubicíniumchlorid, cytotoxické antracyklínové antibiotikum, získané zo *Streptomyces peuceiius*, var. *caeciis*. 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.

Vykonal sa randomizovaná štúdia III. fázy porovnávajúca Caelyx s doxorubicínom u 509 pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka. Dosiahol sa protokolom špecifikovaný cieľ - demonštrovať, že ani Caelyx 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 adjustoval na prognostické premenné, tak bol konzistentný s ITT (intent to treat) populáciou.

Primárna analýza kardiálnej toxicity ukázala, že riziko vzniku srdcovej príhody ako funkcie kumulatívnej dávky antracyklínov bolo pri Caelyxe signifikantne nižšie ako pri použití doxorubicínu (HR = 3,16,  $p < 0,001$ ). Pri kumulatívnej dávke vyššej ako 450 mg/m<sup>2</sup> sa nevyskytli pri použití Caelyxu srdcové príhody.

Bola vykonaná komparatívna štúdia III. fázy porovnávajúca Caelyx 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 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, 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, 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, oproti 43,2 %, 17,2 % a 9,5 % pre topotecan.

So 646 pacientmi sa vykonala tretia fáza randomizovanej, multicentrickej štúdie porovnávajúcej bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby Caelyxom 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 a bortezomibom sa oproti pacientom liečeným monoterapiou bortezomibom pozorovalo významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa času do progresie (time to progression, TTP), ako ukazuje pokles rizika (RR) o 35 % (95 % CI; 21-47%),  $p < 0,0001$ , na základe 407 TTP udalostí. Medián TTP bol 6,9 mesiaca pri monoterapii bortezomibom v porovnaní s 8,9 mesiacmi pri kombinovanej liečbe Caelyxom + bortezomibom. Protokolom zadefinovaná predbežná analýza (na základe 249 TTP udalostí) bola základom skorého ukončenia štúdie účinnosti. Táto predbežná analýza preukázala zníženie rizika TTP o 45 % (95 % CI; 29-57%),  $p < 0,0001$ . Medián TTP bol 6,5 mesiaca u pacientov s monoterapiou bortezomibom v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov s kombinovanou liečbou Caelyxom + bortezomibom. Tieto výsledky, hoci nie sú ešte definitívne, tvoria základ pre protokolom definovanú konečnú analýzu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Caelyx je dlho cirkulujúca pegylovaná lipozomálna 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 cirkulovať dlhšiu dobu v krvnom obehu. Pegylované lipozómy sú dostatočne malé (stredný priemer je približne 100 nm) na to, aby neporušené prešli (extravazáciou) cez poškodené krvné cievy, ktoré zásobujú nádory. Dôkazy penetrácie pegylovaných lipozómov z krvných ciev a ich vstupu a 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 obehu.

Plazmatická farmakokinetika Caelyxu sa u ľudí významne líši od farmakokinetiky uvádzanej v literatúre o prípravkoch so štandardným doxorubicíniumchloridom. Pri nižších dávkach ( $10 \text{ mg/m}^2$  -  $20 \text{ mg/m}^2$ ) Caelyx vykázal lineárnu farmakokinetiku. V rozmedzí dávok  $10 \text{ mg/m}^2$  -  $60 \text{ mg/m}^2$  Caelyx vykázal nelineárnu farmakokinetiku. Štandardný doxorubicíniumchlorid vykazuje rozsiahlu tkanivovú distribúciu (distribučný objem 700 až  $1\,100 \text{ l/m}^2$ ) a rýchly eliminačný klírens ( $24$  až  $73 \text{ l/h/m}^2$ ). Naproti tomu farmakokinetický profil Caelyxu ukazuje, že Caelyx sa prevažne zdržuje v priestore intravaskulárnej 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, ktoré predstavujú zväčša pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid (obsahujúci 90 % až 95 % meraného doxorubicínu), sú významne vyššie ako tie, ktoré sa dosiahli so štandardnými prípravkami doxorubicíniumchloridu.

Caelyx sa nemá používať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

### Populačná farmakokinetika

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

### Pacienti s karcinómom prsníka

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

### Pacienti s ovariálnym karcinómom

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

### Pacienti s AIDS-KS

Plazmatická farmakokinetika Caelyxu bola vyhodnotená u 23 pacientov s KS, ktorí dostali jednu dávku 20 mg/m<sup>2</sup> podanú v 30 minútovej infúzii. V tabuľke 8 sú uvedené farmakokinetické parametre Caelyxu (predovšetkým predstavujúce pegylovaný doxorubicíniumchlorid uzavretý v lipozómoch a nízke hladiny neuzavretého doxorubicíniumchloridu), ktoré sa pozorovali po dávkach 20 mg/m<sup>2</sup>.

**Tabuľka 8. Farmakokinetické parametre u pacientov s AIDS-KS liečených Caelyxom**

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

\* Merané na konci 30 minútovej infúzie

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách s opakovaným podaním Caelyxu, 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. U Caelyxu vedie uzatvorenie doxorubicíniumchloridu do pegylovaných lipozómov k nasledovným účinkom, ktoré majú inú silu.

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

Kožná toxicita: V štúdiách, vykonaných na psoch a potkanoch s opakovaným podaním Caelyxu, 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 odpoveď: Počas štúdií toxicity po opakovanom podaní 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 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, na rozdiel od štandardného doxorubicíniumchloridu, spôsobuje ľahšie miestne podráždenie alebo poškodenie tkaniva po jeho náhodnom podaní mimo cievu.

Mutagenita a karcinogenita: Aj keď sa nevykonali žiadne štúdie s Caelyxom, doxorubicíniumchlorid, jeho farmakologicky aktívna zložka, je mutagénny a karcinogénny. Pegylované placebové lipozómy nie sú ani mutagénne, ani genotoxické.

Reprodukčná toxicita: Caelyx podaný v jednej dávke 36 mg/kg viedol u myši k miernej až stredne ťažkej atrofii ovárií a testes. U potkanov sa po opakovanom podávaní ≥ 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 po podaní jednej intravenózne dávky, vyššej ako dvojnásobná klinická dávka, spôsobuje renálnu toxicitu u opíc. Renálna toxicita bola pozorovaná pri ešte nižších jednorázových dávkach doxorubicíniumchloridu u potkanov a králikov. Keďže zhodnotenie databázy bezpečnosti Caelyxu u pacientov po jeho uvedení na trh nenaznačuje významnú nefrotoxickú schopnosť Caelyxu, tieto zistenia u opíc nie sú významné pri hodnotení rizika u pacienta.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sodná soľ  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphooxy] ethylcarbamoyl)-  $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-40 (MPEG-DSPE)  
úplne hydrogenovaný sójový lecitín (HSPC)  
cholesterol  
síran amónny  
sacharóza  
histidín  
voda na injekciu,  
kyselina chlorovodíková  
hydroxid sodný

### **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 bezprostredne. 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 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**

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

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

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

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

Odporúča sa, aby bol prívod infúzie s Caelyxom 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.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU  
ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

## **A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

SP Labo N.V., Industriepark 30, 2220, Heist-op-den-Berg, Belgicko

## **B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

*Systém dohľadu nad liekmi*

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zaručiť, že systém dohľadu nad liekmi bude vytvorený a funkčný pred uvedením lieku na trh a počas jeho predaja, tak ako bol uvedený v Module 1.8.1. a v súlade s popisom vo verzii datovanej „jún 2007“ v Žiadosti o registráciu lieku.

*Plán riadenia rizík*

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje, že vykoná štúdie a ďalšie farmakovigilančné činnosti podrobne uvedené v Pláne dohľadu nad liekmi, ktoré boli odsúhlasené v Pláne riadenia rizík vo verzii zo dňa 1. júna 2007, ktorý je súčasťou žiadosti rozhodnutia o registrácii v Module 1.8.2 a vo všetkých ďalších aktualizovaných verziách Plánu riadenia rizík, ktoré odsúhlasil Výbor pre humánne lieky (Committee for Medicinal products for Human Use, CHMP).

Pokiaľ ide o Odporúčania CHMP o systémoch riadenia rizík liekov na humánne použitie, musí sa aktualizovaný Plán riadenia rizík predložiť v rovnakom čase ako Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho sa musí Plán riadenia rizík predkladať:

- Keď sa získajú nové informácie, ktoré môžu mať dopad na aktuálne platnú Špecifikáciu bezpečnosti, Plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti na minimalizáciu rizík
- Do 60 dní po dosiahnutí dôležitého medzníka (v oblasti farmakovigilancie alebo minimalizácie rizík)
- Na požiadanie EMEA.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**CAELYX PAPIEROVÁ SKLADAČKA 20 mg/10 ml – 1 injekčná liekovka**  
**CAELYX PAPIEROVÁ SKLADAČKA 20 mg/10 ml – 10 injekčných liekoviek**

### 1. NÁZOV LIEKU

Caelyx 2 mg/ml infúzny koncentrát  
Pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid

### 2. LIEČIVO

Jeden ml Caelyxu obsahuje 2 mg pegylovaného lipozomálneho doxorubicíniumchloridu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphoxy] ethylcarbamoyl)-  $\omega$ -methoxypoly(oxyetylen)-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  
20 mg/10 ml

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Intravenózne použitie po zriedení v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

NEPOUŽÍVAŤ STRIEDAVO S INÝMI FORMULÁCIAMI DOXORUBICÍNÍUMCHLORIDU.

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

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

Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

S Caelyxom sa má manipulovať a likvidovať ho spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné cytotoxické lieky.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Držiteľ 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**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Caelyx 20 mg/10 ml

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

CAELYX PAPIEROVÁ SKLADAČKA 50 mg/25 ml – 1 injekčná liekovka  
CAELYX PAPIEROVÁ SKLADAČKA 50 mg/25 ml – 10 injekčných liekoviek

### 1. NÁZOV LIEKU

Caelyx 2 mg/ml infúzny koncentrát  
Pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid

### 2. LIEČIVO

Jeden ml Caelyxu obsahuje 2 mg pegylovaného lipozomálneho doxorubicíniumchloridu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphoxy] ethylcarbamoyl)-  $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-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 PODANIA

Intravenózne použitie po zriedení v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

NEPOUŽÍVAŤ STRIEDAVO S INÝMI FORMULÁCIAMI DOXORUBICÍNÍUMCHLORIDU.

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

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

Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

S Caelyxom sa má manipulovať a likvidovať ho spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné cytotoxické lieky.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:  
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**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Caelyx 50 mg/25 ml

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
CAELYX ŠTÍTOK 20 mg/10 ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Caelyx 2 mg/ml infúzny koncentrát  
Pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid

Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**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 ŠTÍTKO 50 mg/25 ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Caelyx 2 mg/ml infúzny koncentrát  
Pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid

Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**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 POUŽÍVATEĽOV**

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### Caelyx 2 mg/ml infúzny koncentrát Pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.**

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľov:**

1. Čo je Caelyx a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Caelyx
3. Ako používať Caelyx
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Caelyx
6. Ďalšie informácie

### **1. ČO JE CAELYX A NA ČO SA POUŽÍVA**

Caelyx je protinádorová látka.

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

Caelyx 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 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 je liek, ktorý obsahuje látku, ktorá je schopná reagovať s bunkami takým spôsobom, že selektívne zabíja rakovinové bunky. Doxorubicíniumchlorid v Caelyxe 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. SKÔR AKO POUŽIJETE CAELYX**

#### **Nepoužívajte Caelyx**

- keď ste alergický (precitlivený) na doxorubicíniumchlorid alebo na niektorú z ďalších zložiek Caelyxu.

#### **Buďte zvlášť opatrný pri používaní Caelyxu**

- keď sa liečite na ochorenie srdca alebo pečene;
- keď ste diabetik, pretože Caelyx obsahuje cukor, ktorý môže vyžadovať úpravu liečby Vašej cukrovky;
- keď máte Kaposiho sarkóm a bola Vám odstránená slezina.

### **Užívanie iných liekov**

Oznámte, prosím, 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, 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, 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. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotnícki odborníci odporúčajú, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

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

## **3. AKO POUŽÍVAŤ CAELYX**

### **Caelyx má jedinečnú formuláciu. Nesmie sa používať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.**

Caelyx 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 sa liečite na karcinóm prsníka alebo vaječníkov, budete Caelyx 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 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 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.

### **Ak použijete viac Caelyxu, 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, Caelyx môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas infúzie Caelyxu sa môžu vyskytnúť nasledovné reakcie: sčervenanie, ťažkosti s dýchaním, bolesť hlavy, zimnica s triaškou, bolesť v chrbte, 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 štípe alebo bolí, ihneď to povedzte Vašmu lekárovi.

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, keď:

- máte bolestivé sčervenanie kože na rukách a nohách,
- máte bolestivé sčervenanie kože a/alebo pľuzgiere 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 stoji alebo pri chôdzi.

V období medzi infúziami sa môže vyskytnúť nasledovné:

- 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, bolesti žalúdka, hnačka, zápcha, ústna kandidóza (hubová infekcia v ústach), vriedky v nose, krvácanie z nosa, bolestivé vriedky na pere, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti a zápal jazyka;
- 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. Laboratórne hodnoty funkčných pečeňových testov sa počas liečby Caelyxom môžu buď zvýšiť, alebo znížiť. Z dôvodu možnosti zmien vo Vašej krvi Vám budú pravidelne robiť vyšetrenia krvi. Podľa klinickej štúdie, v ktorej sa porovnávala liečba Caelyxom s inými liečbami (bleomycín/vinkristín) u pacientov s AIDS-KS, je u Caelyxu možná vyššia pravdepodobnosť niektorých infekcií. Avšak na rozdiel od skúseností s pacientmi s AIDS-KS, keď sa porovnával Caelyx a štandardná liečba pokročilého karcinómu vaječníkov (topotekan), bolo riziko infekcií u pacientov liečených Caelyxom 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;
- všeobecný pocit únavnosti, spavosť, zmätenosť, závraty, slabosť, bolesť v kostiach, bolesť na hrudníku, bolesť svalov, kŕče alebo opuch nôh, celkové opuchy, zápal sietnice (svetlo-citlivá blana v oku), zvýšená tvorba slz, zahmlené videnie, pocity pichania alebo bolesti v rukách a nohách;
- vypadávanie vlasov, zápaly vlasových folikulov, šupinatenie kože, zápal alebo kožná vyrážka, abnormálna pigmentácia (sfarbenie) kože a porucha nechťov;
- problémy so srdcom, napr. nepravidelný tlkot srdca, zväčšené krvné cievy;
- horúčka, zvýšená teplota alebo akýkoľvek iný znak 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;
- 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.

Ostatné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu objaviť pri kombinovanej liečbe Caelyxom a bortezomibom zahŕňajú:

- bolesť kĺbov, znížené alebo abnormálne pocity na podnety, zápal rohovky, sčervenenie očí, sčervenenie v oblasti semenníkov.

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

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### Stratégie prevencie a liečby syndrómu ruka-noha:

Každý deň počas 4 – 7 dní bezprostredne potom ako ste dostali Caelyx:

- keď je to možné (napr. počas sledovania televízie, čítania alebo počúvania rádia), namáčajte si ruky a/alebo nohy v nádobách so studenou vodou;
- nezakrývajte si ruky a nohy (žiadne rukavice, ponožky, atď.);
- zdržujte sa na chladných miestach;
- v teplom počasí sa kúpte v studenej vode;
- vyhýbajte sa prudkému cvičeniu, ktoré môže spôsobiť poranenie nôh (napr. beh - jogging);
- vyhýbajte sa styku kože s veľmi horúcou vodou (napr. vírivky s horúcou vodou, sauna);
- vyhýbajte 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**

Uchovávajú mimo dosahu a dohľadu 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 bezprostredne. 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.

Nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli.

Nepoužívajte Caelyx, ak spozorujete známky vyžrážania alebo akékoľvek iné tuhé častice v ňom.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. ĎALŠIE INFORMÁCIE**

### **Čo Caelyx obsahuje**

- Liečivo je doxorubicíniumchlorid. Jeden ml Caelyxu obsahuje 2 mg doxorubicíniumchloridu v pegylovanej lipozomálnej formulácii.

- Ďalšie zložky sú sodná soľ  $\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphoxy] ethylcarbamoyl)-  $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-40 (MPEG-DSPE), úplne hydrogenovaný sójový lecitín (HSPC), cholesterol, síran amónny, sacharóza, histidín, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

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

### **Ako vyzerá Caelyx a obsah balenia**

Infúzny koncentrát je sterilný, priesvitný a červený. Caelyx 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:** SP Labo N.V, Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgicko.

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

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG NV/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG NV/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### **България**

Johnson & Johnson, d.o.o.  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.,  
Tó Park  
Törökbalint, 2045  
Tel: +36 23 513 858

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Karla Engliše 3201/6  
CZ-150 00 Praha 5  
Tel. +420 227 012 222

#### **Malta**

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

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Nederland**

Janssen-Cilag BV  
Dr. Paul Janssenweg 150  
5026 RH Tilburg  
Tel: +31 (0)13 583 73 73

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
41470 Neuss  
Tel: +49 (0) 2137 955 955

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG A.S.  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: +47 24 12 65 00

#### **Eesti**

JANSSEN-CILAG Polska Sp z o.o.  
Eesti filiaal  
Lõõtsa 2

#### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206b  
A-1020 Wien

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: +33 1 55 00 21 00

#### **Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
50 100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 567

#### **Ísland**

JANSSEN-CILAG  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 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

#### **Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
7 Ανδροκλέους  
CY-1060 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 755 214

#### **Latvija**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o. filiāle  
Latvijā  
Matrožu iela 15  
LV-1048 Rīga  
Tel: +371 678 93561

#### **Lietuva**

Tel: +43 1 610 300

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734 503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

#### **România**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Str. Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,  
corp A2, etaj 5  
013714 București  
Tel: +40 21 207 18 00

#### **Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: 01 401 18 30

#### **Slovenská republika**

JANSSEN-CILAG  
Pribinova 25, 5th floor  
SK-811 09 Bratislava  
Tel: +421 2 335 52 656

#### **Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

#### **Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Box 7073  
S-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

#### **United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
50 100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 567

UAB “Johnson & Johnson”  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

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

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

Určite dávku Caelyxu, ktorá sa má podať (na základe odporúčanej dávky a povrchu tela pacienta). Naberte príslušné množstvo Caelyxu do sterilnej injekčnej striekačky. Musí byť prísne dodržaný aseptický postup, nakoľko Caelyx neobsahuje žiadnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Príslušná dávka Caelyxu sa musí pred podaním zriediť 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy. Dávky Caelyxu < 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 sa môžu podať počas 60-minút.

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

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

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

Odporúča sa, aby bol prívod infúzie s Caelyxom 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.