

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Caelyx 2 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Caelyx, lipozomová léková forma, 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.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

Suspenze je sterilní, průsvitná a červená.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Caelyx je indikován:

- Jako monoterapie u pacientů s metastázujícím 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 borteomibem 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.
- Pro léčbu Kaposiho sarkomu (KS) sdruženého s AIDS u pacientů s nízkým počtem CD₄ (< 200 CD₄ lymfocytů/mm³) a s rozsáhlým mukokutánním nebo viscerálním postižením. Caelyx 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 by měl být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa, specializovaného na podávání cytotoxických látek.

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

Karcinom prsu/Ovariální karcinom:

Caelyx 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 se podává v dávce 30 mg/m² 4. den 3-týdenního 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.

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

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

Pro minimalizaci rizika reakcí po infuzi, se počáteční dávka podává rychlostí ≤ 1 mg/min. Jestliže nejsou pozorované žádné reakce po infuzi, může být následující infuze přípravku Caelyx 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:

Caelyx 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.

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

Pro všechny pacienty:

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

Přípravek Caelyx nesmí být podáván ve formě bolusové injekce nebo neředěného roztoku. Doporučuje se spojit infuzní linku pro Caelyx 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 nesmí být aplikován intramuskulárně nebo subkutánně cestou (viz bod 6.6).

K zvládnutí nežádoucích účinků, jako palmární-plantární erythrodysesthesie (PPE), stomatitida nebo hematologická toxicita, může být dávka redukována nebo její podání odloženo. Pokyny pro úpravu dávky přípravku Caelyx 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 4 týdenní léčebný cyklus); jestliže se tyto toxicity objeví u pacientů s KS sdruženým s AIDS, doporučené 2 až 3 týdenní cykly mohou být modifikovány podobným způsobem.

Tabulka pro hematologickou toxicitu (Tabulka 3) udává přehled úpravy dávkování v klinických studiích pouze pro léčbu pacientů s karcinomem prsu a ovariálním karcinomem. Úprava dávky u pacientů s KS sdruženým s AIDS je uvedena v bodě 4.8.

Pokyny pro modifikaci dávky přípravku Caelyx

Tabulka 1. PALMÁRNÍ – PLANTÁRNÍ ERYTHRODYSESTHESIE			
Týden po předešlé dávce přípravku Caelyx			
Stupeň toxicity dle nynějšiho zhodnocení	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 čekaťte další týden	Ponechat dávku Pokud pacient nemá předchozí stupeň kožní toxicity 3 nebo 4, v tom případě čekaťte další týden	Snížit dávku o 25 %; vrátit se k 4 týdennímu 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 4 týdennímu 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		
Stupeň toxicity dle nynějšiho zhodnocení	4	5	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 4 týdennímu 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 4 týdennímu 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 DESTIČKY) – VEDENÍ PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU NEBO S OVARIÁLNÍM KARCINOMEM			
STUPEŇ	ANC	DESTIČKY	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 destičky \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 destičky \geq 75 000; pak pokračovat s dávkou bez redukce.
Stupeň 4	< 500	< 25 000	Počkat dokud ANC \geq 1 500 a destičky \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 v kombinaci s bortezumibem, u kterých dochází k PPE nebo stomatitidě, by se měla dávka 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 s bortezumibem. Podrobnější informace o dávkování bortezumibu a jeho úpravách viz SPC bortezumibu.

Tabulka 4. ÚPRAVA DÁVKOVÁNÍ PŘI KOMBINOVANÉ TERAPII CAELYX + BORTEZOMIB - PACIENTI S MNOHOČETNÝM MYELOMEM		
Stav pacienta	Caelyx	Bortezumib
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 destiček < 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 bortezumibu 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 SPC bortezumibu.

*více informací o dávkování bortezumibu a úpravě dávek viz SPC bortezumibu

Pacienti s porušenou funkcí jater: Farmakokinetika přípravku Caelyx, 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 u pacientů s porušenou funkcí jater by mělo být redukováno na základě výsledků klinických studií s karcinodem prsu a s ovariálním karcinodem 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 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 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 není ovlivněna funkcí ledvin. U pacientů s clearancí kreatininu menší než 30 ml/min nejsou farmakokinetické údaje známe.

Pacienti s KS sdruženým s AIDS se splenektomií: Vzhledem k tomu, že s podáváním přípravku Caelyx u pacientů, kteří měli splenektomii nejsou zkušenosti, léčba s přípravkem Caelyx se u nich nedoporučuje.

Pediatričtí pacienti: Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené. Podávání přípravku Caelyx dětem do 18 let se nedoporučuje.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Caelyx 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

Srdeční toxicita: Doporučuje se, aby všichni pacienti léčení přípravkem Caelyx 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. 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 a pravidelně opakována v průběhu léčby. Hodnocení funkce levé komory je třeba považovat za mandatorní před každou další aplikací přípravku Caelyx, 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, je třeba pečlivě zvážit, zda očekávaný prospěch z pokračující terapie vyvážá riziko irreverzibilního srdečního poškození.

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

S opatrností je třeba podávat přípravek Caelyx 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. 5-fluorouracil. 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 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 ve srovnání s topotecanem, výskyt sepsí vztahujících se k léčbě byl podstatně menší u pacientek s ovariálním karcinomem, léčených přípravkem Caelyx ve srovnání se skupinou, léčenou topotecanem. Obdobně nízká incidence myelosuprese byla viděna v klinické studii, kde byly pacientky s metastazujícím karcinomem prsu léčeny přípravkem Caelyx 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 často pravidelně vyšetřovat krevní obraz, a to minimálně před podáním každé další dávky přípravku Caelyx.

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 ve srovnání s dávkovacím režimem bleomycin/vincristin zjištěn vyšší výskyt oportunních infekcí. Pacienti i lékaři si musí být této vyšší incidence vědomi a v případě potřeby proto podniknout potřebná opatření.

Jako u jiných DNA-porušujících antineoplastických 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.

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

Reakce sdružené s infuzí: Během několika minut po zahájení infuze přípravku Caelyx 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 hypotenze. Velmi vzácně byly také pozorovány křeče v souvislosti s reakcemi na infuzi (viz bod 4.8). 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).

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

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 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 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 Těhotenství a kojení

Těhotenství: Doxorubicin-hydrochlorid podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Proto by přípravek Caelyx neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Ženám ve fertilním věku se musí doporučit, aby se v době, kdy ony samy nebo jejich partner užívají Caelyx, a také po dobu šesti měsíců po ukončení terapie, vyvarovaly těhotenství (viz bod 5.3).

Kojení: Není známo, zda je Caelyx 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. Odborníci doporučují, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily své děti, a tak zabránily přenosu viru HIV.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Caelyx 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 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

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným v klinických studiích u pacientek s karcinodem prsu/ovaria (50 mg/m² každé 4 týdny) byla palmární-plantární erythrodysesthesie (PPE). Celková uváděná incidence PPE činila 44,0 %– 46,1 %. Tyto účinky byly obvykle jen mírné; závažnější stupeň (stupeň III) se vyskytl pouze v 17 %– 19,5 %. Hlášená incidence život ohrožujících případů (stupeň IV) činila < 1 %. PPE vedla jen ojediněle k permanentnímu přerušení léčby (3,7 %– 7,0 %). PPE je charakteristická bolestivou, makulární začervenou kožní erupcí. U pacientů postižených touto komplikací se obvykle objeví po dvou až třech léčebných cyklech. Zlepšení se dostavuje obvykle během jednoho až dvou týdnů, úplné vymizení může trvat v některých případech 4 týdny nebo déle. K profylaxi a léčbě PPE se užívá pyridoxinu v dávce 50 – 150 mg/den a kortikosteroidů, avšak tyto

terapie nebyly hodnoceny ve studiích fáze III. Další strategie prevence a léčby PPE, s níž lze začít 4 až 7 dní po léčbě přípravkem Caelyx, patří udržování chladných rukou a nohou jejich ponořováním do studené vody (máčení, koupele, nebo plavání) a zabránění jejich expozici nadměrnému horku /horké vodě a nijak je neomezovat (žádné nošení těsných ponožek, rukavic či bot). Výskyt PPE souvisí s největší pravděpodobností primárně s dávkovacím schématem a lze jej omezit prodloužením intervalu dávkování o 1 – 2 týdny (viz bod 4.2). Nicméně u některých pacientů může tato reakce být závažná až poškozující a může si vyžádat přerušeni léčby. U populace pacientek s karcinomem prsu/ovaria byla často hlášena stomatitida/mukositida a nausea, zatímco v programu léčby pacientů s KS sdruženým s AIDS (20 mg/m² každé dva týdny) byla nejčastěji se vyskytujícím vedlejším účinkem myelosuprese (většinou leukopenie) (viz oddíl věnovaný KS v souvislosti s AIDS). PPE byla hlášena u 16 % pacientů s mnohočetným myelomem léčených kombinovanou terapií přípravku Caelyx a bortezomibu. PPE stupně 3 byla hlášena u 5 % pacientů. Nebyla hlášena žádná PPE stupně 4. Nejčastěji hlášenými (s lékem souvisejícími, nastávajícími při léčbě) nežádoucími účinky kombinované terapie (Caelyx + bortezomib) byly nevolnost (40 %), průjem (35 %), neutropenie (33 %), trombocytopenie (29 %), zvracení (28 %), únava (27 %) a zácpa (22 %).

Program léčby karcinomu prsu: V klinické studii fáze III (I97–328) byl 509 pacientkám s karcinomem prsu v pokročilém stadiu, které předtím nebyly léčeny chemoterapií pro metastázy (n=254), podáván buď přípravek Caelyx v dávce 50 mg/m² každé 4 týdny, nebo doxorubicin (n=255) v dávce 60 mg/m² každé tři týdny. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u doxorubicinu než u přípravku Caelyx: nausea (53 % vs. 37 %; stupeň III/IV 5 % vs. 3 %), zvracení (31 % vs. 19 %; stupeň III/IV 4 % vs. méně než 1 %), různé typy alopecie (66 % vs. 20 %), významná alopecie (54 % vs. 7 %) a neutropenie (10 % vs. 4 %, stupeň III/IV 8 % vs. 2 %). Mukositida (23 % vs. 13 %; stupeň III/IV 4 % vs. 2 %) a stomatitida (22 % vs. 15 %; stupeň III/IV 5 % vs. 2 %) byly hlášeny častěji v souvislosti s přípravkem Caelyx než s doxorubicinem. Průměrné trvání nejčastějších závažných účinků (stupeň III/IV) v obou skupinách bylo 30 dnů nebo méně. Úplný seznam všech nežádoucích účinků, hlášených u pacientů léčených přípravkem Caelyx, uvádí Tabulka 5.

Incidence život ohrožujících hematologických účinků (stupeň IV) byla < 1,0 % a sepse byla zaznamenána u 1 % léčených. Podpurná léčba růstovým faktorem nebo s podpurnou transfúzí byla nutná u 5,1 %, respektive 5,5 % nemocných (viz bod 4.2).

Výskyt klinicky významných laboratorních abnormalit (stupně III a IV) byl v této skupině nízký; zvýšená koncentrace celkového bilirubinu, AST a ALT byly zaznamenány u 2,4 %, respektive 1,6 % a < 1 % pacientů. Žádný klinicky významný vzestup sérové koncentrace kreatininu nebyl zaznamenán.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou hlášené v klinických studiích u karcinomu prsu (50 mg/m² každé 4 týdny) (pacientky léčené přípravkem Caelyx) podle závažnosti, třídy orgánového systému podle MedDRA a preferované terminologie
Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100, < 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

CIOMS III

NÚ podle tělesného systému	Karcinom prsu Všechny stupně závažnosti n=254 ($\geq 5\%$)	Karcinom prsu Stupně III/IV n=254 ($\geq 5\%$)	Karcinom prsu n=404 (1-5 %) dříve nezaznamenané v klinických studiích
Infekční a parazitární onemocnění Časté	Faryngitida		Folikulitida, mykotické infekce, opary (neherpetické), infekce horních cest dýchacích
Méně časté		Faryngitida	
Poruchy krve a lymfatického systému Časté	Leukopenie, anemie, eutropenie, trombocytopenie	Leukopenie, anemie	Trombocytémie
Méně časté		Neutropenie	
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté	Anorexie		
Časté		Anorexie	
Poruchy nervového systému Časté	Parestézie	Parestézie	Periferní neuropatie
Méně časté	Ospalost		
Oční poruchy Časté			Slzení, neostré vidění
Srdeční poruchy Časté			Komorová arytmie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté			Epistaxe

Gastrointestinální poruchy Velmi časté	Nevolnost, stomatitida, zvracení		
Časté	Bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, ulcerace v ústní dutině	Bolest břicha, průjem, nevolnost, stomatitida	Bolest v ústech
Méně časté		Ulcerace v ústní dutině, zácpa, zvracení	
Poruchy kůže a podkoží Velmi časté	PPE*, alopecie, vyrážka	PPE*	
Časté	Suchá kůže, změny barvy kůže, abnormální pigmentace, erytém	Vyrážka	Bulózní erupce, dermatitida, erytematózní vyrážka, poškození nehtů, odlupování kůže
Méně časté		Abnormální pigmentace, erytém	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Časté			Křeče dolních končetin, bolest v kostech, muskuloskeletální bolest
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Časté			Bolest prsů
Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Velmi časté	Astenie, únava, mukositida (blíže nespecifikovaná)		
Časté	Slabost, horečka, bolest	Astenie, mukositida (blíže nespecifikovaná)	Edém, edém nohou
Méně časté		Únava, slabost, bolest	

* Palmární-plantární erythrodysesthesie (syndrom ruka-noha)

Program léčby ovariálního karcinomu: V klinických studiích bylo léčeno 512 pacientek s ovariálním karcinomem (podskupina z 876 pacientů se solidními nádory) přípravkem Caelyx v dávce 50 mg/m². Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Caelyx uvádí Tabulka 6.

Tabulka 6. Nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou hlášené v klinických studiích u karcinomu ovaria (50 mg/m² každé 4 týdny) (pacientky léčené přípravkem Caelyx) podle závažnosti, třídy orgánového systému podle MedDRA a preferované terminologie
 Velmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100, < 1/10), Méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100)
CIOMS III

NÚ podle tělesného systému	Ovariální karcinom Všechny stupně závažnosti n=512 (≥ 5 %)	Ovariální karcinom Stupně III/IV n=512 (≥ 5 %)	Ovariální karcinom n=512 (1-5 %)
Infekční a parazitární onemocnění Časté	Faryngitida		Infekce, ústní moniliáza, herpes zoster, infekce močového ústrojí
Méně časté		Faryngitida	
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté	Leukopenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie	Neutropenie	
Časté		Leukopenie, anemie, trombocytopenie	Hypochromní anemie
Poruchy imunitního systému Časté			Alergická reakce
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté	Anorexie		
Časté			Dehydratace, kachexie
Méně časté		Anorexie	
Psychiatrické poruchy Časté			Úzkost, deprese, nespavost
Poruchy nervového systému Časté	Parestezie, ospalost		Bolest hlavy, závrať, neuropatie, hypertonie
Méně časté		Parestezie, ospalost	
Oční poruchy Časté			Konjunktivitida
Srdeční poruchy Časté			Srdeční porucha

Cévní poruchy Časté			Vazodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté			Dyspnoe, silnější kašel
Gastrointestinální poruchy Velmi časté Časté Méně časté	Zácpa, průjem, nevolnost, stomatitida, zvracení Bolest břicha, dyspepsie, ulcerace v ústní dutině	Nevolnost, stomatitida, zvracení, bolest břicha průjem Zácpa, dyspepsie, ulcerace v ústní dutině	Ulcerace v dutině ústní, ezofagitida, nevolnost a zvracení, gastritida, dysfagie, sucho v ústech, nadýmání, gingivitida, zvláštní chutě
Poruchy kůže a podkoží Velmi časté Časté	PPE*, alopecie, vyrážka Suchá kůže, změny barvy kůže	PPE* Alopecie, vyrážka	Vezikulobulózní vyrážka, svědění, exfoliativní dermatitida, porucha kůže, makulopapulózní vyrážka, pocení, akné, vřed na kůži
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Časté			Bolest zad, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest Časté			Dysurie
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Časté			Vaginitida

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Velmi časté	Astenie, porucha sliznice		
Časté	Horečka, bolest	Astenie, porucha sliznice, bolest	Zimnice, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém
Méně časté		Horečka,	
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jiné Časté			Úbytek tělesné hmotnosti

* Palmární-plantární erythrodysesthesie (syndrom ruka-noha)

Myelosuprese byla většinou mírná nebo středně závažná a léčitelná. Sepse v souvislosti s leukopenií byla pozorována ojediněle (< 1 %). Podpora růstovým faktorem byla požadována ojediněle (< 5 %) a podpora transfúzí byla požadována u přibližně 15 % pacientů (viz bod 4.2).

V podskupině 410 pacientek s ovariálním karcinomem se vyskytly v klinických studiích s přípravkem Caelyx klinicky signifikantní laboratorní abnormality, včetně zvýšení celkového bilirubinu (obvykle u pacientek s metastázami v játrech) (5 %) a zvýšení hladin sérového kreatininu (5 %). Zvýšení AST bylo hlášeno méně často (< 1 %).

Pacienti se solidními nádory: Ve větší skupině 929 pacientů se solidními nádory (včetně karcinomu prsu a karcinomu ovaria), převážně léčených dávkou 50 mg/m² každé 4 týdny, je bezpečnostní profil a výskyt nežádoucích účinků srovnatelný jako u pacientek zařazených do pivotních studií léčby karcinomu prsu a karcinomu ovaria.

Program mnohočetného myelomu: Z celkem 646 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli v minulosti aspoň jednou léčeni, bylo v klinickém hodnocení fáze III 318 pacientů léčeno kombinovanou terapií přípravkem Caelyx 30 mg/m² podaného ve formě 1 hodinu trvající intravenózní infuze 4. den, vzápětí po bortezomibu, který byl podáván v dávkě 1,3 mg/m² 1., 4., 8. a 11. den každé tři týdny, nebo monoterapií bortezomibem. Nežádoucí účinky hlášené u ≥ 5 % pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Caelyx a bortezomibu viz tabulka 7.

Nejčastěji hlášenými hematologickými nežádoucími účinky kombinované terapie přípravkem Caelyx s bortezomibem i monoterapie bortezomibem byly neutropenie, trombocytopenie a anemie. Incidence neutropenie stupně 3 a 4 byla vyšší ve skupině s kombinovanou léčbou než ve skupině s monoterapií (28 % vs. 14 %). Incidence trombocytopenie stupně 3 a 4 byla vyšší ve skupině s kombinovanou léčbou než ve skupině s monoterapií (22 % vs. 14 %). Incidence anemie byla v obou léčených skupinách obdobná (7 % vs. 5 %).

Stomatida byla častěji hlášena ve skupině s kombinovanou terapií (16 %) než ve skupině s monoterapií (3 %) a závažnost většiny případů byla stupně 2 nebo méně. Stomatitida stupně 3 byla hlášena u 2 % pacientů ve skupině s kombinovanou terapií. Nebyla hlášena žádná stomatitida stupně 4.

Nevolnost a zvracení byly častěji hlášeny ve skupině s kombinovanou terapií (40 % a 28 %) než ve skupině s monoterapií (32 % a 15 %) a jejich závažnost byla většinou stupně 1 nebo 2.

Přerušeni podávání jedné nebo obou látek kvůli nežádoucím účinnům bylo zaznamenáno u 38 % pacientů. Časté nežádoucí účinky, které vedly k přerušeni léčby bortezomibem a přípravkem Caelyx, zahrnovaly PPE, neuralgii, periferní neuropatii, periferní senzickou neuropatii, trombocytopenii, snížení ejekční frakce a únavu.

Tabulka 7. Nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě hlášené v klinickém hodnocení u mnohočetného myelomu (Caelyx 30 mg/m² v kombinaci s bortezomibem každé 3 týdny) podle závažnosti, třídy orgánového systému podle MedDRA a preferované terminologie Velmi časté (≥ 1/10); Časté (≥ 1/100, < 1/10), Méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100) CIOMS III			
NÚ podle tělesného systému	Všechny stupně závažnosti n=318 (≥ 5 %)	Stupně III/IV** n=318 (≥ 5 %)	Všechny stupně závažnosti n=318 (1-5 %)
Infekční a parazitární onemocnění Časté	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Pneumonie, nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, orální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté Časté	Anemie, neutropenie, trombocytopenie Leukopenie	Neutropenie, trombocytopenie Anemie, leukopenie	 Febrilní neutropenie, lymfopenie
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté Časté Méně časté	Anorexie Snížená chuť k jídlu	Anorexie Snížená chuť k jídlu	Dehydratace, hypokalemie, hyperkalemie, hypomagnesemie, hyponatremie, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy Časté	Nespavost		Úzkost

Poruchy nervového systému Velmi časté	Periferní senzoričká neuropatie, neuralgie, bolest hlavy		
Časté	Periferní neuropatie, neuropatie, parestezie, polyneuropatie, závratě, dysgeuzie	Neuralgie, periferní neuropatie, neuropatie	Letargie, hypestezie, synkopa, dysestezie
Méně časté		Bolest hlavy, periferní senzoričká neuropatie, parestezie, závratě	
Oční poruchy Časté			Konjunktivitida
Cévní poruchy Časté			Hypotenze, ortostatická hypotenze, záchvatovité zrudnutí, hypertenze, flebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté	Dyspnoe		Kašel, epistaxe, námahová dyspnoe
Méně časté		Dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy Velmi časté	Nevolnost, průjem, zvracení, zácpa, stomatitida		
Časté	Bolest břicha, dyspepsie	Nevolnost, průjem, zvracení, stomatitida	Bolest nadbřišku, ulcerace v dutině ústní, sucho v ústech, dysfagie, aftózní stomatitida
Méně časté		Zácpa, bolest břicha, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkoží Velmi časté	PPE*, vyrážka		
Časté	Suchá kůže	PPE*	Svědění, papulární vyrážka, alergická dermatitida, erytém, kožní hyperpigmentace, petechie, alopecie, poléková vyrážka
Méně často		Vyrážka	

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Časté	Bolest končetiny		Artralgie, myalgie, svalové spazmy, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudníku
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Časté			Erytém na šourku
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Velmi časté Časté Méně časté	Astenie, únava, pyrexie	Astenie, únava Pyrexie	Periferní otok, zimnice, chřipce podobné onemocnění, malátnost, hypertermie
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde Časté	Úbytek tělesné hmotnosti		Zvýšení aspartátaminotransferázy, snížení ejekční frakce, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení alaninaminotransferázy

* Palmární-plantární erythrodysesthesie (syndrom ruka-noha).

** Nežádoucí účinky stupně 3/4 jsou založeny na terminologii nežádoucích účinků všech stupňů závažnosti, s celkovou incidencí $\geq 5\%$ (viz nežádoucí účinky vyjmenované v prvním sloupci).

Pacienti s KS sdruženým s AIDS: V klinických studiích s podáváním přípravku Caelyx v dávce 20 mg/m² pacientům s KS sdruženým s AIDS byla nejčastějším nežádoucím účinkem s předpokládaným vztahem k podávanému léku myelosuprese, která se objevovala velmi často (přibližně u poloviny pacientů).

Leukopenie patří k nejčastějším nežádoucím účinkům u populace, léčené přípravkem Caelyx; rovněž byly pozorovány neutropenie, anemie a trombocytopenie. Tyto účinky se mohou objevit brzy hned na počátku léčby. Hematologická toxicita může vyžadovat snížení dávky nebo přerušeni či oddálení terapie. Podávání přípravku Caelyx se má dočasně přerušit u pacientů s počtem leukocytů $< 1\ 000/\text{mm}^3$ a/nebo trombocytů $< 50\ 000/\text{mm}^3$. Pokud počet leukocytů klesne pod $1\ 000/\text{mm}^3$ v následných cyklech, lze ke zlepšení krevního obrazu podávat současně s přípravkem Caelyx též G-CSF (nebo GM-CSF). Hematologická toxicita u pacientek s ovariálním karcinomem je méně vážná než u pacientů s KS sdruženým s AIDS (viz část pacienti s ovariálním karcinomem výše).

V klinických studiích s přípravkem Caelyx se často objevovaly respirační nežádoucí účinky, které mohou u pacientů s AIDS souviset s oportunními infekcemi. U pacientů s KS mohou po podání přípravku vznikat oportunní infekce, a ty jsou často pozorovány též u pacientů s HIV - navozenou imunodeficiencí. Nejčastěji zjišťovanými oportunními infekcemi v klinických studiích byly kandidózy, cytomegalovirové infekce, herpetické infekce, pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* a infekce vyvolané komplexem mycobacterium avium.

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s AIDS-KS podle kategorií frekvence výskytu CIOMS III (Velmi časté (> 1/10); Časté (> 1/100, < 1/10); Méně časté (> 1/1 000, < 1/100)) byly následující:

Infekční a parazitární onemocnění:

Časté: ústní moniliáza

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi časté: neutropenie, anemie, leukopenie

Časté: trombocytopenie

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: anorexie

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: zmatenost

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě

Méně časté: parestezie

Oční poruchy:

Časté: retinitida

Cévní poruchy:

Časté: vazodilatace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nevolnost

Časté: průjem, stomatitida, zvracení, ulcerace v ústní dutině, bolest břicha, glositida, zácpa, nevolnost a zvracení

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: alopecie, vyrážka

Méně časté: palmární-plantární erythrodysesthesie (PPE)

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Časté: astenie, horečka, akutní reakce související s podáním infuze

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

Časté: Úbytek tělesné hmotnosti

K dalším, méně často pozorovaným nežádoucím účinkům (< 5 %) patřily hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí. Po dobu existence přípravku na trhu byly vzácně hlášeny v této populaci bulózní erupce.

Často se vyskytovaly (≥ 5 %) klinicky významné změny laboratorních hodnot; včetně vzestupu alkalické fosfatázy; AST a bilirubinu, u nichž se předpokládá souvislost se základním onemocněním a nikoli s léčbou přípravkem Caelyx. Méně často (< 5 %) byl hlášen pokles hemoglobinu a trombocytů. Vzácně byla pozorována sepse (< 1 %) v souvislosti s leukopenií. Některé z uvedených abnormalit lze dávat do souvislosti se základní infekcí HIV a nikoli s podáváním přípravku Caelyx.

Všichni pacienti: U 100 z 929 pacientů (10,8 %) se solidními nádory léčených přípravkem Caelyx byly popsány reakce související s podáváním infuze, definované podle Costartových termínů následovně: alergická reakce, anafylaktická reakce, astma, edém obličeje, hypotenze, vazodilatace, kopřivka, bolest v zádech, bolest na hrudi, zimnice, zvýšená teplota, hypertenze, tachykardie, dyspepsie, nauzea, závrať, dyspnoe, faryngitida, vyrážka, pruritus, pocení, reakce v místě injekce a interakce léčivého přípravku. Trvalé ukončení léčby bylo hlášeno pouze u 2 % případů. Obdobná incidence reakcí na infuzi (12,4 %) i přerušeni léčby (1,5 %) byla pozorována v programu karcinomu prsu. U pacientů s mnohočetným myelomem, kterým byl podáván Caelyx s bortezomibem, byly reakce související s infuzí hlášeny ve 3 %. U pacientů s KS sdruženým s AIDS byly reakce související s infuzí charakterizované zrudnutím kůže, zkrácením dechu, edémem obličeje, bolestmi hlavy, zimnicí, bolestmi v zádech, napětím na hrudi a v krku a/nebo hypotenzí a mohou být očekávány v poměru 5 % až 10 %. Velmi vzácně byly pozorovány křeče v souvislosti s reakcemi na infuzi. U všech pacientů se reakce související s infuzí objevily především během první infuze. Pokud se infuze přechodně přeruší, reakce obvykle odeznějí bez další léčby. U skoro všech pacientů může léčba přípravkem Caelyx pokračovat po odeznění všech symptomů bez jejich opakování. Po prvním cyklu léčby s přípravkem Caelyx se reakce související s podáváním infuze vracejí vzácně (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem Caelyx byly hlášeny myelosuprese související s anemií, trombocytopenie, leukopenie a vzácně febrilní neutropenie.

U pacientů léčených kontinuální infuzí konvenčního doxorubicin-hydrochloridu byl pozorován výskyt stomatitidy a v případě přípravku Caelyx byl tento výskyt častý. Nevyžadoval však přerušeni pacientovy léčby a ani úprava dávkování nebyla obvykle vyžadována, pokud stomatitida nesnížila schopnost pacienta přijímat potravu. V takovém případě je možno prodloužit dávkovací interval o 1 – 2 týdny nebo snížit velikost dávky (viz bod 4.2).

Terapie doxorubicinem v kumulativních dávkách $> 450 \text{ mg/m}^2$ 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 vyššími než 460 mg/m^2 , neprokázaly přítomnost kardiomyopatie navozené antracyklinem. Doporučená dávka přípravku Caelyx pro pacienty s KS sdruženým s AIDS činí 20 mg/m^2 , podávaných každé dva až tři týdny. Kumulativní dávka, při níž je třeba myslet na nebezpečí kardiotoxických účinků ($> 400 \text{ mg/m}^2$), lze dosáhnout při více než 20 cyklech terapie přípravkem Caelyx během 40 – 60 týdnů.

Navíc byla u osmi pacientů se solidními tumory, léčenými antracyklinem v kumulativních dávkách 509 mg/m^2 – $1\,680 \text{ mg/m}^2$ 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 v dávce 50 mg/m^2 /každé 4 týdny versus 48 léčených doxorubicinem v dávce 60 mg/m^2 /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, 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/m^2 /cyklus s celoživotní kumulativní dávkou antracyklinu do $1\,532 \text{ mg/m}^2$, byla incidence klinicky významné kardiální dysfunkce nízká. Ze 418 nemocných léčených přípravkem Caelyx v dávce 50 mg/m^2 /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 kardiovaskulární 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.

Jako u jiných DNA- poškozujících antineoplastických přípravků, byly hlášeny sekundární akutní myeloidní leukémie a myelodysplasie u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s doxorubicinem. Proto každý pacient léčený doxorubicinem musí být sledován hematologicky.

Třebaže výskyt lokální nekrózy následující extravazaci byl hlášen velmi vzácně, je přípravek Caelyx považován za iritant. Z experimentálních studií u zvířat vyplývá, že podávání doxorubicin-hydrochloridu v lipozomové lékové formě snižuje riziko extravazálního poškození. Pokud se vyskytnou jakékoli známky nebo příznaky extravazace (např. pocity píchání, erytém), je nutno infuzi okamžitě přerušit a zahájit ji v jiné žíle. Ke zmírnění lokální reakce může pomoci třicetiminutová aplikace ledu nad místem extravazace. Přípravek Caelyx nesmí být podáván intramuskulární ani subkutánní cestou.

Obnovení kožních reakcí vzhledem k předchozí radioterapii se ojedinele vyskytlo s podáním přípravku Caelyx.

Velmi vzácně byly po uvedení přípravku Caelyx na trh hlášeny závažné kožní reakce zahrnující erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu.

U pacientů léčených přípravkem Caelyx byly zaznamenány méně časté případy žilního tromboembolismu včetně tromboflebitidy, žilní trombózy a plicní embolie. Jelikož však u nemocných rakovinou existuje zvýšené riziko tromboembolie, není možné stanovit příčinnou souvislost.

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, transfúzí trombocytů a granulocytů a symptomatické terapii mukositivity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika (antracykliny a příbuzné látky), ATC kód: L01DB.

Léčivou látkou přípravku Caelyx 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 přílehlými páry bází dvouřetězce DNA, což brání jejímu rozvinutí, nutnému pro replikaci.

U 509 nemocných byla provedena a dokončena randomizovaná studie fáze III, v níž byl srovnáván Caelyx versus doxorubicin v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Bylo dosaženo protokolem studie vyžadovaného cíle demonstrovat minimálně stejně dobrou účinnost přípravku Caelyx 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 významně nižší než u doxorubicinu (poměr rizika=3,16, $p < 0,001$). Žádné srdeční příhody nebyly pozorovány při podávání přípravku Caelyx s kumulací dávek vyšších než 450 mg/m².

Srovnávací studie fáze III přípravku Caelyx 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 byl zjištěn přínos pro celkovou dobu přežívání (overall survival = OS) ve srovnání s pacientkami léčenými topotekanem, 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, ve srovnání s 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pro topotekan.

U podskupiny pacientek 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, ve srovnání s 66,2 %, 31,0 % a 17,5 % pro topotekan.

Léčení byla podobná u pacientek 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, 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 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 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 % (interval spolehlivosti 95 %; 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 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 % (interval spolehlivosti 95 %; 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 s bortezumibem. Tyto výsledky, ač neúplné, byla podrobeny závěrečné analýze, určené protokolem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Caelyx 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 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 se u člověka významně liší od parametrů uváděných v literatuře pro standardní přípravky doxorubicin-hydrochloridu. Při nižších dávkách (10 mg/m² – 20 mg/m²) je farmakokinetika přípravku Caelyx lineární. Přes dávkové rozmezí 10 mg/m² – 60 mg/m² má přípravek Caelyx nelineární farmakokinetiku. Standardní doxorubicin-

hydrochlorid se vyznačuje rozsáhlou tkáňovou distribucí (distribuční objem je: 700 až 1, 100 l/m²) a velkou rychlostí eliminační clearance (24 až 73 l/hod/m²). Naopak z farmakokinetického profilu přípravku Caelyx se ukazuje, že Caelyx 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 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 by neměl být střídavě používán s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Populační farmakokinetika

Farmakokinetika přípravku Caelyx byla hodnocena u 120 pacientů v 10 různých klinických studiích, využívajících metody populační farmakokinetiky. Farmakokinetiky přípravku Caelyx 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 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) blíží se objemu plazmy. Zdánlivý poločas se pohyboval v rozmezí 24 – 231 hod., s průměrem 73,9 hod.

Pacienti s karcinomem prsu

Farmakokinetika přípravku Caelyx, 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, 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 byla hodnocena u 23 pacientů s KS, jimž byla podána jedna dávka 20 mg/m² ve 30 minutové infuzi. Farmakokinetické parametry přípravku Caelyx (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 8.

Tabulka 8. Farmakokinetické parametry pacientů s KS sdruženým s AIDS, léčených přípravkem Caelyx

	průměr ± standardní chyba
Parametr	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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovaným podáváním přípravku Caelyx 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 měla za následek následující efekty různé závažnosti.

Kardiotoxické účinky: Studie u králíků prokázaly u přípravku Caelyx nižší kardiotoxicitu v porovnání s konvenčními přípravky obsahující doxorubicin-hydrochlorid.

Dermatotoxické účinky: Ve studiích prováděných po opakovaném podání přípravku Caelyx 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 palmární-plantární erythrodysesthesie, 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 a standardním doxorubicinem.

Rozsah hypotenze reakce se zmenšil předlечením 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 na rozdíl od standardního doxorubicin-hydrochloridu způsobuje slabší lokální podráždění nebo poškození tkáně po možné extravazaci.

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

Reprodukční toxicita: Caelyx v jednotlivé dávce 36 mg/kg vede u myší k mírné až středně závažné atrofii ovarii a testes. U potkanů byl po podávání přípravku Caelyx v opakovaných dávkách $\geq 0,25$ mg/kg/den pozorován pokles hmotnosti testes a hypospermie, a u psů po podávání přípravku Caelyx 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, 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 po uvedení na trh nenaznačuje u pacientů signifikantní riziko nefrotoxicity přípravku Caelyx, tato zjištění u opic nemusí být při hodnocení rizika pro pacienta relevantní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxy]ethylkarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 ve formě sodné soli

plně hydrogenovaný sójový lecithin
cholesterol
amoniumsulfát
sacharosa,
histidin
voda na injekci
kyselina chlorovodíková
hydroxid sodný

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 velikost balení

Skleněné lahvičky typu I s šedou bromobutylovou silikonizovanou zátkou a aluminiovým uzávěrem o objemu 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).
Caelyx 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

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

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

Určete dávku přípravku Caelyx, 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 je nutno přísně dodržovat aseptické postupy, neboť lék neobsahuje žádnou konzervační ani bakteriostatickou látku. Před podáním je nutno odpovídající dávku přípravku Caelyx rozředit v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi. Pro dávky < 90 mg se přípravek Caelyx 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.

Doporučuje se, aby infuzní linka přípravku Caelyx 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

SP Europe
Rue de Stalle 73
B – 1180 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

• **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán ve verzi s datem červen 2007 uvedené v modulu 1.8.1. žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny ve verzi s datem 1.června 2007 plánu řízení rizik (RMP) uvedeném v modulu 1.8.2. žádosti o registraci, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na vyžádání EMEA

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caelyx 2 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Pegylovaný lipozomální doxorubicini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml přípravku Caelyx obsahuje 2 mg pegylovaného lipozomálního doxorubicin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxy]ethylkarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 ve formě sodné soli, plně hydrogenovaný sójový lecithin, cholesterol, amoniumsulfát, sacharosa, histidin, voda na 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 v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

PŘI POUŽÍVÁNÍ NEZAMĚŇUJTE 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

Lahvičky s částečně spotřebovaným obsahem je třeba zlikvidovat.

Při zacházení s přípravkem Caelyx a při jeho likvidaci by se mělo postupovat stejně jako s ostatními cytostatiky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgie

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

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Caelyx 20 mg/10 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caelyx 2 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Pegylovaný lipozomální doxorubicini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml přípravku Caelyx obsahuje 2 mg pegylovaného lipozomálního doxorubicin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxy]ethylkarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 ve formě sodné soli, plně hydrogenovaný sójový lecithin, cholesterol, amoniumsulfát, sacharosa, histidin, voda na 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 v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

PŘI POUŽÍVÁNÍ NEZAMĚŇUJTE 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

Lahvičky s částečně spotřebovaným obsahem je třeba zlikvidovat.

Při zacházení s přípravkem Caelyx a při jeho likvidaci se má postupovat stejně jako s ostatními cytostatiky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Caelyx 50 mg/25 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK CAELYX 20 mg/10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Caelyx 2 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Pegylovaný liposomální doxorubicini hydrochloridum

Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/10 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK CAELYX 50 mg/25 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Caelyx 2 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Pegylovaný liposomální doxorubicini hydrochloridum

Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/25 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Caelyx 2 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Pegylovaný lipozomální doxorubicini hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- 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 Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

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

1. CO JE CAELYX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Caelyx je protinádorová látka.

Přípravek Caelyx se užívá k léčbě karcinomu prsu u pacientů s rizikem srdečních potíží.

Přípravek Caelyx se užívá v léčbě ovariálního karcinomu. Je užíván z důvodu ničení rakovinných buněk, z důvodu zmenšení velikosti nádoru, zpoždění růstu nádoru a prodloužení Vašeho přežití.

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

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

Přípravek Caelyx obsahuje látku, která je schopna selektivně usmrcovat nádorové buňky. Tato léčivá látka - doxorubicin-hydrochlorid - je v přípravku Caelyx 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 UŽÍVAT

Neužívejte Caelyx

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na doxorubicin-hydrochlorid nebo na kteroukoli další složku přípravku Caelyx.

Zvláštní opatření při použití přípravku Caelyx je zapotřebí

- jestliže jste léčeni na srdeční nebo jaterní onemocnění;
- jestliže trpíte cukrovkou (diabetem), neboť přípravek Caelyx obsahuje cukr, což může vyžadovat přízpůsobení léčby diabetu;
- jestliže máte Kaposiho sarkom a byla Vám odstraněna slezina.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

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 opatrnosti 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 nemocemi, 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 může způsobit vady plodu, je důležité informovat lékaře, pokud si myslíte, že jste těhotná. V době, kdy žena nebo její partner užívá přípravek Caelyx, a po dobu šesti měsíců po ukončení léčby, je třeba učinit opatření k zábraně početí.

Protože doxorubicin-hydrochlorid může být škodlivý pro kojené děti, musí matky přerušit kojení před zahájením léčby přípravkem Caelyx. 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 cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE CAELYX UŽÍVÁ

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

Caelyx 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).

Jestli se léčíte na karcinom prsu nebo na ovariální karcinom, přípravek Caelyx bude podáván v dávce 50 mg/m² Vašeho povrchu těla (na základě Vaší výšky a hmotnosti). Dávka se opakuje každé čtyři týdny tak dlouho, až 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 podán v dávce 30 mg/m² povrchu těla (na základě vaší výšky a hmotnosti) jako 1 hodinu trvající nitrožilní infuze 4. dne 3-týdenního 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 bude podáván v dávce 20 mg/m² Vašeho povrchu těla (na základě Vaší výšky a 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.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Caelyx 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 užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

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

V průběhu infuze přípravku Caelyx se mohou objevit následující nežádoucí účinky: návaly v obličeji, dušnost, bolesti hlavy, zimnice, bolesti zad, pocit tísně na prsou a/nebo v krku, bolest v krku, pokles nebo zvýšení krevního tlaku, rychlý tlukot srdce, otoky v obličeji, horečka, závrať, nevolnost, špatné trávení, svědění, vyrážka a pocení. Ve velmi vzácných případech se objevily křeče (záškuby). Někdy se též objeví pálení nebo otoky kůže v místě zavedení infuzní jehly. Pokud cítíte v průběhu infuze v místě zavedení infuzní jehly pálení nebo bolest, okamžitě o tom informujte lékaře.

Vyhleďte ihned svého lékaře,

- jestliže ucítíte nebo zpozorujete jakékoli bolestivé zarudnutí pokožky na ruku či nohu;
- jestliže se u Vás objeví bolestivé zčervenání kůže a/nebo puchýře na těle nebo v ústech;
- jestliže máte srdeční problémy;
- jestliže máte boláky v ústech;
- jestliže se objeví horečka nebo jakákoli jiná známka infekce;
- jestliže máte náhlou dušnost nebo prudkou bolest na hrudi, které se mohou zhoršovat hlubším dýcháním nebo kašlem;
- jestliže máte na měkkých tkáních svých nohou otok, horkost nebo zvýšenou citlivost na dotek doprovázené někdy bolestivostí, která se zhoršuje při stání nebo při chůzi.

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

- zarudnutí, otok a bolest dlaní rukou a plosek nohou. Tyto účinky byly pozorovány poměrně často a někdy jsou závažné. V těžších případech tyto účinky mohou interferovat s určitými denními aktivitami a mohou přetrvávat 4 týdny i déle než kompletně odezní. Lékař může oddálit a/nebo snížit dávku další infuze (viz Strategie prevence a léčby syndromu ruka-noha, níže);
- bolesti nebo pálení v ústech nebo v krku, nevolnost, zvracení, bolesti žaludku, průjem, zácpa, afty (mykotická infekce v ústní dutině), bolest v nose, krvácení z nosu, opary, ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zánětlivé postižení jazyka;
- pokles počtu bílých krvinek, což může zvýšit nebezpečí infekce. Anemie (pokles počtu červených krvinek) může vyvolat zvýšenou únavu, a pokles počtu krevních destiček může zvýšit riziko krvácení. Ve vzácných případech může mít nízký počet bílých krvinek za následek vážnou infekci. V průběhu léčby přípravkem Caelyx mohou být laboratorní hodnoty související s funkcí jater buď zvýšeny nebo sníženy. Vzhledem k možnosti výkyvů v počtu krevních buněk je nutné u Vás provádět pravidelná vyšetření krve. Klinická studie pacientů s KS sdruženým s AIDS, v níž byl přípravek Caelyx porovnáván s jinou léčbou (bleomycin/vincristin), ukázala vyšší pravděpodobnost některých infekčních onemocnění po léčbě přípravkem Caelyx. Nicméně na rozdíl od výsledků u pacientů s KS sdruženým s AIDS, byl přípravek Caelyx porovnáván také se standardní léčbou pokročilého ovariálního karcinomu (topotecanem), a riziko infekcí bylo zjištěno podstatně nižší u pacientek léčených přípravkem Caelyx. Podobně bylo zjištěno nízké riziko sníženého počtu krevních buněk a infekcí v klinických studiích u nemocných s karcinomem prsu. Některé z uvedených nežádoucích účinků mohou ovšem souviset s Vaším základním onemocněním a nikoli s podáváním přípravku Caelyx;
- celkový pocit únavy, ospalost, zmatenost, závrať, slabost, bolesti v kostech, bolesti prsou, bolesti svalů, křeče nebo otoky nohou, celkové otoky, záněty oční sítnice (světlo detekující membrána očí), zvýšená tvorba slz, neostře vidění, pocit jehliček a špendlíků v rukách a nohách nebo bolesti rukou a nohou;
- vypadávání vlasů, zánět vlasových folikulů, odlupování kůže, zánět nebo vyrážka, abnormální pigmentace kůže (zabarvení) a poškození nehtů;
- srdeční problémy, jako např. nepravidelný tep srdce, rozšíření krevních cév;
- horečka, zvýšená teplota nebo jakákoli jiná známka infekce, která může souviset s vaším onemocněním;
- dýchací problémy, jako např. obtížné dýchání nebo kašel, které mohou souviset s infekčním onemocněním získaným v souvislosti s Vaší základní chorobou;

- pokud jste dříve v průběhu radioterapie trpěli kožními reakcemi, tj. bolestivostí, zarudnutím nebo vysycháním kůže, mohou se tyto problémy objevit i při léčbě přípravkem Caelyx.

Další nežádoucí účinky, které se mohou objevit u kombinace přípravku Caelyx s borteomibem, zahrnují:

- bolest kloubů, snížená nebo abnormální citlivost, zánět rohovky, zarudnutí oka, zarudnutí šourku.

Pokud se přípravek Caelyx užívá samostatně, některé z těchto nežádoucích účinků se vyskytují s nižší pravděpodobností a některé se nevyskytly vůbec.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Strategie prevence a léčby syndromu ruka-noha:

Každý den po dobu 4 – 7 dní začněte ihned po dávce přípravku Caelyx:

- namáčejte ruce a/nebo nohy v lázni studené vody jak je to jen možné (např. při sledování televize, čtení nebo poslechu rádia);
- ponechejte ruce a nohy nepokryté (žádné rukavice, ponožky apod.);
- zdržujte se na chladných místech;
- v horkém létě se koupejte ve studené vodě;
- vyhýbejte se prudkým cvičením, které mohou způsobit trauma nohám (např. jogging);
- vyhýbejte se styku kůže s velmi horkou vodou (vany s vířivou vodou, sauny);
- nenoste úzké boty nebo boty 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 UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled 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.

Caelyx nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce.

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

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Caelyx obsahuje

- Léčivou látkou je doxorubicin-hydrochlorid. Jeden ml přípravku Caelyx obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu v pegylované lipozomální lékové formě.
- Pomocnými látkami jsou α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)fosfooxy]ethylkarbamoyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40 ve formě sodné soli (MPEG-DSPE), plně hydrogenovaný sójový lecitin (HSPC), cholesterol, amoniumsulfát, sacharosa, histidin, voda na injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Caelyx koncentrát pro přípravu infuzního roztoku: lahvičky o obsahu 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).

Jak Caelyx vypadá a co obsahuje toto balení

Roztok na infuzi je sterilní, průsvitný a červený. Caelyx 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: SP Europe, Rue de Stalle 73, B-1180 Bruxelles, Belgie

Výrobce: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgie

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

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21, Băneasa
Center, et. 7, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

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

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

Určete dávku přípravku Caelyx, 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 je nutno přísně dodržovat aseptické postupy, neboť lék neobsahuje žádnou konzervační ani bakteriostatickou látku. Před podáním je nutno odpovídající dávku přípravku Caelyx rozředit v 5 % (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi. Pro dávky < 90 mg zřed'te přípravek Caelyx ve 250 ml a pro dávky ≥ 90 mg zřed'te Caelyx 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 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.

Doporučuje se, aby infuzní linka přípravku Caelyx 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.