

## 1. NÁZOV LIEKU

Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Caelyx pegylated liposomal je doxorubicíniumchlorid enkapsulovaný v lipozómoch s povrchovo naviazaným metoxypolyetylén glykolom (MPEG). Tento proces je známy ako pegylácia a chráni lipozómy pred ich detekciou mononukleárnym fagocytárnym systémom (mononuclear phagocyte system – MPS), čo predlžuje čas cirkulácie v krvi.

### Pomocné látky so známym účinkom

Obsahuje úplne hydrogenovaný sójový lecitín (zo sójových bôbov) – pozri časť 4.3.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

Disperzia je sterilná, priesvitná a červená.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Caelyx pegylated liposomal je indikovaný:

- Ako monoterapia u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, u ktorých je zvýšené kardiálne riziko.
- Na liečbu pokročilého ovariálneho karcinómu u žien, u ktorých zlyhala liečba prvej línie chemoterapie na báze platiny.
- V kombinácii s 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 CD4 ( $< 200$  CD4 lymfocytov/mm<sup>3</sup>) a extenzívnym mukokutánnym alebo viscerálnym ochorením.

Caelyx pegylated liposomal sa môže použiť ako systémová chemoterapia prvej línie alebo ako chemoterapia druhej línie u pacientov s AIDS-KS, ktorí neznášali alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej kombinovanej systémovej chemoterapii, ktorá obsahovala najmenej dve z nasledujúcich látok: alkaloidy rodu vinca, bleomycín a štandardný doxorubicín (alebo iný antracyklín).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

## Dávkovanie

### Karcinóm prsníka/Karcinóm ovária

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

### Mnohopočetný myelóm

Caelyx pegylated liposomal sa podáva v dávke 30 mg/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.

### Kaposiho sarkóm (KS) súvisiaci s AIDS

Caelyx pegylated liposomal 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 terapeutickej odozvy.

### Pre všetkých pacientov

Ak sa u pacienta objavia skoré príznaky alebo znaky reakcie spojenej s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8), okamžite zastavte infúziu, podajte vhodnú premedikáciu (antihistaminikum a/alebo krátkodobo účinkujúci kortikosteroid) a znova začnite podávať menšou rýchlosťou.

### Návod na úpravu dávky Caelyxu pegylated liposomal

Aby sa zvládli nežiaduce účinky, ako sú palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE), stomatitída alebo hematologická toxicita, dávka sa môže redukovať alebo podať neskoršie. Návod na dodatočnú modifikáciu dávky Caelyxu pegylated liposomal po týchto nežiaducich účinkoch sú poskytnuté v nižšie uvedených tabuľkách. Stupnica toxicity uvedená v týchto tabuľkách je založená na Všeobecných kritériách toxicity Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI-CTC).

Tabuľky pre PPE (Tabuľka 1) a stomatitídu (Tabuľka 2) uvádzajú plán úpravy dávkovania, ktorý sa používal v klinických štúdiách v liečbe karcinómu prsníka alebo ovária (úprava odporúčaného 4 týždňového liečebného cyklu): ak sa tieto toxicity vyskytnú u pacientov s KS súvisiacim s AIDS, odporúčaný 2 až 3 týždňový cyklus liečby sa môže modifikovať obdobným spôsobom.

Tabuľka pre hematologickú toxicitu (Tabuľka 3) uvádza plán úpravy dávkovania, ktorý sa používal v klinických štúdiách len v liečbe pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária. Modifikácia dávky u pacientov s AIDS-KS je uvedená za tabuľkou 4.

**Tabuľka 1. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia**

Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	Týždeň po predošlej dávke Caelyxu pegylated liposomal		
	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6
<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 alebo neznemožňujúce)	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Počkajte ďalší týždeň</b>	<b>Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne</b>

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

**Tabuľka 2. Stomatitída**

	Týždeň po predošlej dávke Caelyxu pegylated liposomal		
Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6
<b>Stupeň 1</b> (nebolestivé vredy, erytém alebo mierna bolestivosť)	Podajte ďalšiu dávku, <b>pokiaľ</b> sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Podajte ďalšiu dávku, <b>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	<b>Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne</b> 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	<b>U pacienta liečbu ukončite</b>
<b>Stupeň 4</b> (vyžaduje parenterálnu alebo enterálnu podporu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	<b>U pacienta liečbu ukončite</b>

**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 pegylated liposomal v kombinácii s bortezomibom, u ktorých nastane PPE alebo stomatitída, dávka Caelyxu pegylated liposomal sa má upraviť tak, ako je opísané vo vyššie uvedených tabuľkách 1, resp. 2. Dole uvedená tabuľka 4 znázorňuje harmonogram po iných modifikáciách dávky v klinickom skúšaní pri liečbe pacientov s viacnásobným myelómom, ktorí dostávajú kombinovanú terapiu Caelyx pegylated liposomal a bortezomib. Bližšie informácie o dávkovaní bortezomibu a úpravách dávkovania, pozri SPC bortezomibu.

**Tabuľka 4. Úpravy dávkovania kombinovanej liečby Caelyx pegylated liposomal + bortezomib – pacienti s mnohopočetným myelómom**

Stav pacienta	Caelyx pegylated liposomal	Bortezomib
Horúčka $\geq$ 38°C a ANC < 1000/mm <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 bortezomibu znížila z dôvodu hematologickej toxicity.*	Nepodávajte; ak v cykle nepodáte 2 alebo viac dávok, znížte dávku o 25 % v nasledovných cykloch.
3. alebo 4. stupeň nehematologickej toxicity súvisiacej s liekom	Nepodávajte až do zotavenia po stupeň < 2 a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.	Nepodávajte až do zotavenia po stupeň < 2 a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.
Neuropatická bolesť alebo periférna neuropatia	Žiadne úpravy dávkovania.	Pozri SPC bortezomibu.

\*bližšie informácie o dávkovaní a úprave dávkovania bortezomibu, pozri SPC bortezomibu

U pacientov s AIDS-KS liečených Caelyxom pegylated liposomal môže hematologická toxicita vyžadovať zníženie dávky alebo pozastavenie alebo oddialenie liečby. Dočasne pozastavte liečbu Caelyxom pegylated liposomal u pacientov, keď je počet ANC < 1 000/mm<sup>3</sup> a/alebo počet trombocytov < 50 000/mm<sup>3</sup>. G-CSF (alebo GM-CSF) sa môže v nasledujúcich cykloch podávať ako sprievodná liečba na podporu krvného obrazu, keď je počet ANC < 1 000/mm<sup>3</sup>.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal, zisťovaná u malého počtu pacientov so zvýšenými hladinami celkového bilirubínu, sa nelíšila od farmakokinetiky u pacientov s normálnou hladinou celkového bilirubínu. Pokiaľ sa však nezískajú ďalšie skúsenosti, u pacientov so zhoršenou funkciou pečene sa má dávkovanie Caelyxu pegylated liposomal znížiť na základe skúseností z programu klinických štúdií s karcinómom prsníka a ovária, nasledovne: na začiatku liečby, ak je hodnota bilirubínu medzi 1,2 – 3 mg/dl, prvá dávka sa zníži o 25 %. Ak je bilirubín > 3,0 mg/dl, prvá dávka sa zníži o 50 %. Ak pacient toleruje prvú dávku bez vzostupu sérového bilirubínu alebo pečenej enzýmov, dávka pre 2. cyklus sa môže zvýšiť na hodnotu nasledujúcej vyššej dávky, t. j. ak bola znížená o 25 % u prvej dávky, zvýši sa pre 2. cyklus na plnú dávku; ak bola prvá dávka znížená o 50 %, zvýši sa pre 2. cyklus na 75 % plnej dávky. V nasledujúcich cykloch sa môže dávka zvýšiť na

plnú, ak ju pacient toleroval. Caelyx pegylated liposomal sa môže podávať pacientom s metastázami do pečene so súčasným zvýšením bilirubínu a pečevých enzýmov až do 4-násobku hornej hranice ich normálneho rozmedzia. Pred podaním Caelyxu pegylated liposomal zhodnoťte funkciu pečene pomocou bežných laboratórných testov, ako sú ALT/AST, alkalická fosfatáza a bilirubín.

#### Porucha funkcie obličiek

Nakoľko sa doxorubicín metabolizuje v pečeni a vylučuje sa žľou, úprava dávky by nemala byť potrebná. Údaje populačnej farmakokinetiky (v rozmedzí klírensu kreatinínu 30 – 156 ml/min) ukazujú, že klírens Caelyxu pegylated liposomal nie je ovplyvnený funkciou obličiek. Od pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 30 ml/min nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje.

#### Pacienti s KS súvisiacim s AIDS po splenektómii

Nakoľko nie sú skúsenosti s použitím Caelyxu pegylated liposomal u pacientov po splenektómii, liečba Caelyxom pegylated liposomal sa u nich neodporúča.

#### Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené. Caelyx pegylated liposomal sa neodporúča u detí mladších ako 18 rokov.

#### Starší pacienti

Populačná analýza ukázala, že v testovanom rozmedzí (21 – 75 rokov) vek signifikantne nemení farmakokinetiku Caelyxu pegylated liposomal.

#### Spôsob podávania

Caelyx pegylated liposomal sa podáva ako intravenózna infúzia. Ďalšie informácie o príprave a špeciálnych opatreniach pri zaobchádzaní s liekom nájdete v časti 6.6.

Nepodávajte Caelyx pegylated liposomal ako bolus injekciu ani ako nezriedenú disperziu. Odporúča sa, aby bola infúzia Caelyxu pegylated liposomal napojená bočným vstupom na intravenóznou infúziou 5 % (50 mg/ml) glukózy, aby sa dosiahlo jej ďalšie zriedenie a minimalizovalo sa tak riziko vzniku trombózy a extravazácie. Infúzia sa môže podať periférnou vénou. Nepoužívajte s prietokovými filtrami. Caelyx pegylated liposomal sa nesmie podať intramuskulárne alebo subkutánne (pozri časť 6.6).

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

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

#### Karcinóm prsníka/Karcinóm ovária/Mnohopočetný myelóm

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

U tých pacientov, u ktorých vznikne reakcia spojená s infúziou, sa spôsob infúzie má upraviť nasledovne:

5 % celkovej dávky sa má pomaly podať počas prvých 15 minút. Ak sa to toleruje bez reakcie, rýchlosť podávania sa môže počas nasledujúcich 15 minút zdvojnásobiť. Ak sa to toleruje, infúzia sa môže dokončiť počas nasledujúcej hodiny, takže celkový čas podávania infúzie je 90 minút.

#### KS súvisiaci s AIDS

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

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Caelyx pegylated liposomal sa nesmie použiť na liečbu AIDS-KS pacientov, ktorí môžu byť účinne liečení lokálnou liečbou alebo systémovou liečbou alfa-interferónom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

#### Kardiálna toxicita

Odporúča sa, aby všetci pacienti, ktorí dostávajú Caelyx pegylated liposomal, pravidelne a často absolvovali EKG vyšetrenie. Prechodné zmeny EKG, ako sú sploštenie T-vlny, depresia S-T segmentu a benígna arytmia, sa nepovažujú za indikáciu na povinné dočasné prerušenie liečby Caelyxom pegylated liposomal. Zníženie QRS komplexu sa však považuje za viac poukazujúce na kardiálnu toxicitu. Ak k takejto zmene EKG dôjde, musí sa zvážiť uskutočnenie najvýpovednejšieho testu na poškodenie myokardu antracyklínom, t. j. endomyokardiálnej biopsie.

Špecifickejšími metódami na vyhodnotenie a monitorovanie kardiálnych funkcií ako EKG je meranie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) echokardiografickým vyšetrením alebo, radšej, angiograficky (Multigated Angiography – MUGA). Tieto vyšetrenia sa musia urobiť rutinne pred začatím liečby Caelyxom pegylated liposomal a periodicky opakovať počas nej. Vyhodnotenie ľavokomorovej funkcie sa považuje za povinné pred podaním každej ďalšej dávky Caelyxu pegylated liposomal, ktorá presiahne celoživotnú kumulatívnu dávku antracyklínov 450 mg/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 pegylated liposomal, musí sa pozorne zvážiť prínos pokračovania liečby oproti riziku srdcového poškodenia.

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

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

Vždy, keď je podozrenie na kardiomyopatiu, t. j. keď LVEF podstatne klesla oproti hodnote pred liečbou a/alebo ak má LVEF hodnotu nižšiu, ako je hodnota prognosticky významná (napr. < 45 %), malo by sa zvážiť vykonanie endomyokardiálnej biopsie a musí sa pozorne vyhodnotiť prínos pokračovania liečby oproti riziku vzniku ireverzibilného poškodenia srdca.

Kongestívne zlyhanie srdca spôsobené kardiomyopatiou sa môže objaviť nečakane, bez toho, aby mu predchádzali zmeny na EKG, a možno sa s ním stretnúť aj niekoľko týždňov po ukončení liečby.

Opatrne sa musí postupovať u pacientov, ktorí už dostali iné antracyklíny. Celková dávka doxorubicíniumchloridu musí zohľadňovať aj akúkoľvek predchádzajúcu (alebo sprievodnú) liečbu kardiotoxickými látkami, ako sú iné antracyklíny/antrachinóny alebo napr. 5-fluóruracil. Kardiálna toxicita sa môže vyskytnúť aj pri kumulatívnych dávkach antracyklínov nižších ako 450 mg/m<sup>2</sup> u pacientov s predchádzajúcim ožiarením mediastína alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávajú cyklofosamidovú terapiu.

Kardiálny bezpečnostný profil na rozvrhnutie dávkovania, odporúčaný pre karcinóm prsníka aj ovária (50 mg/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 pegylated liposomal majú už pred liečbou myelosupresiu, spôsobenú takými faktormi, ako je ich už existujúce HIV ochorenie alebo početné súbežne alebo predtým podávané lieky alebo nádory postihujúce kostnú dreň. V pivotnej štúdií bola myelosupresia u pacientov s ováriálnym 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 pegylated liposomal s topotekanom, bola incidencia sepsy súvisiacej s liečbou podstatne nižšia u pacientov s karcinómom ovária liečených Caelyxom pegylated liposomal ako v skupine liečenej topotekanom. Podobne nízka incidencia myelosupresie sa pozorovala aj v klinickej štúdií u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktorí dostávali Caelyx pegylated liposomal v prvej línii. V protiklade so skúsenosťou u pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária, u AIDS-KS pacientov sa zdá byť myelosupresia nežiaducou udalosťou, ktorá limituje dávku (pozri časť 4.8). Z dôvodu možnej supresie kostnej drene sa počas liečby Caelyxom pegylated liposomal musia pravidelne vykonávať časté vyšetrenia počtu krviniek, prinajmenšom vždy pred podaním každej dávky Caelyxu pegylated liposomal.

Pretrvávajúca závažná myelosupresia môže viesť k superinfekcii alebo hemorágií.

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

### Sekundárne hematologické malignity

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

### Sekundárne nádory ústnej dutiny

Veľmi zriedkavé prípady sekundárneho nádoru ústnej dutiny boli hlásené u pacientov s dlhodobou (viac ako jeden rok) expozíciou Caelyxu pegylated liposomal alebo u tých, ktorí dostávali kumulatívne dávky Caelyxu pegylated liposomal vyššie ako 720 mg/m<sup>2</sup>. Prípady sekundárneho nádoru ústnej dutiny boli diagnostikované počas liečby Caelyxom pegylated liposomal ako aj do 6 rokov od poslednej dávky. U pacientov sa má v pravidelných intervaloch vyšetrovať prítomnosť orálnych ulcerácií alebo akéhokoľvek orálneho diskomfortu, ktorý môže indikovať sekundárny nádor ústnej dutiny.

### Reakcie súvisiace s infúziou

V priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie Caelyxu pegylated liposomal sa môžu vyskytnúť závažné a niekedy život ohrozujúce reakcie spojené s infúziou, ktoré sú charakterizované reakciami podobnými alergickým alebo anafylaktoidným, so symptómami zahŕňajúcimi astmu, sčervenanie, urtikariálnu kožnú vyrážku, bolesť na hrudníku, horúčku, hypertenziu, tachykardiu, svrbenie, potenie, dýchavicu, opuch tváre, zimnicu s triaškou, bolesť chrbta, zvieranie na hrudníku a v hrdle a/alebo hypotenziu. Veľmi zriedkavo sa v spojení s infúznymi reakciami pozorovali aj kŕče. 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, adrenalin 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).

### Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPE)

PPE je charakterizovaná bolestivými, škvrnito sčervenanými kožnými výsevami. U pacientov, u ktorých sa vyskytuje, je možné ju vo všeobecnosti pozorovať po dvoch alebo troch cykloch liečby. Zlepšenie sa zvyčajne dostaví za 1 – 2 týždne a v niektorých prípadoch dôjde k úplnému ústupu až o 4

týždne alebo neskôr. Na profylaxiu a liečbu PPE boli použité kortikosteroidy a pyridoxín v dávke 50 – 150 mg na deň, avšak tieto terapie neboli vyhodnotené v klinických štúdiách III. fázy. Iné stratégie na prevenciu a liečbu PPE zahŕňajú udržiavanie rúk a nôh v chlade tým, že sa vystavia studenej vode (namáčanie, kúpele alebo plávanie), vyhýbanie sa prílišnému teplu (horúcej vode), ako aj udržiavanie rúk a nôh nezakrytými (žiadne ponožky, rukavice alebo tesné topánky). PPE sa javí byť primárne závislá od rozvrhu dávkovania 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 (pozri časť 4.8).

#### Extravazácia

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

#### Diabetickí pacienti

Uvedomte si, prosím, že každá injekčná liekovka Caelyxu pegylated liposomal obsahuje sacharózu a dávka sa podáva v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy.

#### Pomocné látky

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

O častých nežiaducich udalostiach, ktoré si vyžadujú úpravu alebo prerušenie dávkovania pozri časť 4.8.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Žiadne formálne interakčné štúdie s Caelyxom pegylated liposomal sa neuskutočnili, hoci boli vykonané kombinované štúdie II. fázy s konvenčnými chemoterapeutikami u pacientov s gynekologickými malignitami. Postupujte opatrne pri súbežnom používaní liekov, o ktorých je známe, že interagujú so štandardným doxorubicíniumchloridom. Caelyx pegylated liposomal, tak ako iné lieky s doxorubicíniumchloridom, môže potencovať toxicitu iných protirakovinových terapií. Počas klinických štúdií u pacientov so solídnyimi 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 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Doxorubicíniumchlorid spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Preto Caelyx pegylated liposomal má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

#### Ženy vo fertilnom veku

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

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa Caelyx pegylated liposomal vylučuje do materského mlieka. Pretože množstvo liekov, vrátane antracyklínu, sa vylučuje do materského mlieka a vzhľadom na možné závažné



nežiaduce reakcie u dojčiat, musia matky predtým, než začne Caelyx pegylated liposomal používať, dojčenie prerušiť. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotnícki odborníci neodporúčajú matkám infikovaným HIV dojčiť svoje deti za žiadnych okolností.

#### Fertilita

Účinok doxorubicíniumchloridu na fertilitu u ľudí sa nevyhodnocoval (pozri časť 5.3).

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

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

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

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

Závažné nežiaduce reakcie (nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa vyskytujúce sa u  $\geq 2\%$  pacientov) boli neutropénia, PPE, leukopénia, lymfopénia, anémia, trombocytopenia, stomatitída, únava, hnačka, vracanie, nauzea, pyrexia, dyspnoe a pneumónia. Menej často hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, bolesť brucha, cytomegalovírusovú infekciu vrátane cytomegalovírusovej chorioretinitídy, asténiu, zastavenie srdca, srdcové zlyhanie, kongestívne zlyhanie srdca, pľúcnu embóliu, tromboflebitídu, venóznou trombózu, anafylaktickú reakciu, anafylaktoidnú reakciu, toxickú epidermálnu nekrolýzu a Stevensov-Johnsonov syndróm.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 5 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich Caelyx pegylated liposomal u 231 pacientov na liečbu karcinómu prsníka, karcinómu vaječníkov, mnohopočetného myelómu a KS súvisiaceho s AIDS. Zahnuté sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sú označené „b“. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Všetky stupne frekvencie</b>	<b>Nežiaduce reakcie na liek</b>
Infekcie a nákazy	Časté	Sepsa
		Pneumónia
		Pneumónia vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Cytomegalovírusová infekcia vrátane cytomegalovírusovej chorioretinitídy
		Infekcia komplexom <i>mycobacterium avium</i>
		Kandidóza
		Herpes zoster
		Infekcia močových ciest
		Infekcia
		Infekcia horných dýchacích ciest
		Orálna kandidóza
		Folikulitída
		Faryngitída
	Nazofaryngitída	
Menej časté	Herpes simplex	

		Mykotická infekcia
	Zriedkavé	Oportúnna infekcia (vrátane <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i> ) <sup>a</sup>
Benígne a malígne nálezy, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Akútna myeloidná leukémia <sup>b</sup>
		Myelodysplastický syndróm <sup>b</sup>
		Nádor ústnej dutiny <sup>b</sup>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Leukopénia
		Neutropénia
		Lymfopénia
		Anémia (vrátane hypochrómnej)
	Časté	Trombocytopénia
		Febrilná neutropénia
	Menej časté	Pancytopenia
Trombocytóza		
Zriedkavé	Zlyhanie kostnej drene	
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
		Anafylaktická reakcia
	Zriedkavé	Anafylaktoidná reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
		Časté
		Dehydratácia
		Hypokaliémia
		Hyponatriémia
		Hypokalciémia
	Menej časté	Hyperkaliémia
	Hypomagneziémia	
Psychické poruchy	Časté	Zmätenosť
		Úzkosť
		Depresia
		Nespavosť
Poruchy nervového systému	Časté	Periférna neuropatia
		Periférna senzická neuropatia
		Neuralgia
		Parestézia
		Hypoestézia
		Dysgeúzia
		Bolesť hlavy
		Letargia
	Závrat	
	Menej časté	Polyneuropatia
		Záchvaty
		Synkopa
		Dyzestézia
Somnolencia		
Poruchy oka	Časté	Zápal spojiviek
	Menej časté	Rozmazané videnie
		Zvýšená lakrimácia
Zriedkavé	Retinitída	
Poruchy srdca a	Časté	Tachykardia

srdcovej činnosti <sup>a</sup>	Menej časté	Palpitácie
		Zastavenie srdca
		Zlyhanie srdca
		Kongestívne zlyhanie srdca
		Kardiomyopatia
		Kardiotoxická
	Zriedkavé	Ventrikulárna arytmia
		Blokáda pravého ramienka
		Porucha vedenia vzruchu
		Atrioventrikulárna blokáda
		Cyanóza
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
		Hypotenzia
		Návaly horúčavy
	Menej časté	Plúcna embólia
		Nekróza v mieste infúzie (vrátane nekrózy mäkkých tkanív a nekrózy kože)
		Flebitída
		Ortostatická hypotenzia
	Zriedkavé	Tromboflebitída
		Venózna trombóza
		Vazodilatácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
		Námahové dyspnoe
		Epistaxa
		Kašeľ
	Menej časté	Astma
		Nepríjemný pocit na hrudi
	Zriedkavé	Pocit zovretia hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Stomatitída
		Nevoľnosť
		Vracanie
		Hnačka
		Zápcha
	Časté	Gastritída
		Aftózna stomatitída
		Ulcerácia v ústnej dutine
		Dyspepsia
		Dysfágia
		Ezofagitída
		Bolesť brucha
		Bolesť v hornej časti brucha
		Bolesť v ústach
	Sucho v ústach	
	Menej časté	Nadúvanie
		Gingivitída
Zriedkavé	Glositída	
	Ulcerácia pier	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie <sup>a</sup>
		Vyrážka (vrátane erytematóznej, makulopapulárnej a papulárnej)
		Alopécia
	Časté	Exfoliácia kože
		Pluzgier

		Suchá pokožka
		Erytém
		Pruritus
		Hyperhidróza
		Hyperpigmentácia kože
	Menej časté	Dermatitída
		Exfoliatívna dermatitída
		Akné
		Kožný vred
		Alergická dermatitída
		Urtikária
		Zmena sfarbenia kože
		Petéchie
		Porucha pigmentácie
		Porucha nechťov
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza
		Multiformný erytém
		Bulózna dermatitída
		Lichenoidná keratóza
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>b</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť (vrátane muskuloskeletálnej bolesti hrudníka, bolesti chrbta, bolesti končatín)
	Časté	Svalové kŕče
		Myalgia
		Artralgia
		Bolesť kostí
	Menej časté	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Bolesť prsníkov
	Zriedkavé	Vaginálna infekcia
		Erytém skróta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Horúčka
		Únava
	Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou
		Bolesť
		Bolesť na hrudníku
		Ochorenie podobné chrípke
		Zimnica
		Zápal sliznice
		Asténia
		Malátnosť
		Edém
		Periférny edém
	Menej časté	Extravazácia v mieste podania
		Reakcia v mieste podania
		Edém tváre
		Hypertermia
	Zriedkavé	Poruchy sliznice
Laboratórne a funkčné	Časté	Pokles hmotnosti
	Menej časté	Znížená ejejčná frakcia

vyšetrenia	Zriedkavé	Abnormálne výsledky pečeňových testov (vrátane zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy a zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy) Zvýšenie kreatinínu v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií

<sup>b</sup> Postmarketingová nežiaduca reakcia

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

Najčastejším nežiaducim účinkom hláseným v klinických skúšaní zameraných na liečbu karcinómu prsníkov/vaječníkov bola palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE). Celková incidencia hlásených prípadov PPE bola 41,3 % v klinických skúšaní zameraných na liečbu karcinómu vaječníkov a 51,1 % v klinických skúšaní zameraných na liečbu karcinómu prsníkov. Tieto účinky boli väčšinou mierne, pričom závažné prípady (3. stupňa) boli hlásené u 16,3 % resp. 19,6 % pacientov. Hlásená incidencia život ohrozujúcich prípadov (4. stupňa) bola < 1 %. PPE zriedkavo viedla k trvalému ukončeniu liečby (1,9 % resp. 10,8 %). PPE bola hlásená u 16 % pacientov s mnohopočetným myelómom liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal plus bortezomib. PPE 3. stupňa bola hlásená u 5 % pacientov. Nebol hlásený žiadny prípad PPE 4. stupňa. Miera PPE bola podstatne nižšia v populácii s AIDS-KS (1,3 % PPE všetkých stupňov, 0,4 % PPE 3. stupňa, žiadne prípady PPE 4. stupňa). Pozri časť 4.4.

#### Oportúnne infekcie

V klinických štúdiách s Caelyxom pegylated liposomal sa často vyskytovali respiračné nežiaduce účinky a môžu súvisieť s oportúnnymi infekciami (OI) v populácii s AIDS. Oportúnne infekcie sa pozorujú u pacientov s KS po podaní Caelyxu pegylated liposomal a často sa pozorujú u pacientov s imunodeficienciou navodenou infekciou HIV. Najčastejšími OI, ktoré sa pozorovali počas klinických štúdií, boli kandidóza, cytomegalovírusová infekcia, herpes simplex, pneumónia spôsobená Pneumocystis jirovecii a infekcia komplexom mycobacterium avium.

#### Kardiotoxicita

S terapiou doxorubicínom je spojený zvýšený výskyt kongestívneho zlyhania srdca pri kumulatívnych celoživotných dávkach > 450 mg/m<sup>2</sup> alebo pri nižších dávkach u pacientov s kardiálnymi rizikovými faktormi. Endomyokardiálne biopsie deviatich z desiatich AIDS-KS pacientov, ktorí dostali kumulatívnu dávku Caelyxu pegylated liposomal väčšiu ako 460 mg/m<sup>2</sup>, neukazujú žiadny dôkaz antracyklínmi indukovanej kardiomyopatie. Odporúčaná dávka Caelyxu pegylated liposomal pre AIDS-KS pacientov je 20 mg/m<sup>2</sup> každé dva až tri týždne. Kumulatívna dávka, pri ktorej by u týchto pacientov s AIDS-KS vznikla obava z kardiotoxicity (> 400 mg/m<sup>2</sup>), by si mohla vyžadovať viac ako 20 cyklov liečby Caelyxom pegylated liposomal počas 40 až 60 týždňov.

Okrem toho sa u 8 pacientov so solídnyimi tumormi, ktorí dostali kumulatívne dávky antracyklínov 509 mg/m<sup>2</sup> - 1 680 mg/m<sup>2</sup>, vykonali endomyokardiálne biopsie. Rozsah Billinghamovho skóre kardiotoxicity bol v stupňoch 0 - 1,5, čo zodpovedá žiadnej alebo miernej kardiálnej toxicite.

V pivotnej štúdií III. fázy, v ktorej sa porovnával Caelyx pegylated liposomal oproti doxorubicínu, splňalo protokolom definované kritériá kardiotoxicity, počas liečby a/alebo pri následnom sledovaní, 58 z 509 (11,4 %) randomizovaných pacientov (10 bolo liečených Caelyxom pegylated liposomal v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> každé 4 týždne oproti 48 liečeným doxorubicínom v dávke 60 mg/m<sup>2</sup> 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 pegylated liposomal, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF

kritérií, sa neprejavili znaky a symptómy CHF. Oproti tomu u 10 zo 48 jedincov liečených doxorubicínom, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF kritérií, sa prejavili aj znaky a symptómy CHF.

U pacientov so solídnyimi tumormi, vrátane podskupiny pacientov s karcinómom prsníka a karcinómom ovária, liečených dávkou 50 mg/m<sup>2</sup>/cyklus s celoživotnými kumulatívnymi dávkami antracyklínov až do 1 532 mg/m<sup>2</sup>, bola incidencia klinicky významnej kardiálnej dysfunkcie nízka. Zo 418 pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>/cyklus, ktorí majú meranie LVEF pred začiatkom liečby a najmenej jedno vyšetrenie počas sledovania vyhodnotené MUGA skenerom, dostalo 88 pacientov kumulatívnu dávku antracyklínov > 400 mg/m<sup>2</sup>, čo je expozičná hladina spojená so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej toxicity konvenčného doxorubicínu. Len 13 z týchto 88 pacientov (15 %) malo aspoň jednu klinicky významnú zmenu LVEF, definovanú ako hodnota LVEF menej ako 45 % alebo pokles najmenej o 20 bodov oproti východiskovej hodnote. Okrem toho len 1 pacient (ktorý dostal kumulatívnu dávku 944 mg/m<sup>2</sup>) prerušil liečbu v rámci štúdie z dôvodu klinických príznakov kongestívneho srdcového zlyhania.

Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania

Pri podaní Caelyxu pegylated liposomal sa zriedkavo vyskytli kožné reakcie vyvolané predchádzajúcou rádioterapiou.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Akútne predávkovanie doxorubicínumchloridom zhoršuje toxické účinky - mukozitídu, leukopéniu a trombocytopéniu. Liečba akútneho predávkovania u pacientov so závažnou myelosupresiou pozostáva z hospitalizácie, podania antibiotík, transfúzií trombocytov a granulocytov a v symptomatickej liečbe mukozitídy.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatikum (antracyklíny a príbuzné látky), ATC kód: L01DB01.

#### Mechanizmus účinku

Aktívnou zložkou Caelyxu pegylated liposomal je doxorubicínumchlorid, cytotoxické antracyklínové antibiotikum, získané zo *Streptomyces peucetius*, var. *caesius*. Presný mechanizmus protinádorového účinku doxorubicínu nie je známy. Všeobecne sa verí, že za väčšinu jeho cytotoxických účinkov je zodpovedná inhibícia syntézy DNA, RNA a proteínov. Je to pravdepodobne výsledkom vsunutia sa antracyklínu medzi susediace páry báz dvojitej DNA špirály, čím sa zabraňuje jej rozvíjaniu a schopnosti replikácie.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vykonala sa randomizovaná štúdia III. fázy porovnávajúca Caelyx pegylated liposomal s doxorubicínom u 509 pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka. Dosiahol sa protokolom špecifikovaný cieľ - demonštrovať, že ani Caelyx pegylated liposomal ani doxorubicín nie je menej

účinný ako ten druhý. Pomer rizík (hazard ratio – HR) prežívania bez progresie ochorenia (progression free survival - PFS) bol u týchto liekov 1,00 (95 % interval spoľahlivosti [confidence interval - CI] pre HR = 0,82 - 1,22). Ak sa pomer rizík PFS v liečenej populácii upravil na prognostické premenné, tak bol v súlade s PFS pre ITT (intent to treat) populáciu.

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

Bola vykonaná komparatívna štúdia III. fázy porovnávajúca Caelyx pegylated liposomal s topotecanom u 474 pacientov s epitelialným karcinómom ovária po predchádzajúcom zlyhaní chemoterapie prvej línie na báze platiny. Ako ukazuje pomer rizík (hazard ratio – HR) s hodnotou 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478),  $p = 0,050$ ; zaznamenal sa prínos v celkovom prežívaní (overall survival - OS) u pacientov liečených Caelyxom pegylated liposomal oproti pacientom liečeným topotecanom. Miera prežívania v 1. roku bola 56,3 %, v 2. roku 34,7 % a v 3. roku 20,2 % pre Caelyx pegylated liposomal, oproti 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pre topotecan.

V podskupine pacientov s ochorením odpovedajúcim na platínu bol rozdiel väčší: HR 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923),  $p = 0,017$ . Miera prežívania v 1. roku bola 74,1 %, v 2. roku 51,2 % a v 3. roku 28,4 % pre Caelyx pegylated liposomal, oproti 66,2 %, 31,0 % a 17,5 % pre topotecan.

Liečby boli podobné v podskupine pacientov s ochorením refraktérnym na platínu: HR 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387),  $p = 0,618$ . Miera prežívania v 1. roku bola 41,5 %, v 2. roku 21,1 % a v 3. roku 13,8 % pre Caelyx pegylated liposomal, oproti 43,2 %, 17,2 % a 9,5 % pre topotecan.

So 646 pacientmi sa vykonala randomizovaná, paralelná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy porovnávajúca bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby Caelyxom pegylated liposomal a bortezomibom oproti monoterapii bortezomibom u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí boli predtým liečení aspoň jedným liečebným postupom a ktorí nevykazovali zlepšenie počas liečby na báze antracyklínov. U pacientov liečených kombinovanou liečbou Caelyxom pegylated liposomal a 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 pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal + bortezomibom. Tieto výsledky, hoci nie sú ešte definitívne, tvoria základ pre protokolom definovanú konečnú analýzu. Záverečná analýza celkového prežívania (OS) vykonaná po mediáne follow-up 8,6 rokov nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi dvoma liečenými skupinami. Medián OS bol 30,8 mesiacov (95 % CI: 25,2-36,5 mesiacov) u pacientov liečených bortezomibom v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % CI: 28,9-37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou Caelyx pegylated liposomal plus bortezomibom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Caelyx pegylated liposomal je dlho cirkulujúca pegylovaná lipozomálna formulácia doxorubicíniumchloridu. Pegylované lipozómy obsahujú povrchovo naštípené segmenty hydrofilného polyméru metoxypolyetylén glykolu (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 pegylated liposomal cirkulovať dlhšiu dobu v krvnom obeh. Pegylované lipozómy sú dostatočne malé (stredný priemer je približne 100 nm) na to, aby neporušené prešli (extravazáciou) cez poškodené krvné cievy, ktoré zásobujú nádory. Dôkazy penetrácie pegylovaných lipozómov z krvných ciev a ich vstupu a

akumulácie v nádoroch sa našli u myší s karcinómom hrubého čreva C-26 a u transgénnych myší s léziami podobnými KS. Pegylované lipozómy majú tiež lipidovú maticu s nízkou permeabilitou a vnútorný vodný pufrovací systém, ktoré sa kombinujú tak, aby udržali doxorubicíniumchlorid enkapsulovaný počas času prítomnosti lipozómu v obehu.

Plazmatická farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal 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 pegylated liposomal vykázal lineárnu farmakokinetiku. V rozmedzí dávok  $10 \text{ mg/m}^2$  -  $60 \text{ mg/m}^2$  Caelyx pegylated liposomal 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 pegylated liposomal ukazuje, že Caelyx pegylated liposomal sa prevažne zdržuje v priestore vaskulárnej tekutiny a že klírens doxorubicínu z krvi je závislý na lipozómovom nosiči. Doxorubicín sa stane dostupný po tom, ako sa lipozómy dostanú mimo ciev a vstúpia do tkanivového kompartmentu.

Pri ekvivalentných dávkach plazmatická koncentrácia a hodnoty AUC Caelyxu pegylated liposomal, 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 pegylated liposomal sa nemá používať striedavo s inými formuláciami doxorubicíniumchloridu.

#### Populačná farmakokinetika

Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal bola vyhodnotená u 120 pacientov z 10 rôznych klinických štúdií s použitím prístupu populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal 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 pegylated liposomal 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 pegylated liposomal stanovená u 18 pacientov s karcinómom prsníka bola podobná ako farmakokinetika stanovená vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vnútorný klírens bol  $0,016 \text{ l/h/m}^2$  (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 pegylated liposomal stanovená u 11 pacientov s ovariálnym karcinómom bola podobná ako farmakokinetika stanovená vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vnútorný klírens bol  $0,021 \text{ l/h/m}^2$  (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 KS súvisiacim s AIDS

Plazmatická farmakokinetika Caelyxu pegylated liposomal bola vyhodnotená u 23 pacientov s KS, ktorí dostali jednu dávku  $20 \text{ mg/m}^2$  podanú v 30 minútovej infúzii. V tabuľke 6 sú uvedené farmakokinetické parametre Caelyxu pegylated liposomal (predovšetkým predstavujúce pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid a nízke hladiny neuzavretého doxorubicíniumchloridu), ktoré sa pozorovali po dávkach  $20 \text{ mg/m}^2$ .



**Tabuľka 6. Farmakokinetické parametre u pacientov s AIDS-KS liečených Caelyxom pegylated liposomal**

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 pegylated liposomal, ktoré sa vykonali na zvieratách, sa ukázal byť jeho profil toxicity veľmi podobný tomu, aký bol hlásený u ľudí, ktorí dlhodobo dostávali infúzie štandardného doxorubicíniumchloridu. Pri Caelyxe pegylated liposomal vedie uzatvorenie doxorubicíniumchloridu do pegylovaných lipozómov k nasledovným účinkom, ktoré majú inú silu.

#### Kardiotoxicita

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

#### Kožná toxicita

V štúdiách, vykonaných na psoch a potkanoch s opakovaným podaním Caelyxu pegylated liposomal, sa pozorovali pri klinicky relevantnom dávkovaní závažné kožné zápaly a tvorba vredov. V štúdiu na psoch sa znížil výskyt a závažnosť týchto porúch, ak sa znížili dávky alebo ak sa predĺžil interval medzi nimi. Podobné kožné lézie, opísané ako palmárno-plantárna erytrodyzestézia, sa pozorovali aj u pacientov po dlhodobej intravenóznej infúzii (pozri časť 4.8).

#### Anafylaktoidná reakcia

Počas opakovaných dávok v toxikologických štúdiách na psoch sa po podaní pegylovaných lipozómov (placebo) pozorovala akútna odpoveď charakterizovaná hypotenziou, bledými sliznicami, slinením, vracaním a periódami hyperaktivity nasledovanými hypoaktivitou a letargiou. Podobná, avšak miernejšia, reakcia sa zaznamenala aj u psov, liečených Caelyxom pegylated liposomal a štandardným doxorubicínom.

Hypotenčná 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 znášanlivosti ukazujú, že Caelyx pegylated liposomal, na rozdiel od štandardného doxorubicíniumchloridu, spôsobuje ľahšie miestne podráždenie alebo poškodenie tkaniva po jeho prípadnom podaní mimo cievu.

#### Mutagenita a karcinogenita

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

#### Reprodukčná toxicita

Caelyx pegylated liposomal podaný v jednej dávke 36 mg/kg viedol u myší k miernej až stredne ťažkej atrofii ovárií a testes. U potkanov sa po opakovanom podávaní ≥ 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

Štúdiá ukázala, že Caelyx pegylated liposomal po podaní jednej intravenózne dávky, vyššej ako dvojnásobná klinická dávka, spôsobuje renálnu toxicitu u opíc. Renálna toxicita bola pozorovaná pri ešte nižších jednorazových dávkach doxorubicíniumchloridu u potkanov a králikov. Keďže zhodnotenie databázy bezpečnosti Caelyxu pegylated liposomal u pacientov po jeho uvedení na trh nenaznačuje významnú nefrotoxickú záťaž Caelyxu pegylated liposomal, tieto zistenia u opíc nie sú významné pri hodnotení rizika u pacienta.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

$\alpha$ -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3) fosfooxy] etylkarbamoyl)-  $\omega$ - metoxypoly(oxyetylén)-40 sodná soľ; (MPEG-DSPE)

úplne hydrogenovaný sójový lecitín (HSPC)

cholesterol

síran amónny

sacharóza

histidín

voda na injekciu

kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

20 mesiacov

Po zriedení:

- Bolo preukázané, že liek má počas používania chemickú a fyzikálnu stabilitu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania a za podmienky tohto uchovania pred použitím lieku zodpovedá používateľ. Táto doba nemá prekročiť 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčné liekovky zo skla typu I, každá so šedou silikónovanou bromobutylovou zátkou a hliníkovým tesnením. Z injekčnej liekovky možno odobrať objem 10 ml (20 mg) alebo 25 ml (50 mg).

Caelyx pegylated liposomal sa dodáva ako balenie s jednou alebo s desiatimi injekčnými liekovkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

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

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

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

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. jún 1996  
Dátum posledného predĺženia: 19. mája 2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2021

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