

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caelyx 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml produktu Caelyx zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny w pegylowanych liposomach.

Caelyx, produkt liposomowy, zawiera chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest metoksypolietylenoglikolem (MPEG). Proces ten nazywany jest pegylacją i zabezpiecza liposomy przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych (MPS), co powoduje, że lek dłużej znajduje się w krwiobiegu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Zawiesina jest jałowa, półprzezroczysta, w kolorze czerwonym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Caelyx jest wskazany:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego.
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem.
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują.
- w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Produkt Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej terapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Caelyx należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Produkt Caelyx wykazuje unikalne właściwości farmakokinetyczne. Nie wolno go stosować zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi chlorowodoru doksorubicyny.

Dawkowanie

Rak piersi lub rak jajnika:

Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie do czasu progresji choroby, tak długo jak pacjent toleruje leczenie.

Szpiczak mnogi:

Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 30 mg/m² w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1.-godzinnego wlewu podanego niezwłocznie po wlewie bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Dzień leczenia skojarzonego (4. dzień cyklu) może być odroczony do 48 godzin, jeżeli wystąpią powody medyczne. Jednak przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu nie może być mniejsza niż 72 godziny.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. co 2 do 3 tygodni. Należy unikać przerw krótszych niż 10 dni, gdyż nie można wykluczyć kumulacji leku i nasilenia toksyczności. W celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej zaleca się prowadzenie leczenia przez 2 do 3 miesięcy. Leczenie kontynuować w miarę potrzeb tak, aby utrzymać odpowiedź na terapeutyczną.

Wszystkie grupy pacjentów

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew (patrz punkty 4.4 i 4.8), podawanie należy natychmiast przerwać, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i(lub) krótko działające kortykosteroidy) i ponowić wlew z mniejszą szybkością.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Caelyx

W celu opanowania działań niepożądanych, takich jak rumień dłoni i podeszw stóp (ang. palmar-plantar erythrodysesthesia - PPE), zapalenie jamy ustnej lub toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy, dawka może być zmniejszona lub podana później. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Caelyx w związku z działaniami niepożądanymi podano w tabelach poniżej. Stopnie toksyczności przedstawione w tabelach oparte zostały na kryteriach toksyczności Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC).

Tabele dotyczące PPE (Tabela 1) i zapalenia jamy ustnej (Tabela 2) przedstawiają schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniach klinicznych leczenia raka piersi i raka jajnika (modyfikacja zalecanego 4-tygodniowego cyklu leczenia). Jeśli wymienione objawy toksyczności wystąpią u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, zalecany 2-3-tygodniowy cykl leczenia może być zmodyfikowany w podobny sposób.

Tabela dotycząca toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy (Tabela 3) przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany tylko w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka piersi i raka jajnika. Sposób modyfikacji dawkowania u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS jest podany w punkcie 4.8.

Tabela 1. RUMIEŃ DŁONI I PODESZW STÓP (PPE)			
Tydzień po poprzedniej dawce produktu Caelyx			
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.
Stopień 1. (łagodny rumień, obrzęk lub łuszczenie się nie)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej

ograniczające codziennej aktywności)	skórna stopnia III lub IV; jeśli wystąpiła - należy odczekać dodatkowy tydzień	skórna stopnia III lub IV; jeśli wystąpiła - należy odczekać dodatkowy tydzień	przerwy
Stopień 2. (rumień, łuszczenie się lub obrzęk utrudniający, lecz nie uniemożliwiający normalnej aktywności fizycznej; małe pęcherze lub owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 2 cm)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy
Stopień 3. (tworzenie się pęcherzy, owrzodzeń lub obrzęków utrudniających chodzenie lub normalną codzienną aktywność; niemożliwe noszenie normalnej odzieży)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (rozległe lub miejscowe procesy powodujące powikłania związane z zakażeniami lub wymagające pozostania w łóżku bądź hospitalizacji)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

Tabela 2. ZAPALENIE JAMY USTNEJ			
	Tydzień po poprzedniej dawce produktu Caelyx		
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.
Stopień 1. (bezbolesne owrzodzenie, rumień lub niewielka bolesność)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia III lub IV; jeśli wystąpiło - należy odczekać dodatkowy tydzień	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia III lub IV; jeśli wystąpiło - należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 2. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie, ale z możliwością jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 3. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie bez możliwości jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (wymaga żywienia parenteralnego lub dojelitowego)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

Tabela 3. TOKSYCZNY WPŁYW NA UKŁAD KRWIOTWÓRCZY (BEZWZGLĘDNA LICZBA NEUTROFILI (ang. Absolute Neutrophil Count - ANC) lub PŁYTKI) – POSTĘPOWANIE DOTYCZĄCE PACJENTEK Z RAKIEM PIERSI LUB RAKIEM JAJNIKA			
STOPIEŃ	ANC	PŁYTKI	MODYFIKACJA
Stopień 1.	1500 - 1900	75 000 - 150 000	Wznowić leczenie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 2.	1000 - <1500	50 000 - <75 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC ≥ 1500 i płytek $\geq 75 000$; podać ponownie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 3.	500 - <1000	25 000 - <50 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC ≥ 1500 i płytek $\geq 75 000$; podać ponownie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 4.	<500	<25 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC ≥ 1500 i płytek $\geq 75 000$; zmniejszyć dawkę o 25% lub kontynuować leczenie pełną dawką podając czynnik wzrostu.

W przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem Caelyx w skojarzeniu z bortezomibem, u których stwierdzono PPE lub zapalenie błony śluzowej, dawka produktu Caelyx powinna być zmodyfikowana zgodnie z opisami w Tabeli 1. lub 2. Tabela 4. przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących Caelyx i bortezomib w leczeniu skojarzonym. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące dawkowania bortezomibu oraz dostosowania dawki zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego bortezomibu.

Tabela 4. MODYFIKACJA DAWKI PRODUKTU CAELYX W TRAKCIE LECZENIA SKOJARZONEGO Z BORTEZOMIBEM – PACJENCI ZE SZPICZAKIEM MNOGIM		
Stan Pacjenta	Caelyx	Bortezomib
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz ANC $< 1\,000/\text{mm}^3$	Nie podawać należytnej dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia; jeśli po 4. dniu, kolejną dawkę należy zmniejszyć o 25%.	Zmniejszyć kolejną dawkę o 25%.
W którymkolwiek dniu podania produktu po 1. dniu każdego cyklu: liczba płytek $< 25\,000/\text{mm}^3$; hemoglobina $< 8\text{ g/dl}$; ANC $< 500/\text{mm}^3$	Nie podawać należytnej dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia. Jeśli objawy wystąpiły po 4. dniu, należy zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnych cyklach w przypadku, gdy dawka bortezomibu jest zmniejszona z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy*.	Nie podawać należytnej dawki. Jeśli w cyklu leczenia doszło do odstępiania od podania 2 lub więcej dawek produktu, w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę o 25%.
Wystąpienie 3. lub 4. stopnia toksyczności poza-hematologicznej	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia < 2 i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia < 2 i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.
Ból neuropatyczny lub neuropatia obwodowa	Bez modyfikacji dawki.	Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego bortezomibu.

*w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania bortezomibu lub modyfikacji dawki, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego bortezomibu

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Farmakokinetyka produktu Caelyx zbadana w nielicznej grupie pacjentów ze zwiększonym całkowitym stężeniem bilirubiny nie różni się od obserwowanej u pacjentów z prawidłowym całkowitym stężeniem bilirubiny. Jednakże, do czasu uzyskania dalszych danych, dawkowanie produktu Caelyx u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszać w następujący, ustalony na podstawie doświadczeń pochodzących z programu badań klinicznych dotyczących piersi i jajnika, sposób: początek leczenia – jeśli stężenie bilirubiny mieści się w granicach 1,2 - 3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 25%. Jeśli stężenie bilirubiny jest $> 3,0\text{ mg/dl}$, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 50%. Jeśli pacjent toleruje pierwszą dawkę bez zwiększenia stężenia bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, dawka w drugim cyklu może zostać zwiększona do następnego poziomu dawkowania, tj. jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 25%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do pełnej wartości; jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 50%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do 75% pełnej wartości. Jeśli jest tolerowana, dawka może zostać zwiększona do pełnej wartości w następnych cyklach. Produkt Caelyx można podawać pacjentom z przerzutami do wątroby z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych do 4-krotnego przekroczenia górnej granicy wartości prawidłowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Caelyx należy dokonać oceny czynności wątroby stosując standardowe kliniczne testy laboratoryjne, takie jak oznaczenie aktywności ALAT i AspAT, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Ponieważ dokсорubicyna jest metabolizowana przez wątrobę i wydalana z żółcią modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Wyniki badań dotyczących farmakokinetyki populacyjnej (w zakresie badanego klirensu kreatyniny 30 - 156 ml/min) wskazują, że klirens produktu Caelyx nie zależy od czynności nerek. Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

Pacjenci z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS po splenektomii

Ze względu na brak doświadczenia nie zaleca się stosowania produktu Caelyx u pacjentów po splenektomii.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Caelyx u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza populacyjna wykazała brak istotnego wpływu wieku pacjentów w badanym zakresie wieku (21 - 75 lat) na farmakokinetykę produktu Caelyx.

Sposób podania

Produkt Caelyx podawany jest w infuzji dożylniej. Dodatkowe instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania patrz punkt 6.6.

Nie wolno podawać produktu Caelyx w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub nierozcieńczonego roztworu. Zaleca się, aby zestaw do wlewu produktu Caelyx był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z dożylnym wlewem 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, w celu uzyskania dalszego rozcieńczenia i zminimalizowania ryzyka powstania zakrzepu i wynaczynienia. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać wbudowanych filtrów infuzyjnych. Produktu Caelyx nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną (patrz punkt 6.6).

Dawki <90 mg: produkt Caelyx rozcieńczyć w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.
Dawki ≥90 mg: produkt Caelyx rozcieńczyć w 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.

Rak piersi/ Rak jajnika/ Szpiczak mnogi

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na wlew, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie wystąpi reakcja na wlew, kolejne wlewy produktu Caelyx mogą być podawane w ciągu 60 minut.

U pacjentów, u których wystąpi reakcja na wlew, należy następująco zmodyfikować sposób jego podawania:

w ciągu pierwszych 15 minut należy podać 5% dawki całkowitej w powolnym wlewie. Jeśli wlew jest tolerowany bez reakcji, w ciągu kolejnych 15 minut można zwiększyć dwukrotnie szybkość podawania. Jeśli wlew jest nadal tolerowany, można go zakończyć w ciągu kolejnej godziny, tak aby całkowity czas wlewu wyniósł 90 minut.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Dawkę produktu Caelyx rozcieńcza się w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów i podaje we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Caelyx nie należy stosować w leczeniu pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, u których może być skuteczne leczenie miejscowe lub ogólne alfa-interferonem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu Caelyx zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

Kardiotoksyczność

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący produkt Caelyx byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG. Przemijających zmian w zapisie EKG, takich jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST i łagodne zaburzenia rytmu nie uważa się za bezwzględne wskazanie do przerwania leczenia produktem Caelyx. Jednakże obniżenie zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoksyczności. Jeśli wystąpi taka zmiana, konieczne należy rozważyć wykonanie najbardziej jednoznacznego testu określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, tj. biopsji mięśnia sercowego.

Bardziej specyficznymi w porównaniu z zapisem EKG metodami oceny i monitorowania czynności serca są: echokardiograficzny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, lub lepiej arteriografia metodą wielobramkową (ang. Multiple Gated Arteriography, MUGA). Metody te muszą być stosowane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia produktem Caelyx i powtarzane okresowo podczas leczenia. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem produktu Caelyx, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m² pc. w ciągu życia.

Wymienione wyżej badania i metody oceny pracy serca podczas leczenia antracykliną należy stosować w następującej kolejności: zapis EKG, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, biopsja endomiokardialna. Jeśli wynik badania wskazuje na możliwe uszkodzenie serca związane z leczeniem produktem Caelyx, należy dokonać dokładnej oceny korzyści wynikających z kontynuowania leczenia wobec ryzyka wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego.

U pacjentów z chorobami serca wymagającymi leczenia produkt Caelyx można stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko dla pacjenta.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Caelyx u pacjentów z niewydolnością serca.

Każdorazowo w przypadku podejrzenia kardiomiopatii, tj. kiedy frakcja wyrzutowa lewej komory jest zmniejszona w stosunku do wartości sprzed leczenia i(lub) frakcja wyrzutowa lewej komory jest mniejsza niż wartość istotna prognostycznie (np. <45%), zaleca się rozważenie wykonania biopsji mięśnia sercowego. Należy jednocześnie dokonać wnikliwej oceny korzyści z kontynuowania leczenia wobec ryzyka powstania nieodwracalnych uszkodzeń mięśnia sercowego.

Zastoinowa niewydolność serca spowodowana kardiomiopatią może wystąpić nagle, bez wcześniejszych zmian w zapisie EKG, może także wystąpić w kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Należy wykazać ostrożność u pacjentów otrzymujących inne antracykliny. Całkowita dawka chlorowodoru doksorubicyny musi uwzględniać każde wcześniejsze (lub równoległe) leczenie związkami kardiotoksycznymi, takimi jak inne antracykliny czy antrachinony, lub np. 5-fluorouracyl. Kardiotoksyczność może wystąpić także po podaniu skumulowanej dawki antracyklin mniejszej niż 450 mg/m² pc. u pacjentów poddanych wcześniej napromienianiu śródpiersia lub otrzymujących równocześnie cyklofosamid.

Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do serca dla schematu dawkowania zalecanego w leczeniu raka piersi i raka jajnika (50 mg/m² pc.) jest podobny do profilu dla dawkowania 20 mg/m² pc. u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności szpiku (mielosupresja)

Wielu pacjentów leczonych produktem Caelyx ma zaburzoną podstawową czynność szpiku z powodu takich czynników jak: wcześniej istniejące zakażenie HIV, liczne, stosowane równocześnie lub wcześniej metody lecznicze, lub nowotwory z zajęciem szpiku kostnego. W podstawowym badaniu u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących dawkę 50 mg/m² pc. zaburzenie czynności szpiku miało nasilenie niewielkie lub umiarkowane, było odwracalne i nie towarzyszyły mu epizody zakażeń z neutropenią lub posocznicą. Ponadto, w kontrolowanym badaniu klinicznym produktu Caelyx wobec topotekanu, częstość występowania posocznicy związanej z leczeniem była istotnie mniejsza u pacjentek z rakiem jajnika leczonych produktem Caelyx niż w grupie otrzymującej topotekan. Podobnie mały wskaźnik zaburzenia czynności szpiku obserwowano u pacjentek otrzymujących produkt Caelyx z powodu raka piersi z przerzutami w badaniu klinicznym I rzutu. W przeciwieństwie do pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika, zahamowanie czynności szpiku wydaje się być działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8). Ze względu na możliwość zaburzenia czynności szpiku, w czasie leczenia produktem Caelyx należy często oznaczać liczbę krwinek. Badanie powinno być wykonywane przynajmniej przed podaniem każdej dawki produktu Caelyx.

Przetrwale ciężkie zaburzenie czynności szpiku może prowadzić do nadkażeń i krwawień.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wobec schematu bleomycyna i winkrystyna zakażenia oportunistyczne były wyraźnie częstsze w czasie leczenia produktem Caelyx. Pacjenci i lekarze muszą być świadomi tej większej częstości i podejmować odpowiednie działania.

Wtórne hematologiczne nowotwory złośliwe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z doksorubicyną obserwowano wtórne, ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący doksorubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

Wtórne nowotwory złośliwe jamy ustnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wtórnego raka jamy ustnej u pacjentów narażonych na Caelyx długotrwale (ponad rok) oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę większą niż 720 mg/m² pc. Przypadki wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano zarówno podczas terapii produktem Caelyx, oraz do 6 lat po podaniu ostatniej dawki. Należy regularnie badać pacjentów czy nie występują u nich owrzodzenia jamy ustnej ani jakiegokolwiek dyskomfort w jamie ustnej co mogłoby wskazywać na wtórny raka jamy ustnej.

Reakcje związane z wlewem: W kilka minut po rozpoczęciu wlewu produktu Caelyx mogą wystąpić poważne i czasami zagrażające życiu reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne z objawami takimi jak: skurcz oskrzeli, uderzenia krwi do głowy, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, gorączka, nadciśnienie, tachykardia, świąd, potliwość, skrócony oddech, obrzęk twarzy, dreszcze, ból pleców, ucisk w klatce piersiowej i gardle i(lub) nadciśnienie. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano także drgawki (patrz punkt 4.8). Czasowe wstrzymanie wlewu zwykle powoduje ustanie tych objawów bez konieczności dalszego ich leczenia. Jednakże leki niezbędne do leczenia tych objawów (np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, adrenalina i przeciwdrgawkowe), jak również sprzęt pierwszej pomocy muszą być dostępne do natychmiastowego użycia. U większości pacjentów, po ustąpieniu wszystkich objawów bez nawrotu, można wznowić podawanie produktu Caelyx. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z cukrzycą: Należy pamiętać, że każda fiolka produktu Caelyx zawiera sacharozę, a lek jest podawany w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do wlewów.

Częste działania niepożądane, które wymagają modyfikacji dawki lub przerwania leczenia – patrz punkt 4.8.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano właściwych badań interakcji produktu Caelyx, chociaż wykonano badania II fazy nad leczeniem skojarzonym z konwencjonalną chemioterapią u pacjentek ze złośliwymi nowotworami narządów płciowych. Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcje ze standardowym chlorowodorkiem doksorubicyny. Produkt Caelyx, podobnie jak inne produkty chlorowodoru doksorubicyny, może nasilać toksyczność innych sposobów leczenia przeciwnowotworowego. Podczas badań klinicznych u pacjentów z guzami litymi (włącznie z rakiem piersi i rakiem jajnika), leczonych równocześnie cyklofosfamidem lub taksanami, nie stwierdzono dodatkowej toksyczności. Są doniesienia, że u pacjentów z AIDS standardowy chlorowodorek doksorubicyny pogłębiał indukowane cyklofosfamidem krwotoczne zapalenia pęcherza oraz nasilał hepatotoksyczność 6-merkaptopuryny. Należy zachować ostrożność stosując w tym samym czasie jakikolwiek inny lek cytotoksyczny, szczególnie uszkadzający czynność szpiku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że chlorowodorek doksorubicyny stosowany w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Dlatego, produktu Caelyx nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę w czasie, gdy one lub ich partnerzy są leczeni produktem Caelyx oraz przez 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy produkt Caelyx przechodzi do mleka. Ponieważ wiele leków, w tym antracykliny, przenika do mleka kobiecego i ze względu na potencjalne, ciężkie działania niepożądane u niemowląt matki muszą przerwać karmienie przed rozpoczęciem leczenia produktem Caelyx. Specjaliści zalecają, żeby kobiety zakażone HIV w żadnym przypadku nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć zakażenia dziecka HIV.

Płodność

Nie badano wpływu chlorowodoru doksorubicyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Caelyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, w badaniach klinicznych podanie produktu było niekiedy związane (<5%) z występowaniem zawrotów głowy i senności. Pacjenci odczuwający takie działania muszą unikać prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych dotyczących raka piersi lub raka jajnika (50 mg/m² pc. co 4 tygodnie) był rumień dłoni i podeszw stóp (ang. Palmar-

Plantar Erythrodysesthesia - PPE). Całkowita ilość przypadków PPE wynosiła 44,0% - 46,1%. Przypadki te miały głównie łagodny przebieg. W 17% - 19,5% przypadków przebieg był ciężki (stopień 3). Ilość przypadków, w których dochodziło do zagrożenia życia (stopień 4) była <1%. PPE rzadko powodowało stałe zaprzestanie podawania leku (3,7% - 7,0%). PPE charakteryzuje się bolesnymi wykwitami skórnymi w postaci czerwonych plamek. U pacjentów, u których obserwowano ten objaw, występował on zwykle po dwóch lub trzech cyklach leczenia. Polepszenie stanu występuje zwykle po 1 lub 2 tygodniach, a w pewnych przypadkach może upłynąć do 4 lub więcej tygodni do całkowitego zaniku objawów. W profilaktyce i leczeniu PPE stosuje się pirydoksynę w dawce 50 -150 mg/dobę i kortykosteroidy. Jednakże metod tych nie oceniano w badaniach III fazy. Innym postępowaniem stosowanym w profilaktyce i leczeniu PPE, które może być stosowane przez 4 do 7 dni po podaniu produktu Caelyx, jest utrzymywanie dłoni i stóp w zimnie przez ich ekspozycję na zimną wodę (okłady, kąpiele lub pływanie), unikanie nadmiernego nagrzewania i gorącej wody oraz unikanie ucisku (nie wolno nosić ściśle dopasowanych skarpet, rękawiczek lub obuwia). Wydaje się, że PPE jest związane ze schematem dawkowania i może być ograniczone dzięki wydłużeniu przerwy między dawkami o 1-2 tygodnie (patrz punkt 4.2). Należy jednakże pamiętać, że reakcja ta u niektórych pacjentów może być ciężka i ograniczająca aktywność oraz może wymagać przerwania leczenia. Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej i nudności były również często obserwowane u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika, podczas gdy u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (20 mg/m² pc. co 2 tygodnie) zaburzenia czynności szpiku (głównie leukopenia) były najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (patrz mięśniak Kaposiego w przebiegu AIDS). Wykazano, że rumień dłoni i podeszw stóp (PPE) wystąpił u 16% pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem Caelyx w skojarzeniu z bortezomibem. Trzeci stopień toksyczności stwierdzono u 5% pacjentów. Nie stwierdzono wystąpienia stopnia 4. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) w czasie leczenia skojarzonego produktem Caelyx z bortezomibem należały nudności (40%), biegunka (35%), neutropenia (33%), małopłytkowość (29%), wymioty (28%), zmęczenie (27%) oraz zaparcia (22%).

Pacjentki z rakiem piersi

W badaniu klinicznym III fazy (I97-328) 509 pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu przerzutów, leczono produktem Caelyx (n=254) w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie lub doksorubicyną (n=255) w dawce 60 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Następujące często występujące działania niepożądane obserwowano w większej ilości po podaniu doksorubicyny niż produktu Caelyx: nudności (53% wobec 37%; stopień 3/4 5% wobec mniej niż 3%), wymioty (31% wobec 19%; stopień 3/4 4 wobec mniej niż 1%), jakiegokolwiek typ łysienia (66% wobec 20%), nasilone łysienie (54% wobec 7%) i neutropenia (10% wobec 4%; stopień 3/4 8% wobec 2%).

Zapalenie błony śluzowej (23% wobec 13%; stopień 3/4 4% wobec 2%) i zapalenie jamy ustnej (22% wobec 15%; stopień 3/4 5% wobec 2%) występowały częściej po podaniu produktu Caelyx niż po doksorubicynie. Średni okres trwania najczęściej występującego działania niepożądanego w stopniu ciężkim (stopień 3/4) wynosił dla obu grup 30 dni lub mniej. W tabeli 5. przedstawiono pełną listę działań niepożądanych obserwowanych u pacjentek leczonych produktem Caelyx.

Częstość występowania zagrażających życiu działań hematologicznych (stopień 4) była <1,0%, a posocznice stwierdzono u 1% pacjentek. Podawanie czynnika wzrostu lub przetaczanie krwi było konieczne odpowiednio u 5,1% i 5,5% pacjentek (patrz punkt 4.2).

Częstość klinicznie istotnych odchyleń parametrów laboratoryjnych (stopień 3 lub 4) w tej grupie była mała i dotyczyła podwyższenia stężenia bilirubiny całkowitej, oraz aktywności AspAT i AlAT u odpowiednio 2,4%, 1,6% i <1% pacjentek. Nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy.

Tabela 5. Związane z leczeniem działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących raka piersi (50 mg/m² pc. co 4 tygodnie) (pacjentki leczone produktem Caelyx), według stopnia ciężkości, w systemie klasyfikacji układów i narządów oraz zalecanych terminów MedDRA Bardzo Często (≥1/10); Często (≥1/100, <1/10); Niezbyt często (≥1/1000, <1/100) CIOMS III			
Objawy niepożądane wg układów	Rak piersi Wszystkie stopnie n=254 (≥5%)	Rak piersi Stopień 3/4 n=254 (≥5%)	Rak piersi n=404 (1-5%) wcześniej nie zgłaszane w badaniach klinicznych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często Niezbyt często	Zapalenie gardła		Zapalenie mieszków włosowych, zakażenia grzybicze, opryszczka warg (pochodzenia nieherpetycznego), zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często Niezbyt często	Leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Leukopenia, niedokrwistość Neutropenia	Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często	Anoreksja	Anoreksja	
Zaburzenia układu nerwowego Często Niezbyt często	Zaburzenia czucia Senność	Zaburzenia czucia	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka Często			Łzawienie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca Często			Arytmia komorowa
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Często			Krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często	Nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty		
Często	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, owrzodzenie jamy ustnej	Ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej	Ból w obrębie jamy ustnej
Niezbyt często		Owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często	PPE*, łysienie, wysypka	PPE*	
Często	Suchość skóry, odbarwienie skóry, zmiany pigmentacji, rumień, wysypka	Wysypka	Wykwity pęcherzowe, zapalenie skóry, wysypka rumieniowa, choroby paznokci, łuskowata skóra
Niezbyt często		Zmiany pigmentacji, rumień	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często			Kurcze nóg, ból kości, ból kostno-mięśniowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często			Ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często	Oslabienie, zmęczenie, bliżej nieokreślone zapalenie błony śluzowej		
Często	Słabość, gorączka, ból	Oslabienie, bliżej nieokreślone zapalenie błony śluzowej	Obrzęki, obrzęki nóg
Niezbyt często		Zmęczenie, słabość, ból	

* rumień dłoni i podeszw stóp (zespół działań niepożądanych dotyczących rąk i stóp)

Pacjentki z rakiem jajnika

W badaniach klinicznych produktem Caelyx w dawce 50 mg/m² pc. leczono 512 pacjentek z rakiem jajnika (podgrupa wśród 876 pacjentów z guzami litymi). W tabeli 6. przedstawiono listę działań niepożądanych obserwowanych u pacjentek leczonych produktem Caelyx.

Tabela 6. Związane z leczeniem działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących raka jajnika (50 mg/m² pc. co 4 tygodnie) (pacjentki leczone produktem Caelyx), według stopnia ciężkości, w systemie klasyfikacji układów i narządów oraz zalecanych terminów MedDRA

Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100, <1/10); Niezbyt często (≥1/1000, <1/100)

CIOMS III

Objawy niepożądane wg układów	Rak jajnika Wszystkie stopnie n=512 (≥5%)	Rak jajnika Stopień 3/4 n=512 (≥5%)	Rak jajnika n=512 (1-5%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często	Zapalenie gardła		Zakażenia, kandydoza jamy ustnej, półpasiec, zakażenia układu moczowego
Niezbyt często		Zapalenie gardła	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często	Leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Neutropenia	
Często		Leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość	Niedokrwistość niedobarwliwa
Zaburzenia układu immunologicznego Często			Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	Anoreksja		
Często			Odwodnienie, wyniszczenie
Niezbyt często		Anoreksja	
Zaburzenia psychiczne Często			Niepokój, depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego Często	Zaburzenia czucia, senność		Ból głowy, zawroty głowy, neuropatia, wzmożone napięcie
Niezbyt często		Zaburzenia czucia, senność	

Zaburzenia oka Często			Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca Często			Zaburzenia sercowo-naczyniowe
Zaburzenia naczyniowe Często			Rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często			Duszność, narastający kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często	Zaparcia, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty		
Często	Ból brzucha, niestrawność, owrzodzenie jamy ustnej	Nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka	Owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, nudności i wymioty, zapalenie żołądka, utrudnienie połykania, suchość jamy ustnej, wzdęcia, zapalenie dziąseł, zaburzenia smaku
Niezbyt często		Zaparcia, niestrawność, owrzodzenie ust	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często	PPE*, łysienie, wysypka	PPE*	
Często	Suchość skóry, odbarwienie skóry	Łysienie, wysypka	Wysypka pęcherzykowa, świąd, złuszczone zapalenie skóry, zmiany skórne, wysypka grudkowo-plamkowa, potliwość, trądzik, owrzodzenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często			Ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często			Bolesne oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozdroczego i piersi Często			Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często	Oslabienie, zaburzenia blony sluzowej		
Często	Gorączka, ból	Oslabienie, zaburzenia blony sluzowej, ból	Dreszcze, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Niezbyt często		Gorączka	
Badania diagnostyczne Często			Zmniejszenie masy ciała

* rumień dłoni i podeszw stóp (zespół działań niepożądanych dotyczących rąk i stóp)

Zaburzenie czynności szpiku występowało zazwyczaj w stopniu niewielkim lub średnim i reagującym na leczenie. Posocznice związane z leukopenią obserwowano rzadko (<1%). Zastosowanie czynnika wzrostu było konieczne rzadko (<5%), natomiast przetoczenie krwi było konieczne u około 15% pacjentek (patrz punkt 4.2).

W podgrupie 410 pacjentek z rakiem jajnika klinicznie znaczące odchylenia parametrów laboratoryjnych odnotowane w badaniach klinicznych produktu Caelyx dotyczyły stężenia całkowitej bilirubiny (zwykle u pacjentek z przerzutami do wątroby) (5%) i stężenia kreatyniny w surowicy (5%). Zwiększenie aktywności AspAT zgłaszano rzadziej (<1%).

Pacjenci z guzami litymi: w większej grupie 929 pacjentów z guzami litymi (włączając podgrupę z rakiem piersi i rakiem jajnika), otrzymujących głównie dawkę 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie, profil bezpieczeństwa i częstość występowania działań niepożądanych są porównywalne do obserwowanych u pacjentów z rakiem piersi i rakiem jajnika leczonych w badaniach podstawowych.

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim

W badaniu klinicznym III fazy, spośród 646 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden rzut leczenia, 318 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone składające się z produktu Caelyx w dawce 30 mg/m² w postaci 1- godzinnej wlewu podanego w 4. dniu cyklu po podaniu bortezomibu stosowanego w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8. oraz 11. co 3 tygodnie, lub bortezomib stosowany w monoterapii. W tabeli 7. wyszczególniono działania niepożądane, które wystąpiły u ≥5% pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Caelyx z bortezomibem.

Neutropenia, małopłytkowość oraz niedokrwistość należały do najczęściej występujących przypadków toksyczności hematologicznej stwierdzanych w czasie leczenia produktem Caelyx w skojarzeniu z bortezomibem jak również w czasie monoterapii bortezomibem. Częstość występowania neutropenii 3. i 4. stopnia była większa w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną niż w grupie otrzymującej monoterapię (odpowiednio, 28% oraz 14%). Częstość występowania małopłytkowości 3. i 4. stopnia była większa w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną niż w grupie otrzymującej monoterapię (odpowiednio, 22% oraz 14%). Częstość występowania niedokrwistości była podobna w obydwu grupach (odpowiednio, 7% oraz 5%).

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obserwowano częściej w grupie pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone (16%) niż w przypadku monoterapii bortezomibem (3%), większość przypadków stwierdzono w stopniu ≤ 2 . Stopień 3. stwierdzono u 2% w grupie pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone. Nie stwierdzono wystąpienia stopnia 4. zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

Występowanie nudności i wymiotów obserwowano częściej w grupie pacjentów, otrzymujących leczenie skojarzone (odpowiednio 40% i 28%) niż monoterapię (odpowiednio 32% i 15%), a większość zaburzeń miała 1. lub 2. stopień nasilenia objawów.

Przerwanie leczenia jednym lub dwoma produktami z powodu działań niepożądanych było konieczne u 38% pacjentów. Do częstych działań niepożądanych, które prowadziły do zaprzestania leczenia bortezomibem i produktem Caelyx należały PPE, neuralgia, neuropatia obwodowa, czuciowa neuropatia obwodowa, małopłytkowość, obniżenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego oraz zmęczenie.

Tabela 7. Działania niepożądane związane z leczeniem szpiczaka mnogiego obserwowane w badaniu klinicznym (produkt Caelyx podawany w dawce 30 mg/m² pc. w skojarzeniu z bortezomibem w cyklu 3-tygodniowym), według stopnia nasilenia, w systemie klasyfikacji układów i narządów oraz zalecanych terminów MedDRA Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) CIOMS III			
Objawy niepożądane wg układów	Wszystkie stopnie n=318 ($\geq$ %)	Stopnie 3/4 ** n=318 ($\geq 5\%$)	Wszystkie stopnie n=318 (1-5%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często	Opryszczka, półpasiec	Półpasiec	Zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, grzybica drożdżakowa jamy ustnej

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Neutropenia, małopłytkowość	
Często	Leukopenia	Niedokrwistość, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	Anoreksja		
Często	Obniżenie łaknienia	Anoreksja	Odwodnienie, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często		Obniżenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne Często	Bezsenność		Lęk
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często	Czuciowa neuropatia obwodowa, neuralgia, ból głowy		
Często	Neuropatia obwodowa, neuropatia, parestezje, polineuropatia, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Neuralgia, neuropatia obwodowa, neuropatia	Letarg, osłabienie czucia, omdlenie, zaburzenia czucia
Niezbyt często		Ból głowy, czuciowa neuropatia obwodowa, parestezje, zawroty głowy	
Zaburzenia oka Często			Zapalenie spojówek
Zaburzenia naczyniowe Często			Niedociśnienie tętnicze, ortostatyczne niedociśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry, nadciśnienie tętnicze, zapalenie żył

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Często	Duszność		Kaszel, krwawienie z nosa, duszność wysiłkowa
Niezbyt często		Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej		
Często	Ból brzucha, niestrawność	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej	Ból w górnym odcinku przewodu pokarmowego, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach, zaburzenia połykania, aftowe zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często		Zaparcia, ból brzucha, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często	PPE*, wysypka		
Często	Suchość skóry	PPE*	Świąd, pokrzywka grudkowa alergiczne zapalenie skóry, rumień, nadmierna pigmentacja skóry, punkcikowate wybroczyny, łysienie, wysypka polekowa
Niezbyt często		Wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Bóle kończyn		Bóle stawów, bóle mięśniowe, skurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, bóle kostno-mięśniowe, bóle kostno-mięśniowe klatki piersiowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często			Rumień moszny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często	Astenia, zmęczenie, gorączka		
Często		Astenia, zmęczenie	Obrzęk obwodowy, dreszcze, objawy para grypowe, złe samopoczucie, hipertermia
Niezbyt często		Gorączka	
Badania diagnostyczne Często	Obniżenie masy ciała		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

* Rumień dłoni i podeszw stóp (Zespół ręka-stopą).

** Stopień 3. / 4. ciężkości objawów niepożądanych jest opisany na podstawie objawów niepożądanych wszystkich stopni z całkowitą częstością występowania $\geq 5\%$ (patrz objawy niepożądane wyszczególnione w pierwszej kolumnie).

Pacjenci z mięśniakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, leczonych dawką 20 mg/m² produktu Caelyx wskazują, że zaburzenie czynności szpiku było najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem produktem Caelyx, występującym bardzo często (w przybliżeniu u połowy pacjentów).

Leukopenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu produktu Caelyx w tej populacji; obserwowano też neutropenię, niedokrwistość i małopłytkowość. Działania te mogą wystąpić we wczesnym etapie leczenia. Toksyczne działania hematologiczne mogą wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub opóźnienia podania kolejnej dawki. Należy okresowo przerwać leczenie produktem Caelyx, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANC) jest $<1000/\text{mm}^3$ i (lub) liczba płytek jest $<50\,000/\text{mm}^3$. Równocześnie, w celu zwiększenia liczby krwinek, gdy ANC jest $<1000/\text{mm}^3$, w kolejnych cyklach można podawać G-CSF (lub GM-CSF). U pacjentek z rakiem jajnika toksyczne objawy hematologiczne są mniej ciężkie niż w grupie pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz powyżej, akapit dotyczący pacjentek z rakiem jajnika).

W badaniach klinicznych produktu Caelyx działania niepożądane ze strony układu oddechowego występowały często. Mogą być one związane z oportunistycznymi zakażeniami w populacji pacjentów z AIDS. Zakażenia oportunistyczne są obserwowane u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego leczonych produktem Caelyx i są często obserwowane u pacjentów z indukowanym HIV niedoborem odporności. Najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych zakażeniami oportunistycznymi były kandydoza, cytomegalia, opryszczka zwykła, zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis carinii*, zakażenia *Mycobacterium avium*.

Tabela 8. Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z mięsakiem Kaposi’ego w przebiegu AIDS. Częstości występowania określono wg. CIOMS III
 Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
Często	małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	anoreksja
Zaburzenia psychiczne	
uncommon	splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy
Niezbyt często	parestezje
Zaburzenia oka	
Często	zapalenie siatkówki
Zaburzenia naczyniowe	
Często	rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie języka, zaparcie, nudności i wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	łysienie, wysypka
Niezbyt często	rumień dłoni i podeszw stóp (PPE)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	osłabienie, gorączka, ostre reakcje związane z wlewem
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała

Innymi mniej często ($< 5\%$) obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości obejmujące reakcje anafilaktyczne. Po wprowadzeniu do leczenia rzadko obserwowano występowanie wysypki pęcherzowej w tej populacji.

Klinicznie istotne odchylenia parametrów laboratoryjnych występowały często ($\geq 5\%$). Były nimi zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT i stężenia bilirubiny. Uważa się, że są one spowodowane chorobą podstawową, a nie leczeniem produktem Caelyx. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek występowało mniej często ($< 5\%$). Posocznice wynikającą z leukopenii obserwowano rzadko ($< 1\%$). Niektóre z tych odchyleń mogą być związane z istniejącym zakażeniem HIV, a nie produktem Caelyx.

Wszystkie grupy pacjentów

U 100 spośród 929 pacjentów (10,8%) z guzami litymi opisano zgodnie z systemem Costart reakcje związane z wlewem w czasie leczenia produktem Caelyx: reakcje nadwrażliwości, reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pokrzywkę, ból pleców, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączkę, nadciśnienie, częstoskurcz,

niestrawność, nudności, zawroty głowy, zaburzenia oddychania, zapalenie gardła, wysypkę, świąd, potliwość, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i interakcje z innymi lekami. Zaprzeszanie leczenia było konieczne rzadko, u 2% pacjentów. Podobną ilość przypadków reakcji związanych z wlewem (12,4%) i przypadków zaprzestania leczenia (1,5%) obserwowano u pacjentek z rakiem piersi. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących produkt Caelyx w leczeniu skojarzonym z bortezomibem, częstość występowania reakcji w miejscu podania infuzji wynosiła 3%. U pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS reakcje związane z wlewem charakteryzowały się uderzeniami krwi do głowy, skróconym oddechem, obrzękiem twarzy, bólem głowy, dreszczami, bólem pleców, uciskiem w klatce piersiowej i gardle, i(lub) niedociśnieniem. Spodziewana częstość ich występowania może wynosić od 5% do 10%. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano drgawki. U wszystkich pacjentów reakcje związane z wlewem występowały głównie podczas pierwszego wlewu. Chwilowe wstrzymanie wlewu zwykle likwiduje te objawy bez konieczności dalszego ich leczenia. U prawie wszystkich pacjentów leczenie produktem Caelyx może być wznowione po ustąpieniu objawów bez ich nawrotów. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia produktem Caelyx (patrz punkt 4.2).

U pacjentów leczonych produktem Caelyx zgłaszano występowanie zaburzeń czynności szpiku prowadzących do niedokrwistości, małopłytkowości, leukopenii i rzadko gorączki w przebiegu neutropenii.

Zapalenie jamy ustnej obserwowano u pacjentów otrzymujących ciągle wlew konwencjonalnej postaci chlorowodoru doksorubicyny. Także podczas leczenia produktem Caelyx występowało ono często. Nie przeszkadzało to w ukończeniu leczenia i zwykle nie wymagało dostosowania dawkowania, o ile zapalenie jamy ustnej nie utrudniało przyjmowania posiłków. W takim przypadku przerwa między dawkami może być wydłużona o 1 - 2 tygodnie, lub możliwe jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki $>450 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS otrzymujących skumulowane dawki produktu Caelyx większe niż $460 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka produktu Caelyx u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS wynosi $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 2 - 3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardi toksyczność stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów ($> 400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia produktem Caelyx przez 40 do 60 tygodni.

Wykonano także biopsję serca u 8 pacjentów z guzami litymi po skumulowanych dawkach antracyklin od $509 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $1680 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Według skali Billingham kardi toksyczność wyniosła od 0 do 1,5 stopnia, co odpowiada brakowi lub łagodnej kardi toksyczności.

W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych produktem Caelyx w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardi toksyczności w czasie leczenia i(lub) w okresie obserwacji. Kardi toksyczność zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej jeśli była poniżej normy. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx, który spełnił kryterium kardi toksyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca (ang. CHF). Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardi toksyczności LVEF, rozwinęły się także objawy CHF.

U pacjentów z guzami litymi, włączając podgrupę pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika, leczonych dawką $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na cykl ze skumulowaną dawką antracyklin w ciągu życia do $1532 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, częstość klinicznie istotnych zaburzeń czynności serca była mała. Spośród

418 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx w dawce 50 mg/m² pc. na cykl, mających zmierzoną wyjściową wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz co najmniej jeden kontrolny pomiar za pomocą arteriografii metodą wielobramkową (MUGA scan), 88 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę antracykliny >400 mg/m² pc.; dawka taka przy konwencjonalnej postaci dokсорubicyny była związana z podwyższonym ryzykiem kardiotoxyczności. Jedynie u 13 spośród 88 pacjentów (15%) obserwowano co najmniej jedną klinicznie istotną zmianę w LVEF, zdefiniowaną jako wartość LVEF poniżej 45% lub zmniejszenie wartości wyjściowej o co najmniej 20%. Ponadto 1 pacjent (który otrzymał dawkę skumulowaną 944 mg/m² pc.) przerwał badanie ze względu na objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z dokсорubicyną obserwowano wtórne ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący dokсорubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

Pomimo że miejscowe zmiany martwicze powstałe w wyniku wynaczynienia obserwowano bardzo rzadko, produkt Caelyx jest uważany za środek drażniący. Badania na zwierzętach wskazują, że podanie chlorowodoru dokсорubicyny w formie liposomalnej zmniejsza ryzyko uszkodzeń wynikających z wynaczynienia. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów wynaczynienia (np. piekący ból, rumień) należy natychmiast przerwać wlew i podać resztę leku do innej żyły. W celu złagodzenia reakcji miejscowych pomocny może być okład z lodu położony w miejscu wynaczynienia na około 30 minut. Produktu Caelyx nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną.

Ponowne wystąpienie zmian skórnych spowodowanych wcześniejszą radioterapią występowało rzadko w czasie leczenia produktem Caelyx.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

W Tabeli 9 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu Caelyx do obrotu. Częstości występowania podano zgodne z następującą konwencją:

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 and < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1000 and < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000, < 1/1,000
Bardzo rzadko	< 1/10 000 w tym pojedyncze przypadki

Tabela 9. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu Caelyx do obrotu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Bardzo rzadko	wtórne nowotwory jamy ustnej ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	choroba zakrzepowo-zatorowa żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żylna i zator płucny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka

¹ Przypadki wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano u pacjentów narażonych na Caelyx długotrwale (ponad rok) oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę większą niż 720 mg/m².

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie chlorowodoru doksorubicyny pogłębia toksyczne działania w postaci zapalenia błon śluzowych, leukopenii i małopłytkowości. Leczenie ostrego przedawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku obejmuje hospitalizację, podanie antybiotyków, przetoczenie płytek i granulocytów oraz objawowe leczenie zapalenia błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne), kod ATC: L01DB.

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu Caelyx jest chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany z *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Randomizowane badanie III fazy, w którym badano produkt Caelyx wobec doksorubicyny u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami ukończyło 509 pacjentek. Określony w protokole cel badania, którym było wykazanie braku niższości produktu Caelyx względem doksorubicyny, został osiągnięty. Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) dotyczący wolnego od progresji okresu przeżycia (progression free survival - PFS) wynosił 1,00 (poziom ufności 95% dla HR=0,82 – 1,22). Po uwzględnieniu zmiennych prognostycznych, HR w populacji leczonej i oczekującej na leczenie (ang. ITT- Intent To Treat) był w okresie PFS równoważny.

Pierwszorzędowa analiza kardiotoksyczności wykazała, że ryzyko niepożądanych zdarzeń dotyczących serca w zależności od całkowitej dawki antracyklin było istotnie niższe po podaniu produktu Caelyx niż doksorubicyny (HR=3,16; $p < 0,001$). Po podaniu dawki skumulowanej produktu Caelyx większej niż 450 mg/m² pc. nie stwierdzono niepożądanych zdarzeń dotyczących serca.

Porównawcze badanie fazy III produktu Caelyx i topotekanu u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu związkami platyny, zakończono u 474 pacjentek. Stwierdzono przedłużenie ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) u pacjentek leczonych produktem Caelyx w porównaniu z pacjentkami leczonymi topotekanem na co wskazuje współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) wynoszący 1,216 (95% CI; 1,000; 1,478), $p=0,050$. Współczynnik przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosił odpowiednio 56,3%; 34,7% i 20,2% w grupie otrzymującej produkt Caelyx w porównaniu do 54,0%; 23,6% i 13,2% w grupie otrzymującej topotekan.

W podgrupie pacjentek reagujących na związki platyny różnica była większa: HR wynosiło 1,432 (95% CI; 1,066; 1,923), $p=0,017$. Współczynnik przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosił odpowiednio 74,1%; 51,2% i 28,4% w grupie otrzymującej produkt Caelyx w porównaniu do 66,2%; 31,0% i 17,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Wyniki leczenia były podobne w podgrupie pacjentek nie reagujących na związki platyny: HR wynosiło 1,069 (95% CI; 0,823; 1,387), $p=0,618$. Współczynnik przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosił odpowiednio 41,5%; 21,1% i 13,8% w grupie otrzymującej produkt Caelyx w porównaniu do 43,2%; 17,2% i 9,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Do randomizowanego, przeprowadzonego w równoległych grupach, otwartego, wieloośrodkowego badania fazy III oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność produktu Caelyx stosowanego w leczeniu skojarzonym z bortezomibem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy w dotychczasowym leczeniu otrzymali co najmniej 1 cykl leczenia oraz u których nie stwierdzono progresji choroby w trakcie stosowania leczenia opartego o antracykliny, włączono 646 pacjentów. W badaniu stwierdzono znamienne poprawę pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu do progresji (TTP) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktem Caelyx z bortezomibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii, na co wskazywała redukcja ryzyka (RR) o 35% (95% CI; 21-47%), $p < 0,0001$, w oparciu o analizę 407 TTP przypadków. Mediana TTP wynosiła 6,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 8,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących produkt Caelyx w leczeniu skojarzonym z bortezomibem. Tymczasowa ocena definiująca protokół badania (przeprowadzona na podstawie 249 analizowanych TTP) narzuciła konieczność wczesnego zakończenia badania skuteczności. Analiza ta wykazała obniżenie TTP o 45% (95% CI; 29-57%), $p < 0,0001$. Mediana TTP wynosiła 6,5 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących produkt Caelyx w leczeniu skojarzonym z bortezomibem. Wyniki analizy, jakkolwiek nie ostateczne, leżą u podłoża końcowej oceny definiującej protokół badania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Caelyx jest pegylowaną, liposomalną postacią chlorowodoru doksorubicyny długo przebywającą w układzie krążenia. Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksypolietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów produktu Caelyx w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylowanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich wnikania i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznych z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposi'ego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

Farmakokinetyka produktu Caelyx w osoczu ludzi znacznie odbiega od opisywanej w literaturze dla standardowych produktów doksorubicyny. Po podaniu mniejszych dawek ($10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.} - 20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) produkt Caelyx wykazuje farmakokinetykę liniową. W zakresie dawek $10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.} - 60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, farmakokinetyka produktu Caelyx była nieliniowa. Standardowy chlorowodorek doksorubicyny w znacznym stopniu ulega dystrybucji do tkanek (objętość dystrybucji $700 \text{ do } 1100 \text{ l/m}^2$) i szybkiej eliminacji ($24 \text{ do } 73 \text{ l/godz/m}^2$). W przeciwieństwie do tego, profil farmakokinetyczny produktu Caelyx wskazuje, że pozostaje on głównie w objętości płynu naczyniowego i że klirens doksorubicyny z krwi jest zależny od nośnika liposomalnego. Doksorubicyna staje się dostępna po opuszczeniu przez liposomy naczyń i przejściu do kompartmentu tkankowego.

Po podaniu równoważnych dawek, wartości stężenia w osoczu i AUC dla produktu Caelyx, które odpowiadają głównie chlorowodorkowi doksorubicyny w postaci pegylowanych liposomów (zawierających 90% do 95% oznaczanej doksorubicyny) są znacznie większe niż wartości uzyskiwane po standardowych produktach chlorowodoru doksorubicyny.

Produktu Caelyx nie należy stosować wymiennie z innymi produktami chlorowodoru dokсорubicyny.

Farmakokinetyka populacyjna

Farmakokinetykę produktu Caelyx oceniano u 120 pacjentów z 10 różnych badań klinicznych, stosując zasady farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetykę produktu Caelyx w zakresie dawek od 10 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. najlepiej opisywały dwukompartментowy nieliniowy model wchłaniania zerowego rzędu i eliminacja Michaelisa-Mentena. Średni wewnętrzny klirens produktu Caelyx wyniósł 0,030 l/godz/m² pc. (zakres 0,008 do 0,152 l/godz/m² pc.) natomiast średnia centralna objętość dystrybucji wyniosła 1,93 l/m² pc. (zakres 0,96 – 3,85 l/m² pc.) zbliżając się do objętości osocza. Okres półtrwania wynosił od 24 do 231 godzin, ze średnią 73,9 godzin.

Pacjentki z rakiem piersi

Farmakokinetyka produktu Caelyx oznaczona u 18 pacjentów z rakiem piersi była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł 0,016 l/godz/m² (zakres 0,008 – 0,027 l/godz/m²), średnia centralna objętość dystrybucji wyniosła 1,46 l/m² (zakres 1,10 – 1,64 l/m²). Średni okres półtrwania wyniósł 71,5 godz. (zakres 45,2 – 98,5 godz.).

Pacjentki z rakiem jajnika

Farmakokinetyka produktu Caelyx oznaczona u 11 pacjentek z rakiem jajnika była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł 0,021 l/godz/m² pc. (zakres 0,009 – 0,041 l/godz/m² pc.), średnia centralna objętość dystrybucji wyniosła 1,95 l/m² pc. (zakres 1,67 – 2,40 l/m² pc.). Średni okres półtrwania wyniósł 75,0 godz. (zakres 36,1 – 125 godz.).

Pacjenci z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Farmakokinetykę produktu Caelyx w osoczu oceniano u 23 pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, którzy otrzymali pojedyncze dawki 20 mg/m² pc. podawane w 30-minutowym wlewie. Parametry farmakokinetyczne produktu Caelyx (głównie chlorowodorek dokсорubicyny w pegylowanych liposomach oraz niewielkie ilości chlorowodoru dokсорubicyny niezamkniętego w liposomach) określone po podaniu dawki 20 mg/m² pc. przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS leczonych produktem Caelyx

Średnia ± błąd standardowy	
Parametr	20 mg/m ² pc. (n=23)
Maksymalne stężenie w osoczu* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Klirens osoczowy (l/godz/m ² pc.)	0,041 ± 0,004
Objętość dystrybucji (l/m ² pc.)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ okres półtrwania (godz)	5,2 ± 1,4
λ ₂ okres półtrwania (godz)	55,0 ± 4,8

* zmierzone w chwili zakończenia 30-minutowego wlewu

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach po wielokrotnym podaniu, wykonanych na zwierzętach, uzyskany profil toksykologiczny produktu Caelyx jest bardzo podobny do obserwowanego u ludzi otrzymujących długotrwale wlewy standardowego chlorowodoru dokсорubicyny. W przypadku produktu Caelyx, w wyniku zamknięcia chlorowodoru dokсорubicyny w pegylowanych liposomach te same działania występują z inną siłą, jak podano niżej.

Kardiotoksyczność

Badania na królikach wykazały, że kardiotoksyczność produktu Caelyx jest zmniejszona w porównaniu z konwencjonalnymi produktami chlorowodoru doksorubicyny.

Dermatologiczne objawy toksyczności

W badaniach, które wykonano po wielokrotnym podaniu produktu Caelyx szczurom i psom w dawkach podobnych do dawek klinicznych, obserwowano ciężkie zmiany zapalne skóry i tworzenie owrzodzeń. W badaniu na psach, częstość występowania i stopień ciężkości tych zmian były mniejsze dzięki zmniejszeniu dawki lub wydłużeniu przerwy między dawkami. Podobne zmiany skórne, które są opisywane jako rumień dłoni i podeszw stóp, obserwowano u pacjentów po długotrwałym wlewie dożylnym (patrz punkt 4.8).

Reakcja rzekomoanafilaktyczna

Podczas badań toksykologicznych dotyczących wielokrotnego podania pegylowanych liposomów (placebo) obserwowano ostre reakcje charakteryzujące się niedociśnieniem, blednością błon śluzowych, ślinieniem, wymiotami i okresami nadmiernej, a następnie zmniejszonej aktywności ruchowej i letargu. Podobne, lecz słabiej nasilone reakcje wystąpiły również u psów, którym podawano produkt Caelyx i standardowy chlorowodorek doksorubicyny.

Wielkość niedociśnienia zmniejszano stosując premedykację środkami przeciwhistaminowymi. Jednakże reakcja ta nie zagrażała życiu i stan psów szybko się poprawiał po przerwaniu podawania leku.

Toksyczność miejscowa

Badania tolerancji po podaniu podskórnym wykazały, że produkt Caelyx, w porównaniu ze standardowym chlorowodorkiem doksorubicyny, powoduje słabsze podrażnienie miejscowe lub uszkodzenia tkanek w przypadku wynaczynienia.

Mutagenność i rakotwórczość

Mimo braku badań z produktem Caelyx wiadomo, że chlorowodorek doksorubicyny, czynny farmakologicznie składnik produktu, jest mutagenny i rakotwórczy. Same pegylowane liposomy (placebo) nie są mutagenne ani rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Produkt Caelyx po podaniu pojedynczej dawki 36 mg/kg mc. myszom powodował łagodną do umiarkowanej atrofii jajników i jąder. Zmniejszenie masy jąder i hipospermia występowały u szczurów po wielokrotnych dawkach $\geq 0,25$ mg/kg mc./dobę. U psów po wielokrotnym podaniu dawki 1 mg/kg mc./dobę obserwowano rozległą degenerację kanalików nasiennych i wyraźne zmniejszenie spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Nefrotoksyczność

W badaniu wykazano, że Caelyx w jednorazowej dożylniej dawce ponad dwukrotnie większej od dawki terapeutycznej powoduje wystąpienie nefrotoksyczności u małp. Nefrotoksyczność była również obserwowana po zastosowaniu nawet niższych jednorazowych dawek chlorowodoru doksorubicyny u szczurów i królików. Ponieważ ocena danych, zebranych po wprowadzeniu produktu Caelyx do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, nie wskazuje na znaczącą nefrotoksyczność produktu Caelyx, wyniki uzyskane u małp mogą nie mieć istotnego związku z oceną ryzyka u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa α -(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy]etylokarbamilo)- ω -

metoksypoli(oksyetylenu)-40 (MPEG-DSPE)
całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa (HSPC)
cholesterol
amonu siarczan
sacharoza
histydyna
woda do wstrzykiwań
kwas solny
sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

20 miesięcy

Po rozcieńczeniu:

- wykazano stabilność fizyczną i chemiczną produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C;
- z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny;
- częściowo zużyte fiolki wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2° - 8°C). Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana ze szkła typu I zamykana silikonowanym szarym korkiem bromobutylovym i kapslem aluminiowym, o objętości 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg).

Produkt Caelyx jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy stosować produktu wykazującego oznaki wytrącenia osadu lub zawierającego jakiegokolwiek stałe cząstki.

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania roztworu produktu Caelyx. Konieczne jest używanie rękawiczek. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu Caelyx ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie produktu Caelyx i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych leków przeciwnowotworowych, zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Należy ustalić dawkę produktu Caelyx przeznaczoną do podania (na podstawie zalecanego dawkowania i powierzchni ciała pacjenta). Pobrać odpowiednią objętość produktu Caelyx do jałowej

strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka produktu Caelyx musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek <90 mg produkt należy rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥90 mg należy go rozcieńczyć w 500 ml. Roztwór może być podawany we wlewie przez 60 minut, zgodnie ze szczegółowymi informacjami zawartymi w punkcie 4.2.

Zastosowanie jakiegokolwiek innego roztworu niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzylowego, może spowodować wytrącenie produktu Caelyx.

Zaleca się, aby zestaw do wlewu produktu Caelyx był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z wlewem dożylnym 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać wbudowanych filtrów infuzyjnych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 czerwiec 1996
Data przedłużenia pozwolenia: 19 maj 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

CAELYX PUDEŁKO TEKTUROWE 20 mg/10 ml - 1 fiolka
CAELYX PUDEŁKO TEKTUROWE 20 mg/10 ml - 10 fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caelyx 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jeden ml produktu Caelyx zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny w pegylowanych liposomach.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sól sodowa α -(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy]etylokarbamoilo)- ω -metoksypoli(oksyetyleny)-40, całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa, cholesterol, amonu siarczan, sacharoza, histydyna, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
10 fiolek
20 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Podanie dożylnie. Podawać po rozcieńczeniu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

NIE STOSOWAĆ ZAMIENNIE Z INNYMI PRODUKTAMI CHLOROWODORKU DOKSORUBICYN.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Częściowo zużyte fiolki należy wyrzucić.

Produkt cytotoksyczny

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/011/001 (1 fiołka)
EU/1/96/011/002 (10 fiolek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Caelyx 20 mg/10 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

CAELYX PUDEŁKO TEKTUROWE 50 mg/25 ml - 1 fiolka
CAELYX PUDEŁKO TEKTUROWE 50 mg/25 ml - 10 fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caelyx 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jeden ml produktu Caelyx zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny w pegylowanych liposomach.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sól sodowa α -(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy]etylokarbamoilo)- ω -metoksypoli(oksyetylen)-40, całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa, cholesterol, amonu siarczan, sacharoza, histydyna, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
10 fiolek
50 mg/25 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Podanie dożylnie. Podawać po rozcieńczeniu w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

NIE STOSOWAĆ ZAMIENNIE Z INNYMI PRODUKTAMI CHLOROWODORKU DOKSORUBICYN.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Częściowo zużyte fiolki należy wyrzucić.

Produkt cytotoksyczny

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/011/003 (1 fiolka)
EU/1/96/011/004 (10 fiolek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Caelyx 50 mg/25 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

CAELYX NALEPKA 20 mg/10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Caelyx 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg/10 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

CAELYX NALEPKA 50 mg/25 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Caelyx 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/25 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Caelyx 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Caelyx i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caelyx
3. Jak stosować lek Caelyx
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Caelyx
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Caelyx i w jakim celu się go stosuje

Caelyx jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek Caelyx stosowany jest w leczeniu raka piersi u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia powikłań ze strony serca. Lek Caelyx stosowany jest także w leczeniu raka jajnika. Lek niszczy komórki rakowe, zmniejsza wielkość guza i opóźnia jego rozrost oraz wydłuża czas przeżycia pacjenta.

Lek Caelyx jest również stosowany jednocześnie z lekiem bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego, czyli choroby nowotworowej krwi u pacjentów, którzy dotychczas otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia.

Lek Caelyx stosowany jest także w łagodzeniu przebiegu mięsaka Kaposiego, powodując spłaszczenie, zmniejszenie, a nawet zanikanie guza. Inne objawy mięsaka Kaposiego, takie jak obrzęk wokół guza, również mogą zmniejszać się lub ustąpić.

Lek Caelyx zawiera składnik, który wybiórczo niszczy komórki rakowe. Chlorowodorek doksorubicyny występujący w leku Caelyx jest zamknięty w małych kulkach zwanych pegylowanymi liposomami, co ułatwia dotarcie leku z krwią do tkanek zmienionych rakowo, zamiast do normalnych, zdrowych tkanek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caelyx

Kiedy nie stosować leku Caelyx

- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorowodorek doksorubicyny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Caelyx należy omówić z lekarzem:

- jeśli pacjent jest leczony z powodu chorób serca lub wątroby;

- jeśli pacjent jest chory na cukrzycę, ponieważ lek Caelyx zawiera cukier, co może wymagać modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego;
- gdy pacjent z mięsakiem Kaposiego ma usuniętą śledzionę;
- jeśli pacjent ma ból, zmiany zabarwienia lub jakikolwiek dyskomfort w jamie ustnej.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Caelyx u dzieci i młodzieży, gdyż nie wiadomo jak ten lek będzie na nich działał.

Lek Caelyx a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi:

- o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty.
- o obecnie lub w przeszłości stosowanym leczeniu przeciwnowotworowym. Szczególnie należy zwrócić uwagę na leki, które zmniejszają liczbę białych krwinek, ponieważ może to spowodować dalsze zmniejszenie liczby białych krwinek. W przypadku wątpliwości dotyczących stosowanego wcześniej leczenia lub jakiejkolwiek przebytej choroby, należy zasięgnąć porady lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży, ponieważ lek Caelyx może powodować wady wrodzone. W czasie leczenia lekiem Caelyx jednego z partnerów seksualnych oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia należy unikać zajścia w ciążę.

Ponieważ chlorowodorek doksorubicyny może być szkodliwy dla niemowląt, kobiety muszą przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia lekiem Caelyx. Według opinii specjalistów, kobiety zakażone HIV nie powinny w żadnym przypadku karmić piersią, aby uniknąć przekazania HIV niemowlęciu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami, jeśli leczenie lekiem Caelyx wywołuje zmęczenie lub senność.

3. Jak stosować lek Caelyx

Lek Caelyx jest lekiem o unikalnej postaci. Nie może być używany zamiennie z innymi lekami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

Ile leku Caelyx się podaje

W przypadku leczenia raka piersi lub raka jajnika lek Caelyx będzie podawany w dawce 50 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała). Dawka jest powtarzana co 4 tygodnie, tak długo jak lek powstrzymuje postęp choroby, a leczenie jest dobrze znoszone przez pacjenta.

W przypadku leczenia szpiczaka mnogiego, gdy w dotychczasowym leczeniu zastosowany był co najmniej jeden rzut leczenia, lek Caelyx będzie podawany w dawce 30 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała) w postaci 1-godzinnej dożylnego wlewu w 4. dniu cyklu 3-tygodniowego podawania bortezomibu, niezwłocznie po zakończeniu wlewu dożylnego bortezomibu. Dawka jest powtarzana tak długo jak uzyskiwana jest zadowalająca odpowiedź kliniczna, a leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjenta.

W przypadku leczenia mięsaka Kaposiego lek Caelyx będzie podawany w dawce 20 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała). Dawka jest powtarzana

co 2 - 3 tygodnie przez 2 - 3 miesiące, a następnie tak często jak to jest konieczne do utrzymania osiągniętej poprawy.

Jak podaje się lek Caelyx

Lek Caelyx będzie podawany przez lekarza w postaci dożylnego wlewu (kroplówki). W zależności od dawki i wskazania wlew może trwać od 30 minut do ponad godziny (tj. 90 minut).

Pominięcie zastosowania leku Caelyx

Ostre przedawkowanie nasila takie działania niepożądane jak owrzodzenia jamy ustnej lub zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi. Leczenie polega na podaniu antybiotyków, przetoczeniu płytek i białych krwinek, podaniu czynników, które pobudzają tworzenie białych krwinek, oraz objawowym leczeniu owrzodzeń jamy ustnej.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas wlewu leku Caelyx wystąpić mogą następujące objawy niepożądane: zaczerwienienie twarzy, krótki oddech, ból głowy, dreszcze, ból pleców, ucisk w piersiach i(lub) w gardle, ból gardła, niskie lub podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, szybkie bicie serca, obrzęk twarzy, gorączka, zawroty głowy, nudności, niestrawność, świąd, wysypka i potliwość. W bardzo rzadkich przypadkach występowały napady padaczkowe (drgawki). W miejscu podania może wystąpić pieczenie i opuchlizna. Jeśli podczas podawania leku Caelyx wystąpi pieczenie i ból, należy o tym natychmiast poinformować lekarza.

Natychmiast należy skontaktować się z lekarzem jeśli:

- wystąpi bolesne zaczerwienienie skóry na rękach i stopach,
- wystąpi bolesne zaczerwienienie skóry i (lub) pęcherze na skórze ciała lub w ustach,
- wystąpią dolegliwości ze strony serca,
- wystąpią owrzodzenia jamy ustnej,
- pojawi się gorączka lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia,
- wystąpi nagła duszność lub ostry ból w klatce piersiowej, które mogą pogarszać się przy głębokim oddechu lub kaszlu,
- wystąpi obrzęk, podwyższona temperatura i tkliwość tkanek miękkich nóg, niekiedy z bólem, który zwiększa się w czasie stania lub chodzenia.

Inne działania niepożądane

Miedzy wlewami mogą wystąpić następujące:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zaczerwienienie, obrzęk i owrzodzenia dłoni i podeszw stóp. Reakcja taka jest obserwowana często i czasami jest ciężka. W ciężkich przypadkach, objawy te mogą wpływać na codzienną aktywność. Mogą utrzymywać się przez 4 lub więcej tygodni zanim całkowicie zanikną. Lekarz prowadzący może zdecydować o opóźnieniu podania kolejnego cyklu leczenia lub (i) o zmniejszeniu dawki (patrz: „Postępowanie zapobiegające wystąpieniu i leczenie zespołu objawów dotyczących dłoni i podeszw stóp” poniżej);
- bóle i owrzodzenie ust lub gardła, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała;
- zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa ryzyko zakażeń. Niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek) może wywoływać zmęczenie. Zmniejszenie liczby płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawień. W rzadkich przypadkach mała liczba białych krwinek może prowadzić do ciężkich zakażeń. Ze względu na możliwe zmiany w komórkach

krwi konieczne jest regularne wykonywanie badań krwi. Z badań klinicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego związanym z AIDS, w których porównywano leczenie lekiem Caelyx z innymi sposobami leczenia (bleomycyna/winkrystyna), wynika, że podczas leczenia lekiem Caelyx istnieje większe ryzyko wystąpienia zakażeń. Jednakże, w przeciwieństwie do doświadczeń u chorych z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, gdy lek Caelyx porównano ze standardowym leczeniem raka jajnika (topotekan), ryzyko zakażeń było znacznie mniejsze u leczonych lekiem Caelyx. Ryzyko zmniejszenia liczby krwinek i zakażeń było podobnie małe w badaniach dotyczących raka piersi. Niektóre z tych działań mogą być związane z samą chorobą, a nie z leczeniem lekiem Caelyx;

- ogólne uczucie zmęczenia, osłabienie, uczucie mrowienia i kłucia lub ból rąk i stóp;
- utrata włosów.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- bóle brzucha;
- pleśniawki (grzybicze zakażenie ust), owrzodzenia w nosie, krwawienia z nosa, opryszczka, i zapalenie języka;
- wartości wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby mogą ulec zarówno zwiększeniu jak i zmniejszeniu podczas stosowania leku Caelyx;
- senność, zawroty głowy, bóle kości, ból piersi, bóle mięśni, kurcze lub obrzmienie nóg, uogólnione obrzęki, zapalenie siatkówki (struktury oka reagującej na światło), zwiększone wtywarzanie łez, niewyraźne widzenie, uczucie mrowienia lub ból rąk i stóp;
- zapalenie mieszków włosowych, łuskowata skóra, zapalenie skóry lub wysypka, zaburzenia pigmentacji (koloru) skóry i choroby paznokci;
- dolegliwości ze strony serca, np. nieregularna praca serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- gorączka, podwyższona temperatura lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia, które może być związane z chorobą;
- zaburzenia oddychania, tj. trudności w oddychaniu lub kaszel, które mogą być spowodowane zakażeniami związanymi z chorobą;
- jeśli wcześniej występowały objawy skórne, np. ból, zaczerwienienie i suchość skóry podczas radioterapii, mogą one również pojawić się podczas leczenia lekiem Caelyx;
- bóle stawów, osłabione lub nieprawidłowe odczuwanie bodźców, zapalenie rogówki, zaczerwienienie oczu, zaczerwienienie noszyny - mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leku Caelyx i bortezomibu.

W przypadku, gdy Caelyx jest stosowany jako jedyny lek, niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą występować znacznie rzadziej, a niektóre wcale nie występują.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):

- stan splątania;
- zapalenie żył i zakrzepy w żyłach, które mogą prowadzić do zatkania przepływu krwi do płuc powodując trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej i kołatanie serca.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- ciężkie reakcje skórne takie jak uogólnione złuszczenie się skóry, pęcherze oraz nadżerki błon śluzowych (zespół Stevensa-Johnsona /toksyczno-rozpływna martwica naskórka);
- rak jamy ustnej, który może wystąpić podczas długotrwałego stosowania leku Caelyx (ponad 1 rok).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Postępowania zapobiegające wystąpieniu i leczenie zespołu objawów dotyczących rąk i stóp:

Codziennie przez 4 - 7 dni, rozpoczynając natychmiast po otrzymaniu leku Caelyx należy:

- moczyc dłonie i(lub) stopy w zimnej wodzie kiedy tylko jest to możliwe (np. podczas oglądania telewizji, czytania lub słuchania radia);
- nie okrywać dłoni i stóp (nie wkładać rękawiczek, skarpet itp.);
- przebywać w chłodnych miejscach;
- brać zimne kąpiele w czasie gorącej pogody;
- unikać intensywnych ćwiczeń, które mogą powodować uszkodzenia stóp (np. biegania);
- unikać ekspozycji skóry na bardzo gorącą wodę (np. jacuzzi, sauna);
- unikać dopasowanego obuwia lub butów na wysokich obcasach.

Pirydoksyna (witamina B₆):

- witamina B₆ jest wydawana bez recepty,;
- po wystąpieniu pierwszych objawów zaczerwienienia lub mrowienia przyjmować od 50 do 150 mg na dobę.

5. Jak przechowywać lek Caelyx

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną leku w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania leku przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny. Napoczęte fiolki wyrzucić.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na nalepce i tekturowym pudełku.

Nie stosować tego leku jeśli widoczne jest wytrącenie osadu lub widoczne są jakiegokolwiek nierozpuszczalne zanieczyszczenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Caelyx

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek doksorubicyny. Jeden ml leku Caelyx zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny w pegylowanych liposomach.
- Inne składniki leku to: sól sodowa α -(2-[1,2-distearoilo-*sn*-glicero(3)fosfoksy]etylokarbamoylo)- ω -metoksypoli(oksyetylenu)-40 (MPEG-DSPE), całkowicie uwodorniona fosfatydylocholina sojowa (HSPC), cholesterol, amonu siarczan, sacharoza, histydyna, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

Caelyx 2 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji: fiolki zawierające 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg).

Jak wygląda lek Caelyx i co zawiera opakowanie

Roztwór do wstrzykiwań jest jałowy, półprzezroczysty, w kolorze czerwonym. Opakowanie leku Caelyx zawiera 1 lub 10 szklanych fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliša 3201/6
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Norge

Janssen-Cilag A.S.
Drammensveien 288
N-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłeczka 24
02-135 Warsaw
Poland
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσία, 2234 Λευκωσία
Τελ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia (patrz punkt 3):

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania roztworu leku Caelyx. Konieczne jest używanie rękawiczek. Jeśli dojdzie do kontaktu leku Caelyx ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie leku Caelyx i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych leków przeciwnowotworowych.

Należy ustalić dawkę leku Caelyx przeznaczoną do podania (w oparciu o zalecaną dawkę i powierzchnię ciała chorego). Pobrać odpowiednią objętość leku Caelyx do jałowej strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ lek Caelyx nie zawiera środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka leku Caelyx musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek < 90 mg lek należy rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥ 90 mg należy rozcieńczyć w 500 ml.

W celu zminimalizowania ryzyka reakcji na wlew, początkową dawkę leku należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie występuje reakcja na wlew, kolejne wlewy leku Caelyx mogą być podawane w ciągu 60 minut.

W badaniu raka piersi dopuszczono zastosowanie następującej modyfikacji u pacjentów z objawami reakcji na wlew: w ciągu pierwszych 15 minut podawano 5% dawki całkowitej w postaci powolnego wlewu. Jeśli wlew był tolerowany bez reakcji, zwiększano dwukrotnie szybkość jego podawania w ciągu kolejnych 15 minut. Jeśli wlew był nadal tolerowany, kończono go w ciągu kolejnej godziny, tak że całkowity czas wlewu wynosił 90 minut.

Jeśli u chorego występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew, należy natychmiast przerwać wlew, podać odpowiednie środki premedykujące (leki przeciwhistaminowe i(lub) krótko działające kortykosteroidy) i rozpocząć wlew z mniejszą szybkością.

Zastosowanie do rozcieńczania jakiegokolwiek innego roztworu, niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzylowego, może spowodować wytrącenie leku Caelyx.

Zaleca się, aby zestaw do wlewu leku Caelyx był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z wlewem dożylnym 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie należy używać wbudowanych filtrów infuzyjnych.