

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní disperzi obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu v pegylované lipozomální formě.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrát pro infuzní disperzi, lipozomální forma, je doxorubicin-hydrochlorid, enkapsulovaný v lipozomech s povrchově vázaným methoxypolyethylenglykolem (MPEG). Tento proces je znám jako pegylace a jeho účelem je bránit detekci lipozomů fagocytárním systémem monocytů (MPS), což prodlužuje dobu jejich cirkulace v krevním oběhu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu pro infuzní disperzi obsahuje 9,6 mg plně hydrogenovaného sójového lecithinu (ze sójových bobů) (viz bod 4.3).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní disperzi (sterilní koncentrát)

Průsvitná a červená suspenze s pH 6,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Celdoxome pegylated liposomal je indikován u dospělých:

- jako monoterapie u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých je zvýšené kardiální riziko.
- k léčbě pokročilého ovariálního karcinomu u žen, u kterých chemoterapie přípravky na bázi platiny jako léčba první volby selhala.
- v kombinaci s bortezomibem k léčbě progresujícího mnohočetného myelomu u pacientů, kteří byli dříve už alespoň jednou léčeni a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo pro ni nejsou vhodní.
- k léčbě Kaposiho sarkomu (KS) souvisejícího s AIDS u pacientů s nízkým počtem CD4 (< 200 CD4 lymfocytů/mm³) a s rozsáhlým mukokutánním nebo viscerálním postižením.

Celdoxome pegylated liposomal lze použít jako systémovou chemoterapii první volby, nebo jako chemoterapii druhé volby u pacientů s KS souvisejícím s AIDS při progresi onemocnění navzdory kombinované systémové terapii tvořené minimálně dvěma z následujících přípravků: vinca alkaloidy, bleomycin a standardní doxorubicin (nebo jiný antracyklin), a také u pacientů, kteří tuto terapii nesnáší.

4.2 Dávkování a způsob podání

Celdoxome pegylated liposomal má být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa, specializovaného na podávání cytotoxických látek.

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

Dávkování

Karcinom prsu/ovariální karcinom:

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

Mnohočetný myelom

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

KS související s AIDS

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

Pro všechny pacienty

Pokud se u pacienta objeví časně symptomy nebo známky reakce na infuzi (viz body 4.4 a 4.8), je třeba infuzi okamžitě přerušit, podat vhodnou premedikaci (antihistaminika a/nebo krátkodobě působící kortikosteroidy) a znovu začít s infuzí pomalejší rychlostí.

Pokyny pro modifikaci dávky přípravku Celdoxome pegylated liposomal

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

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

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

Tabulka 1. Palmoplantární erytrodysestezie

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

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

Tabulka 2. Stomatitida

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

Tabulka 3. Hematologická toxicita (ANC nebo trombocyty) – léčba patientek s karcinomem prsu nebo s ovariálním karcinomem

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

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

Tabulka 4. Úprava dávkování při kombinované terapii Celdoxome pegylated liposomal + bortezumib - pacienti s mnohočetným myelomem

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

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

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

Porucha funkce jater

Farmakokinetika lipozomálního doxorubicinu, stanovená u malého počtu pacientů se zvýšenými

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

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že je doxorubicin metabolizován v játrech a vylučován žlučí, úprava dávkování by neměla být nutná. Výsledky populační farmakokinetiky (v rozmezí stanovované clearance kreatininu 30 – 156 ml/min) ukazují, že clearance lipozomálního doxorubicinu není ovlivněna funkcí ledvin. U pacientů s clearancí kreatininu menší než 30 ml/min nejsou farmakokinetické údaje známe.

Pacienti s KS souvisejícím s AIDS se splenektomií

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

Pediatričtí pacienti

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

Starší pacienti

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

Způsob podání

Celdoxome pegylated liposomal musí být podáván jako intravenózní infuze. Další pokyny pro přípravu a zvláštní opatření pro používání viz bod 6.6.

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

Dávky < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal musí být zředěn v 250 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztoku glukosy.

Dávky ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal musí být zředěn v 500 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztoku glukosy.

Karcinom prsu/ovariální karcinom/mnohočetný myelom

Pro minimalizaci rizika reakce na infuzi nemá být počáteční dávka podávána rychlostí větší než 1 mg/min. Jestliže nejsou pozorované žádné reakce na infuzi, mohou být následující infuze přípravku Celdoxome pegylated liposomal podávány po dobu 60 minut.

U těch pacientů, kteří měli reakci na infuzi, se má postup infuze modifikovat následujícím způsobem: 5 % z celkové dávky se má podávat pomalu během prvních 15 minut. Jestliže je dávka tolerována bez reakce, rychlost infuze může být zdvojnásobena v následujících 15 minutách. Jestliže je tolerována, může být infuze dokončena během následující hodiny do celkového času trvání infuze 90 minut.

KS související s AIDS

Dávka přípravku Celdoxome pegylated liposomal musí být zředěna ve 250 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztoku glukosy a aplikovaná intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

4.3 Kontraindikace

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

Celdoxome pegylated liposomal nesmí být používán k léčbě KS souvisejícího s AIDS, který může být účinně léčen lokálními přípravky nebo systémově podaným alfa-interferonem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Srdeční toxicita

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

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

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

Pacientům se srdečním onemocněním vyžadujícím terapii se má lipozomální doxorubicin podávat pouze tehdy, když očekávaný prospěch převáží riziko pro pacienta.

S opatrností je třeba podávat lipozomální doxorubicin u pacientů se srdeční dysfunkcí.

Kdykoli je podezření na kardiomyopatii, tzn. kdykoli ejekční frakce levé komory podstatně poklesne

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

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

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

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

Myelosuprese

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

Perzistující těžká myelosuprese může vyústit až v superinfekci nebo hemoragii.

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

Sekundární hematologické malignity

Jako u jiných cytostatik poškozujících DNA byly u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu doxorubicinem, hlášeny sekundární akutní myeloidní leukemie a myelodysplazie. Proto každý pacient léčený doxorubicinem musí být sledován hematologicky.

Sekundární orální neoplazmata

Velmi vzácné případy sekundárního karcinomu dutiny ústní byly hlášeny u pacientů užívajících dlouhodobě (více než jeden rok) lipozomální doxorubicin nebo u těch, kteří byli vystaveni kumulativní dávce lipozomálního doxorubicinu vyšší než 720 mg/m². Případy sekundárního karcinomu dutiny ústní byly diagnostikovány jednak během léčby s lipozomálním doxorubicinem, jednak až do 6 let po poslední dávce. Pacienti mají být v pravidelných intervalech vyšetřováni na přítomnost ulcerace

v dutině ústní nebo ústního diskomfortu, které mohou být známkou sekundárního karcinomu dutiny ústní.

Reakce související s infuzí

Během několika minut po zahájení infuze přípravku Celdoxome pegylated liposomal se mohou objevit závažné a někdy život ohrožující reakce související s infuzí, které lze charakterizovat jako podobné alergickým nebo anafylaktickým reakcím, se symptomy včetně astmatu, zrudnutí, kopřivkové vyrážky, bolesti na hrudi, horečky, hypertenze, tachykardie, svědění, pocení, dušnosti, otoku obličeje, zimnice, bolesti v zádech, tlaku na hrudi a krku a/nebo hypotenze. Velmi vzácně byly také pozorovány konvulze v souvislosti s reakcemi na infuzi. Dočasné přerušení infuze obvykle upraví tyto symptomy bez další léčby. Nicméně je nutné mít k dispozici k okamžitému použití léky, které tyto symptomy léčí (jako jsou antihistaminika, kortikosteroidy, epinefrin a antikonvulziva), a vybavení pro akutní pomoc. U většiny pacientů je možno pokračovat v léčbě po odeznění všech symptomů, bez jejich opakovaného výskytu. Reakce související s infuzí se po prvním léčebném cyklu objevují znovu jen vzácně. Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi má být počáteční dávka podaná rychlostí ≤ 1 mg/min (viz bod 4.2).

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPE)

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

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

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

Extravazace

Ačkoli lokální nekróza po extravazaci byla hlášena velmi vzácně, přípravek Celdoxome pegylated liposomal je považován za dráždivý. Studie na zvířatech naznačují, že podávání doxorubicin-hydrochloridu ve lipozomální formě snižuje potenciál pro poškození při extravazaci. Pokud se nějaké známky nebo příznaky extravazace objeví (např. píchání, erytém), musí být infuze ihned ukončena a znovu obnovena do jiné žíly. Ke zmírnění lokální reakce může pomoci aplikace ledu na místo extravazace po dobu přibližně 30 minut. Přípravek Celdoxome pegylated liposomal se nesmí podávat intramuskulárně ani subkutánně.

Pacienti s diabetem

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

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí s lipozomálním doxorubicinem, ačkoliv u pacientek s gynekologickými malignitami byly provedeny kombinované klinické studie fáze II s konvenčními chemoterapeutiky. Opatnosti je třeba při užití léčivých přípravků, u nichž jsou známy interakce se standardním doxorubicin-hydrochloridem. Přípravek Celdoxome pegylated liposomal může, stejně jako jiné přípravky na bázi doxorubicin-hydrochloridu, potencionovat toxické účinky ostatních protinádorových přípravků. Během klinických studií u pacientů se solidními nádory (včetně karcinomu prsu a ovaria), kteří současně užívali cyklofosfamid nebo taxany, nebyly pozorovány žádné nové aditivní toxicity. U pacientů s AIDS byly u standardního doxorubicin-hydrochloridu hlášena exacerbace cyklofosfamidem indukované hemoragické cystitidy a zvýšení hepatotoxicity merkaptopurinu. Je nutná opatnost při současném podávání jakýchkoliv jiných cytotoxických látek, zejména myelotoxických.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se musí doporučit, aby se v době, kdy ony samy nebo jejich partner užívají Celdoxome pegylated liposomal, a také po dobu šesti měsíců po ukončení terapie přípravkem Celdoxome pegylated liposomal, vyvarovaly těhotenství (viz bod 5.3).

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Doxorubicin-hydrochlorid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nicméně v některých dosud provedených klinických studiích se při podávání doxorubicin-hydrochloridu ojediněle (< 5 %) vyskytly závratě a somnolence. Pacienti, u nichž se tyto účinky vyskytnou, se musí vyvarovat řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených přípravkem Celdoxome pegylated liposomal u 4 231 pacientů při léčbě karcinomu prsu, karcinomu ovaria, mnohočetného myelomu a KS souvisejícího s AIDS. Rovněž jsou zahrnuty nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh, které jsou označeny "b". Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině frekvencí jsou tam, kde je to relevantní, nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Celdoxome pegylated liposomal

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

	Méně časté	Pancytopenie Trombocytóza		
	Vzácné	Selhání kostní dřeně		
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita Anafylaktická reakce		
	Vzácné	Anafylaktoidní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu		
	Časté	Kachexie Dehydratace Hypokalemie Hyponatremie Hypokalcemie		
		Méně časté	Hyperkalemie Hypomagnesemie	
Psychiatrické poruchy	Časté	Stav zmatenosti Úzkost Deprese Insomnie		
Poruchy nervového systému	Časté	Periferní neuropatie Periferní senzorycká neuropatie Neuralgie Parestezie Hypestezie Dysgeuzie Bolest hlavy Letargie Závrať		
		Méně časté	Polyneuropatie Epileptický záchvat Synkopa Dysestezie Somnolence	
		Poruchy oka	Časté	Konjunktivitida
			Méně časté	Rozmazané vidění Zvýšené slzení
				Vzácné
	Srdeční poruchy ^a	Časté	Tachykardie Palpitace Srdeční zástava Srdeční selhání Městnavé srdeční selhání Kardiomyopatie Kardiotoxicita	
			Méně časté	Komorová arytmie Blokáda pravého Tawarova raménka Poruchy vedení vzruchu Atrioventrikulární blokáda Cyanóza
			Vzácné	
Cévní poruchy			Časté	Hypertenze Hypotenze Zrudnutí
		Méně časté		Plicní embolie Nekróza v místě infuze (včetně nekrózy měkkých tkání a nekrózy kůže) Flebitida

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

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

^a Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^b Poregistrační nežádoucí účinek

Popis vybraných nežádoucích účinků

Palmoplantární erytrodysestezie

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným v klinických studiích u karcinomu prsu/ovaria byla palmoplantární erytrodysestezie (PPE). Celková incidence hlášené PPE byla 41,3 % v klinických studiích u karcinomu ovarii a 51,1 % v klinických studiích u karcinomu prsu. Tyto účinky byly většinou lehké, přičemž těžké (stupeň 3) případy byly hlášeny u 16,3 % a u 19,6 % pacientů. Hlášená incidence život ohrožujících (stupeň 4) případů byla < 1 %. PPE vedla k trvalému vysazení léčby jen zřídka (1,9 % a 10,8 %). PPE byla hlášena u 16 % pacientů s mnohočetným myelomem léčených

kombinovanou terapií pomocí přípravku Celdoxome pegylated liposomal s bortezomibem. PPE stupně 3 byla hlášena u 5 % pacientů. PPE stupně 4 hlášena nebyla. U populace s KS souvisejícím s AIDS byl výskyt PPE podstatně nižší (1,3 % všechny stupně, 0,4 % PPE stupně 3, žádná PPE stupně 4). Viz bod 4.4.

Oportunní infekce

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

Kardiotoxicita

Terapie doxorubicinem v kumulativních celoživotních dávkách $> 450 \text{ mg/m}^2$ nebo při nižších dávkách pro pacienty s rizikovými faktory srdečního onemocnění je spojena se zvýšenou incidencí městnavého srdečního selhání. Endomyokardiální biopsie provedené u devíti z deseti pacientů s KS souvisejícím s AIDS, léčených kumulativními dávkami lipozomálního doxorubicinu vyššími než 460 mg/m^2 , neprokázaly přítomnost kardiomyopatie navozené antracyklinem. Doporučená dávka přípravku Celdoxome pegylated liposomal pro pacienty s KS souvisejícím s AIDS činí 20 mg/m^2 podávaných každé dva až tři týdny. Kumulativní dávky, při níž je třeba myslet na nebezpečí kardiotoxických účinků ($> 400 \text{ mg/m}^2$), lze dosáhnout při více než 20 cyklech terapie přípravkem Celdoxome pegylated liposomal během 40 – 60 týdnů.

Navíc byla u osmi pacientů se solidními tumory léčenými antracyklinem v kumulativních dávkách $509 \text{ mg/m}^2 - 1\,680 \text{ mg/m}^2$ provedena endomyokardiální biopsie. Rozmezí Billinghamova kardiotoxického skóre bylo 0 – 1,5 stupňů. Toto stupňové skóre odpovídá nulovým až lehkým kardiotoxickým účinkům.

V pivotalní studii fáze III versus doxorubicinu splnilo protokolem definovaná kritéria kardiotoxicity během léčby a/nebo následného sledování 58/509 (11,4 %) randomizovaných osob (10 z nich bylo léčeno lipozomálním doxorubicinem v dávce 50 mg/m^2 /každé 4 týdny versus 48 léčených doxorubicinem v dávce 60 mg/m^2 /každé 3 týdny). Kardiotoxicita byla definována jako snížení o 20 a více bodů oproti výchozí úrovni, pokud klidová ejekční frakce levé komory zůstala v normálním rozmezí, nebo snížení o 10 a více bodů, pokud se výchozí normální hodnota ejekční frakce levé komory změnila na abnormální (poklesla pod dolní limit normálu). U žádného z 10 subjektů léčených lipozomálním doxorubicinem, u kterých došlo ke kardiotoxicitě na základě kritéria hodnoty ejekční frakce, nedošlo k rozvoji známek a příznaků chronického srdečního selhání. Naopak u subjektů léčených doxorubicinem, se současnou kardiotoxicitou podle kritéria ejekční frakce levé komory, se rozvinuly známky a příznaky chronického srdečního selhání v 10 ze 48 případů.

U pacientů se solidními nádory, včetně podskupiny pacientek s karcinomem prsu a ovaria, léčených dávkou 50 mg/m^2 /cyklus s celoživotní kumulativní dávkou antracyklinu do $1\,532 \text{ mg/m}^2$, byla incidence klinicky významné kardiální dysfunkce nízká. Ze 418 nemocných léčených lipozomálním doxorubicinem v dávce 50 mg/m^2 /cyklus, u nichž byla stanovena výchozí hodnota ejekční frakce levé komory (LVEF) s následným nejméně jedním měřením a vyhodnocena MUGA skenováním, 88 nemocných mělo kumulativní antracyklinovou dávku $> 400 \text{ mg/m}^2$, což je stupeň expozice spojený se zvýšeným rizikem kardiiovaskulární toxicity při léčbě standardní lékovou formou doxorubicinu. Jen 13 z těchto 88 pacientů (15 %) mělo alespoň jednu klinicky významnou změnu v hodnotě LVEF definovanou jako hodnota LVEF menší než 45 % nebo jako pokles nejméně o 20 bodů od výchozí hodnoty. Kromě toho 1 pacient (s kumulativní dávkou 944 mg/m^2) byl vyřazen z léčby ve studii pro klinické symptomy městnavého srdečního selhání.

Recall fenomén po ozařování

Obnovení kožních reakcí vzhledem k předchozí radioterapii se méně často vyskytlo při podáním lipozomálního doxorubicinu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytotoxická antibiotika a příbuzné látky, antracykliny a příbuzné látky, ATC kód: L01DB01.

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

U 509 nemocných byla provedena a dokončena randomizovaná studie fáze III, v níž byl srovnáván lipozomální doxorubicin versus doxorubicin v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Byl dosažen protokolem stanovený cíl prokázat noninferioritu lipozomálního doxorubicinu a doxorubicinu, poměr rizik pro přežití bez progresu byl 1,00 (95% interval spolehlivosti pro poměr rizik = 0,82 – 1,22). Hodnoty terapeutického poměru rizik pro přežití bez progresu byly po standardizaci vzhledem k prognostickým proměnným konzistentní s hodnotami získanými v celé ITT populaci (populace s úmyslem léčit).

Primární analýza kardiotoxických účinků prokázala, že riziko rozvoje kardiálních příhod jako funkce kumulativní dávky antracyklinu byla při podávání lipozomálního doxorubicinu významně nižší než u doxorubicinu (poměr rizik = 3,16, $p < 0,001$). Žádné srdeční příhody nebyly pozorovány při podávání lipozomálního doxorubicinu při kumulativních dávkách vyšších než 450 mg/m².

Srovnávací studie fáze III lipozomálního doxorubicinu versus topotekanu u pacientek s epiteliálním ovariálním karcinomem po následném selhání léčby první volby chemoterapií na bázi platiny, byla dokončena u 474 pacientek. U pacientek léčených lipozomálním doxorubicinem byl zjištěn přínos pro celkovou dobu přežití (overall survival, OS) ve srovnání s pacientkami léčenými topotekanem, jak ukazuje poměr rizik (hazard ratio, HR) 1,216 (95% interval spolehlivosti: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Četnosti přežití v 1., 2. a 3. roce byly 56,3 %, 34,7 % a 20,2 % pro lipozomální doxorubicin, ve srovnání s 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pro topotekan.

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celdoxome pegylated liposomal je dlouhodobě cirkulující pegylovaná lipozomální léková forma doxorubicin-hydrochloridu. Pegylované lipozomy obsahují povrchově vázané segmenty hydrofilního polymeru methoxypolyethylenglykolu (MPEG). Tyto lineární skupiny MPEG se táhnou od povrchu lipozomu a vytvářejí jakýsi ochranný kryt, snižující interakce mezi lipidovou dvojrstevnou membránou a komponentami plazmy. To umožňuje, že lipozomy přípravku Celdoxome pegylated liposomal cirkulují v krevním oběhu po delší dobu. Pegylované lipozomy jsou dostatečně malé (jejich průměr činí přibližně 100 nm), aby mohly v intaktní podobě procházet narušenými stěnami cév zásobujících nádory. Důkazy penetrace pegylovaných lipozomů cévními stěnami a jejich průnik a kumulace v tumorech byly pozorovány u myši s karcinomem tlustého střeva typu C – 26 a u transgenních myši s lézemi podobnými jako KS. Pegylované lipozomy mají rovněž lipidovou matrix s nízkou permeabilitou a vnitřní vodný pufrový systém, které se spojují, aby udržely doxorubicin-hydrochloridu zapouzdřený během doby setrvání lipozomu v oběhu.

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

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

Přípravek Celdoxome pegylated liposomal nemá být střídavě používán s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Populační farmakokinetika

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

Pacienti s karcinomem prsu

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

Pacientky s ovariálním karcinomem

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

Pacienti s KS souvisejícím s AIDS

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

Tabulka 6. Farmakokinetické parametry pacientů s KS souvisejícím s AIDS léčených lipozomálním doxorubicinem

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

*Měřeno na konci 30minutové infuze

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovaným podáváním lipozomálního doxorubicinu u zvířat je profil toxicity přípravku velmi podobný hlášenému profilu u pacientů dlouhodobě léčených infuzemi standardního doxorubicin-hydrochloridu. Enkapsulace doxorubicin-hydrochloridu v pegylovaných lipozomech v lipozomálním doxorubicinu měla za následek následující efekty různé závažnosti.

Kardiotoxicita

Studie u králíků prokázaly u lipozomálního doxorubicinu nižší kardiotoxicitu v porovnání s konvenčními přípravky obsahující doxorubicin-hydrochlorid.

Dermální toxicita

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

Anafylaktoidní odpověď

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

Rozsah hypotenzní reakce se zmenšil premedikací antihistaminiky. Odpověď nicméně byla život ohrožující a psi se po ukončení léčby opět rychle zotavili.

Lokální toxicita

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

Mutagení a kancerogenní účinky

Třebaže s lipozomálním doxorubicinem dosud žádné studie neproběhly, o doxorubicin-hydrochloridu, farmakologicky účinné složce přípravku Celdoxome pegylated liposomal, je známo, že je mutagení a kancerogenní. Pegylované placebové lipozomy nejsou ani mutagení ani genotoxické.

Reprodukční toxicita

Lipozomální doxorubicin v jednotlivé dávce 36 mg/kg vede u myší k lehké až středně těžké atrofii ovarií a testes. U potkanů byl po podávání opakovaných dávek $\geq 0,25$ mg/kg/den pozorován pokles hmotnosti testes a hypospermie a u psů po v opakovaných dávkách 1 mg/kg/den difúzní degenerace semenotvorných kanálků a významný pokles spermatogeneze (viz bod 4.6).

Nefrotoxicita

Ve studii bylo prokázáno, že jednorázová intravenózní dávka lipozomálního doxorubicinu dvakrát větší než dávka klinická způsobuje renální toxicitu u opic. Renální toxicita byla u potkanů a králíků pozorována i po ještě nižších jednorázových dávkách doxorubicin-hydrochloridu. Protože hodnocení databáze bezpečnosti lipozomálního doxorubicinu po uvedení na trh nenaznačilo u pacientů signifikantní riziko nefrotoxicity lipozomálního doxorubicinu, tato zjištění u opic nemusí být při

hodnocení rizika pro pacienta relevantní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl MPEG-DSPE
Hydrogenovaný sójový lecithin (HSPC)
Cholesterol
Síran amonný
Sacharosa
Histidin
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

18 měsíců

Po zředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nemají být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky ze skla třídy I s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým a PP odtrhovacím (flip-off) uzávěrem o objemu 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).

Velikost balení

1 injekční lahvička
10 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

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

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

Injekční lahvičky s částečně použitým roztokem musí být zlikvidovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1666/001
EU/1/22/1666/002
EU/1/22/1666/003
EU/1/22/1666/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15 září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi
doxorubicin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu pro infuzní disperzi obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu v pegylované lipozomální formě.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: sodnou sůl MPEG-DSPE, hydrogenovaný sójový lecithin, cholesterol, síran amonný, sacharosu, histidin, vodu pro injekci, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní disperzi

20 mg/10 ml
1 injekční lahvička
10 injekčních lahviček

50 mg/25 ml
1 injekční lahvička
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Při používání nezaměňujte s jinou lékovou formou doxorubicin-hydrochloridu.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

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

Cytotoxický

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1666/001
EU/1/22/1666/002
EU/1/22/1666/003
EU/1/22/1666/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SKLENĚNÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA (25 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilní koncentrát
doxorubicin-hydrochlorid

i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/25 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SKLENĚNÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA (10 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilní koncentrát
doxorubicin-hydrochlorid

i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi doxorubicin-hydrochlorid

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

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

Celdoxome pegylated liposomal je protinádorová látka.

Přípravek Celdoxome pegylated liposomal se používá k léčbě karcinomu (zhoubného nádoru) prsu u pacientů s rizikem srdečních potíží. Přípravek Celdoxome pegylated liposomal se také používá k léčbě karcinomu vaječníku. Používá se k usmrcení nádorových buněk, zmenšení velikosti nádoru, oddálení růstu nádoru a prodloužení Vašeho přežití.

Přípravek Celdoxome pegylated liposomal se také používá v kombinaci s jiným lékem, bortezomibem, k léčbě mnohočetného myelomu, rakoviny krve, u pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.

Přípravek Celdoxome pegylated liposomal se také používá ke zlepšení Kaposiho sarkomu včetně zploštění, ztenčení nebo dokonce zmenšení nádoru. Zlepšit se nebo dokonce vymizet mohou i další příznaky Kaposiho sarkomu, jako je otok okolo nádoru.

Přípravek Celdoxome pegylated liposomal obsahuje látku, která je schopna reagovat s buňkami takovým způsobem, že selektivně usmrcuje nádorové buňky. Doxorubicin-hydrochlorid je v přípravku Celdoxome pegylated liposomal obsažen uvnitř drobných kuliček nazývaných pegylované lipozomy, které pomáhají dodávat léčivý přípravek z krevního řečiště převážně k nádorové tkáni, spíše než do normální zdravé tkáně.

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

Nepoužívejte Celdoxome pegylated liposomal

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Celdoxome pegylated liposomal se poraďte se svým lékařem:

- jestliže jste léčen(a) kvůli onemocnění srdce nebo jater;
- jestliže máte cukrovkou (diabetes), neboť přípravek Celdoxome pegylated liposomal obsahuje cukr, což může vyžadovat úpravu léčby diabetu;
- jestliže máte Kaposiho sarkom a byla Vám odstraněna slezina;
- jestliže zaznamenáte boláky, změnu barvy nebo nepříjemný pocit v ústech.

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

Děti a dospívající

Celdoxome pegylated liposomal se nemá používat u dětí a dospívajících, jelikož není známo, jak tento přípravek u nich působí.

Další léčivé přípravky a Celdoxome pegylated liposomal

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat;
- zvláštní opatrnosti je třeba, jestliže máte nebo jste měl(a) protinádorovou léčbu, která snižuje počet bílých krvinek, protože to může způsobit další snížení počtu bílých krvinek. Pokud si nejste jistý(á), jakou léčbu jste dostal(a), nebo jaké nemoci jste prodělal(a), proberte to se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Vzhledem k tomu, že léčivá látka doxorubicin-hydrochlorid přípravku Celdoxome pegylated liposomal může způsobit vrozené vady, je důležité, abyste informovala lékaře, pokud si myslíte, že jste těhotná. V době, kdy žena nebo její partner užívají přípravek Celdoxome pegylated liposomal, a po dobu šesti měsíců po ukončení léčby přípravkem Celdoxome pegylated liposomal, je třeba se vyhnout otěhotnění.

Protože doxorubicin-hydrochlorid může být škodlivý pro kojené děti, musí matky před zahájením léčby přípravkem Celdoxome pegylated liposomal přerušit kojení. Odborníci doporučují, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily své děti, aby zabránily přenosu viru HIV.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Celdoxome pegylated liposomal cítíte unavený(á) nebo ospalý(á), neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Celdoxome pegylated liposomal obsahuje sójový olej a sodík

Celdoxome pegylated liposomal obsahuje sójový olej. Jestliže jste alergický(á) na arašídý nebo sóju, nepoužívejte tento léčivý přípravek. Viz „Nepoužívejte Celdoxome pegylated liposomal“.

Celdoxome pegylated liposomal obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Celdoxome pegylated liposomal používá

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

Jaké množství přípravku Celdoxome pegylated liposomal Vám bude podáváno

Jestli se léčíte kvůli karcinom prsu nebo kvůli karcinom vaječníku, přípravek Celdoxome pegylated

liposomal Vám bude podáván v dávce 50 mg na metr čtvereční plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti). Dávka se opakuje každé čtyři týdny tak dlouho, dokud nemoc nepostupuje a léčbu snášíte.

Jestli se léčíte kvůli mnohočetnému myelomu a dostal(a) jste už dříve alespoň jednou předchozí léčbu, bude Vám přípravek Celdoxome pegylated liposomal podáván v dávce 30 mg na metr čtvereční plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti) jako 1 hodinu trvající nitrožilní infuze 4. dne 3týdenního léčebného režimu bortezomibu, bezprostředně po infuzi bortezomibu. Dávka se opakuje tak dlouho, dokud budete uspokojivě reagovat a snášet léčbu.

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

Jak je přípravek Celdoxome pegylated liposomal podáván

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

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

Akutní předávkování zhoršuje nežádoucí účinky, jako jsou bolest v ústech nebo pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček. Léčba bude zahrnovat podávání antibiotik, transfúze krevních destiček a použití faktorů stimulujících tvorbu bílých krvinek a léčbu příznaků boláků v ústech.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Během infuze

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

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

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

Závažné nežádoucí účinky

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

- vyvine se u Vás horečka, cítíte se unavený(á) nebo pokud máte známky modřin nebo krvácení

- (velmi časté)
- zarudnutí, otok, olupování nebo citlivost hlavně v rukou nebo nohou (syndrom „ruka-noha“). Tyto účinky byly pozorovány velmi často a někdy jsou závažné. V těžkých případech mohou tyto účinky narušovat určité každodenní aktivity a mohou přetrvávat 4 týdny nebo déle, než zcela vymizí. Lékař může chtít, aby se odložil začátek a/nebo snížila dávka další léčby (viz níže Strategie předcházení a léčba syndromu ruka-noha)
 - boláky v ústech, těžký průjem nebo zvracení nebo pocit na zvracení (velmi časté)
 - infekce (časté), včetně plicních infekcí (zápal plic) nebo infekcí, které mohou ovlivnit zrak
 - dušnost (časté)
 - silná bolest břicha (časté)
 - závažná slabost (časté)
 - těžká alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním nebo dýcháním; svědivou vyrážku (kopřivku) (méně časté)
 - srdeční zástava (srdce přestane bít); srdeční selhání, kdy srdce do zbytku těla nepumpuje dostatek krve, což vede k dušnosti a může vést k otokům nohou (méně časté)
 - krevní sraženina, která se dostane do plic, což vyvolá bolest na hrudi a vede k dušnosti (méně časté)
 - otok, horkost nebo citlivost měkkých tkáních nohou na dotek, doprovázená někdy bolestí, která se zhoršuje při stání nebo při chůzi (vzácné)
 - těžká nebo život ohrožující vyrážka s puchýři a olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (Stevensův-Johnsonův syndrom) nebo s olupováním kůže na většinu těla (toxická epidermální nekrolýza) (vzácné).

Další nežádoucí účinky

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

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

- pokles počtu bílých krvinek, což může zvýšit pravděpodobnost infekcí. Ve vzácných případech mohou nízké počty bílých krvinek vést k závažné infekci. Anemie (snížení počet červených krvinek) může vyvolávat únavu a snížený počet krevních destiček může zvyšovat riziko krvácení. Kvůli těmto možným změnám krvinek budete podstupovat pravidelné krevní testy.
- snížení chuti k jídlu;
- zácpa;
- kožní vyrážky, včetně zarudnutí kůže, alergické kožní vyrážky, červené nebo vystouplé vyrážky na kůži
- vypadávání vlasů
- bolest včetně svalů a svalů hrudníku, kloubů, rukou nebo nohou
- silný pocit únavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- infekce, včetně závažné infekce postihující celé tělo (seps), plicní infekce, infekce vyvolávané virem *herpes zoster* (pásový opar), určitý typ bakteriální infekce (infekce vyvolaná *mycobacterium avium complex*), infekce močových cest, plísňové infekce (včetně kvasinkové infekce a moučnivky v ústech), infekce vlasových kořínků, infikované nebo podrážděné hrdlo, zanícený nos, nosní dutiny nebo hrdlo (rýma)
- nízké počty určitého druhu bílých krvinek (neutrofilů) s horečkou
- výrazný pokles tělesné hmotnosti a ztráta svalové hmoty, nedostatek vody v těle (dehydratace), nízká hladina draslíku, sodíku nebo vápníku v krvi
- pocit zmatenosti, pocit úzkosti, deprese, potíže se spánkem
- poškození nervů, které může vést k mravenčení, necitlivosti, bolestem nebo ztrátě citlivosti, bolestem v průběhu nervů, neobvyklým pocitům v kůži (jako je mravenčení nebo brnění), sníženému citlivosti nebo citlivosti, zvláště na kůži
- změny vnímání chutí, bolest hlavy, silný pocit ospalosti s nízkou energií, pocit závratě;
- zánět očí (zánět spojivek)
- zrychlený tep
- vysoký nebo nízký krevní tlak, zrudnutí
- dušnost, která může být vyvolána tělesnou aktivitou, krvácení z nosu, kašel

- zanícení žaludeční sliznice nebo jícnu, vředy (boláky) v ústech, porucha trávení, potíže s polykáním, bolest v ústech, sucho v ústech
- kožní problémy, včetně šupinaté nebo suché kůže, zarudnutí kůže, puchýřů nebo vředů (boláků) na kůži, svědění, tmavé skvrny na kůži
- nadměrné pocení
- svalová křeč nebo bolest svalů
- bolest postihující svaly, kosti nebo záda
- bolest při močení
- alergická reakce na infuzi léčiva, onemocnění podobné chřipce, zimnice, zánět výstelky tělních dutin a průduchů, jako je nos, ústa nebo průdušnice, pocit slabosti, celkový pocit nemoci, otok způsobený hromaděním tekutin v těle, otok rukou, kotníků nebo nohou
- snížení tělesné hmotnosti

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

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

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

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

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

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

Strategie předcházení a léčby syndromu ruka-noha zahrnují:

- namáčet ruce a/nebo nohy v lázni studené vody, jak je to jen možné (např. při sledování televize, čtení nebo poslechu rádia);
- ponechat ruce a nohy nepokryté (žádné rukavice, ponožky apod.);
- zdržovat se na chladných místech;
- koupat se ve studené vodě v horkém počasí;
- vyhýbat se intenzivním cvičením, které mohou způsobit poranění nohou (např. běhání);
- vyhýbat se styku kůže s velmi horkou vodou (vana s vířivkou, sauna);
- vyhýbat se nošení úzkých bot nebo bot na vysokém podpatku.

Pyridoxin (vitamin B6):

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

5. Jak Celdoxome pegylated liposomal uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Neotevřená injekční lahvička

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

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hod při 2 °C – 8 °C.

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

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co Celdoxome pegylated liposomal obsahuje

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

Jak Celdoxome pegylated liposomal vypadá a co obsahuje toto balení

Koncentrát pro infuzní disperzi je sterilní, průsvitný a červený, s hodnotou pH 6,5. Celdoxome pegylated liposomal je dostupný ve skleněných injekčních lahvičkách po 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).

Balení obsahuje buď jednu, nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

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

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

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

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

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

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

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

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

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

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