

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър концентрат за инфузионна дисперсия съдържа 2 mg доксорубицинов хидрохлорид (doxorubicin hydrochloride) под формата на пегилирани липозоми.

Celdoxome pegylated liposomal концентрат за инфузионна дисперсия, липозомна форма, представлява доксорубицинов хидрохлорид, включен в липозоми със свързан към повърхността им метоксиполиетиленгликол (МРЕГ). Този процес е известен като пегилиране и защитава липозомите от откриване от клетките на моонуклеарно-фагоцитарната система (МФС), което води до удължаване на времето на циркулацията им в кръвта.

Помощни вещества с известно действие

Всеки милилитър концентрат за инфузионна дисперсия съдържа 9,6 mg напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин (от соя) (вж. точка 4.3).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионна дисперсия (стерилен концентрат)

Полупрозрачна, червена суспензия с рН 6,5

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Celdoxome pegylated liposomal е показан при възрастни:

- като монотерапия при пациенти с метастатичен рак на гърдата, които са с повишен сърдечносъдов риск.
- за лечение на авансирал рак на яйчника при жени с неуспех на лечение от първа линия по схема на основата на платина.
- в комбинация с бортезомиб за лечение на прогресиращ множествен миелом при пациенти, преминали преди това поне един курс на лечение, и които вече са били подложени на костномозъчна трансплантация или не са подходящи за такава.
- за лечение на свързан със СПИН сарком на Каросі (СК) при пациенти с нисък брой CD4 клетки (< 200 CD4 лимфоцити/ mm^3) и обширно кожно-лигавично или висцерално ангажиране.

Celdoxome pegylated liposomal може да се използва като системна химиотерапия от първа линия или като химиотерапия от втора линия при пациенти със свързан със СПИН сарком на Каросі, прогресирал въпреки предшестваща комбинирана системна химиотерапия, включваща поне две от следните средства: *Vinca* алкалоиди, блеомицин и стандартен доксорубицин (или друг антрациклин), както и при пациенти с непоносимост към терапията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Celdoxome pegylated liposomal трябва да се прилага само под контрола на специалист онколог с

опит в приложението на цитотоксични средства.

Уникалните фармакокинетични свойства на Celdoxome pegylated liposomal не позволяват да се заменя с други форми на доксорубицинов хидрохлорид.

Дозировка

Рак на гърдата/рак на яйчника

Celdoxome pegylated liposomal трябва да се прилага интравенозно при доза 50 mg/m² веднъж на 4 седмици, докато болестта не прогресира и пациентът понася лечението.

Множествен миелом

Celdoxome pegylated liposomal трябва да се прилага при доза 30 mg/m² на ден 4 от 3-седмичната схема на лечение с бортезомиб като едновременно инфузия непосредствено след инфузията на бортезомиб. Бортезомиб се прилага при доза 1,3 mg/m² на ден 1, 4, 8 и 11 през 3 седмици. Дозата трябва да се повтаря дотогава, докато пациентът отговаря задоволително и докато понася лечението. При необходимост прилагането на двата лекарствени продукта на ден 4 може да бъде отложено до 48 часа. Между отделните дози бортезомиб трябва да има интервал поне от 72 часа.

Свързан със СПИН сарком на Kaposi

Celdoxome pegylated liposomal трябва да се прилага интравенозно при доза 20 mg/m² веднъж на две до три седмици. Трябва да се избягват интервали, по-кратки от 10 дни, защото тогава не може да се изключат кумулиране на лекарствения продукт и повишена токсичност. Препоръчва се лечението на пациентите да продължи два до три месеца, за да може да се постигне терапевтичен отговор. При необходимост, с цел поддържане на терапевтичния отговор, лечението трябва да бъде продължено.

За всички пациенти

Ако пациентът проявява ранни симптоми или признаци на реакция, свързана с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8), инфузията трябва да се прекрати веднага, трябва да се даде подходяща премедикация (антихистамин и/или краткочействащ кортикостероид), след което инфузията да се поднови при по-ниска скорост.

Указания за коригиране на дозата Celdoxome pegylated liposomal

За овладяване на нежеланите реакции като палмарно-плантарна еритродизестезия (ППЕ), стоматит или хематологична токсичност, дозата може да бъде намалена или отложена. Препоръки за коригиране на дозата Celdoxome pegylated liposomal при поява на нежелани реакции са дадени в таблици по-долу. Степенуването на токсичността е според Общите критерии за токсичност на Националния Онкологичен Институт на САЩ (NCI-CTC).

В таблиците за ППЕ (Таблица 1) и стоматит (Таблица 2) е представена схемата за корекция на дозата, следвана при клинични проучвания при лечение на рак на гърдата или рак на яйчника (за коригиране на препоръчителния 4-седмичен терапевтичен цикъл); ако тези прояви на токсичност се развият при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, препоръчителният 2- до 3-седмичен терапевтичен цикъл може да се коригира по подобен начин.

В таблицата за хематологична токсичност (Таблица 3) е представена схемата за корекция на дозата, следвана при клинични проучвания при лечение на пациенти само с рак на гърдата или рак на яйчника. Корекцията на дозата при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi е представена в Таблица 4.

Таблица 1. Палмарно-плантарна еритродизестезия

Степен на токсичност към момента	Седмици след предишната доза Celdoxome pegylated liposomal		
	4 седмици	5 седмици	6 седмици
Степен 1 (лек еритем, оток или десквамация, които не пречат на ежедневните дейности)	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал кожна токсичност степен 3 или 4 – в този случай изчакайте още една седмица	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал кожна токсичност степен 3 или 4 – в този случай изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал
Степен 2 (еритем, десквамация или оток, които пречат на ежедневните дейности, но не възпрепятстват физическата активност на пациента. Малки були или улцерации под 2 cm в диаметър)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал
Степен 3 (були, улцерации или оток, които пречат на ходенето или нормалната ежедневна дейност; невъзможност за носене на обичайното облекло)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението
Степен 4 (дифузен или локален процес, водещ до инфекциозни усложнения, налагащи постелен режим или хоспитализация)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението

Таблица 2. Стоматит

Степен на токсичност към момента	Седмици след предишната доза Celdoxome pegylated liposomal		
	4 седмици	5 седмици	6 седмици
Степен 1 (неболезнени язви, зачервяване или лека болезненост)	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал стоматит степен 3 или 4 – в този случай изчакайте още една седмица	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал стоматит степен 3 или 4 – в този случай изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал или по преценка на лекаря прекратете лечението

Степен 2 (болезнено зачервяване, оток или язви, но пациентът може да се храни)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал или по преценка на лекаря прекратете лечението
Степен 3 (болезнено зачервяване, оток или язви, пациентът не може да се храни)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението
Степен 4 (необходимост от парентерално или ентрално хранене)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението

Таблица 3. Хематологична токсичност (според абсолютния брой неутрофили (ANC) или броя тромбоцити) - лечение на пациенти с рак на гърдата или яйчника

Степен	ANC	Тромбоцити	Корекция
Степен 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Подновете лечението без намаляване на дозата.
Степен 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Изчакайте до ANC \geq 1 500 и тромбоцити \geq 75 000; приложете същата доза – без намаляване на дозата.
Степен 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Изчакайте до ANC \geq 1 500 и тромбоцити \geq 75 000; приложете същата доза – без намаляване на дозата.
Степен 4	< 500	< 25 000	Изчакайте до ANC \geq 1 500 и тромбоцити \geq 75 000; намалете дозата с 25 % или продължете с цяла доза, с приложение на растежен фактор.

При пациентите с множествен миелом, лекувани с Celdoxome pegylated liposomal в комбинация с бортезомиб, които развият ППЕ или стоматит, дозата Celdoxome pegylated liposomal трябва да бъде коригирана, както е описано по-горе, съответно в таблица 1 и 2. В Таблица 4 по-долу е представена схемата за други корекции на дозата, използвана при клиничното проучване при пациенти с множествен миелом, на които е прилагано комбинирано лечение с Celdoxome pegylated liposomal и бортезомиб. За по-подробна информация за дозировката на бортезомиб и корекцията на дозата, вижте КХП на бортезомиб.

Таблица 4. Корекция на дозата при комбинирано лечение с Celdoxome pegylated liposomal + бортезомиб – пациенти с множествен миелом

Състояние на пациента	Celdoxome pegylated liposomal	Бортезомиб
Температура \geq 38 °C и ANC < 1 000/mm ³	Преди ден 4 – не прилагайте през този цикъл; след ден 4 – намалете следващата доза с 25 %.	Намалете следващата доза с 25 %.
На който и да е ден след приложение на лекарството след ден 1 от всеки цикъл: Брой тромбоцити < 25 000/mm ³ Хемоглобин < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Преди ден 4 – не прилагайте през този цикъл; след ден 4 – намалете следващата доза с 25 % през следващите цикли, ако дозата бортезомиб е намалена заради хематологична токсичност*	Не прилагайте; ако за даден цикъл са пропуснати 2 или повече дози, в следващите цикли намалете дозата с 25 %.

Нехематологична лекарствена токсичност степен 3 или 4	Не прилагайте до възстановяване до степен < 2 и намалете дозата с 25 % при всички следващи дози.	Не прилагайте до възстановяване до степен < 2 и намалете дозата с 25 % при всички следващи дози.
Невропатна болка или периферна невропатия	Не се налага корекция на дозата.	Вижте КХП на бортезомиб.

*За по-подробна информация за дозировката на бортезомиб и корекцията на дозата, вижте КХП на бортезомиб

При пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, лекувани с Celdoxome pegylated liposomal, хематологичната токсичност може да налага намаляване на дозата, спиране или отлагане на лечението. Лечението с липозомен доксорубин трябва да бъде спряно временно при пациенти с абсолютен брой неутрофили < 1 000/mm³ и/или брой тромбоцити < 50 000/mm³. Като съпътстваща терапия може да се даде G-CSF (или GM-CSF) за преодоляване на миелосупресията, когато в следващите цикли абсолютният брой неутрофили е < 1 000/mm³.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на липозомния доксорубин, определена при малък брой пациенти с повишен общ билирубин, не се различава от фармакокинетиката при пациенти с общ билирубин в границите на нормата; все пак, до натрупване на повече опит, при пациенти с нарушена чернодробна функция дозата Celdoxome pegylated liposomal трябва да се намали въз основа на опита, събран от клиничните проучвания при рак на гърдата и яйчника, както следва: ако при започване на терапията билирубинът е между 1,2 и 3,0 mg/dl, първата доза трябва да се намали с 25 %. Ако билирубинът е > 3,0 mg/dl, първата доза трябва да се намали с 50 %. Ако пациентът понася добре първата доза, без повишаване на серумния билирубин или чернодробните ензими, дозата за 2-рия цикъл може да бъде повишена до следващото дозово ниво, т.е. ако първата доза е била намалена с 25 %, по време на 2-рия терапевтичен цикъл дозата може да се повиши до пълната доза; ако първата доза е била намалена с 50 %, по време на 2-рия терапевтичен цикъл дозата може да се повиши до 75 % от пълната доза. Ако пациентът понася добре лечението, при следващите терапевтични цикли дозата може да се повиши до пълната доза. Celdoxome pegylated liposomal може да се прилага при пациенти с чернодробни метастази с повишение на билирубина и чернодробните ензими до 4 пъти над горната граница на нормата. Преди приложението на Celdoxome pegylated liposomal чернодробната функция трябва да се оцени с помощта на стандартни лабораторни изследвания като АЛАТ/АСАТ, алкална фосфатаза и билирубин.

Бъбречно увреждане

Понеже доксорубин се метаболизира в черния дроб и се екскретира с жлъчката, не се налага корекция на дозата. Данните от популяционен фармакокинетичен анализ (при креатининов клирънс в диапазона от 30 до 156 ml/min) показват, че клирънсът на липозомния доксорубин не се влияе от бъбречната функция. Липсват фармакокинетични данни при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min.

Пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi и спленектомия

Понеже няма опит с Celdoxome pegylated liposomal при пациенти, претърпели спленектомия, при такива пациенти не се препоръчва лечение с Celdoxome pegylated liposomal.

Педиатрични популация

Опитът при деца е ограничен. Celdoxome pegylated liposomal не се препоръчва при пациенти под 18-годишна възраст.

Старческа възраст

Популационният анализ на изследваните възрастови групи (21-75 години) показва, че възрастта не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на Celdoxome pegylated liposomal.

Начин на приложение

Celdoxome pegylated liposomal трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия. За по-нататъшни указания относно приготвянето и специалните предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal не трябва да се прилага като болус инжекция или като неразредена дисперсия. Препоръчва се инфузионната система за Celdoxome pegylated liposomal да се свърже със страничния порт на система за инфузия на глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор, за да се постигне допълнително разреждане и да се сведе до минимум рискът от тромбоза и екстравазация. Инфузията може да се прилага през периферна вена. Не трябва да се използват вградени филтри. Celdoxome pegylated liposomal не трябва да се прилага мускулно или подкожно (вж.точка 6.6).

За дози < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal трябва да се разреди в 250 ml глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор.

За дози \geq 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal трябва да се разреди в 500 ml глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор.

Рак на гърдата/рак на яйчника/множествен миелом

За да се сведе до минимум рискът от реакции, свързани с инфузията, първоначалната доза трябва да се прилага със скорост на вливане не повече от 1 mg/минута. Ако не се развие реакция, свързана с инфузията, следващите инфузии на Celdoxome pegylated liposomal може да се прилагат в продължение на 60 минути.

При пациентите, при които се развие реакция, свързана с инфузията, начинът на приложение трябва да се промени както следва:

5 % от общата доза трябва да се вляят бавно през първите 15 минути. Ако поносимостта е добра и не се наблюдава реакция, през следващите 15 минути скоростта на инфузията може да се удвои. Ако поносимостта е добра, инфузията може да се приключи през следващия час, като по този начин общата продължителност на инфузията е 90 минути.

Свързан със СПИН сарком на Kaposi

Дозата Celdoxome pegylated liposomal трябва да се разрежда в 250 ml глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор и да се прилага интравенозно като 30-минутна инфузия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, фъстъци или соя, или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal не трябва да се използва за лечение на свързан със СПИН сарком на Kaposi, който може да се лекува ефикасно с локално лечение или с интерферон-алфа за системно приложение.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради разликите във фармакокинетичните профили и схемите на прилагане, Celdoxome pegylated liposomal не трябва да се използва взаимозаменяемо с други лекарствени форми на

доксорубицинов хидрохлорид.

Кардиотоксичност

Препоръчва се при всички пациенти, получаващи липозомен доксорубицин, да се осъществява чест ЕКГ контрол. Преходни ЕКГ промени, като например изглаждане на Т-вълната, депресия на S-T сегмента и доброкачествени аритмии, не се считат за задължителни показания за прекратяване на лечението с липозомен доксорубицин. Намаляването на височината на QRS-комплекса обаче се смята за по-показателно за кардиотоксичност. Ако се установи подобна промяна, трябва да се обърне най-информативното изследване за антрациклинова кардиотоксичност – ендомиокардна биопсия.

По-специфични методи за оценка и проследяване на сърдечната функция в сравнение с ЕКГ са ехокардиографското измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера или, за предпочитане, радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA). Тези изследвания може да се правят рутинно преди започване на лечението с липозомен доксорубицин, след което да се повтарят периодично по време на лечението. Оценка на левокамерната функция се смята за задължителна преди всяко допълнително приложение на липозомен доксорубицин, което надвишава кумулативна доза антрациклин 450 mg/m^2 за целия живот.

Споменатите по-горе изследвания и методи за проследяване на сърдечната функция по време на лечение с антрациклинови препарати трябва да се прилагат в следната последователност: ЕКГ мониторинг, измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера, ендомиокардна биопсия. Ако резултатите от някои от изследванията показват възможна кардиотоксичност, свързана с лечението с липозомен доксорубицин, трябва внимателно да се прецени дали ползата от продължаване на лечението надвишава риска от миокардно увреждане.

При пациенти със сърдечно заболяване, налагащо лечение, липозомен доксорубицин трябва да се прилага само тогава, когато ползата от лечението надвишава риска за пациента.

Липозомен доксорубицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена сърдечна функция.

Когато има съмнения за кардиомиопатия, т.е. когато фракцията на изтласкване на лявата камера е значително намалена в сравнение със стойностите преди започване на лечението и/или левокамерната фракция на изтласкване е значително по-ниска от прогностично значимата стойност (напр. $< 45 \%$), трябва да се обмисли ендомиокардна биопсия и внимателно да се прецени дали ползата от продължаване на лечението надвишава риска от развитие на необратимо увреждане на сърцето.

Застойна сърдечна недостатъчност в резултат на кардиомиопатия може да се развие внезапно, без предшестващи ЕКГ промени, като може да се развие няколко седмици след прекратяване на лечението.

Към пациенти, получавали други антрациклинови продукти, трябва да се подхожда с повишено внимание. При оценка на кумулативната доза доксорубицинов хидрохлорид под внимание трябва да се вземе и предшестващо или съпътстващо лечение с кардиотоксични вещества – напр. други антрациклини, антрахинони или напр. 5-флуороурацил. Кардиотоксичност може да се наблюдава и при кумулативна доза антрациклин под 450 mg/m^2 при пациенти с предшестващо облъчване на медиастинума или при такива, получаващи съпътстващо лечение с циклофосфамид.

Профилът на безопасност по отношение на сърцето при препоръчителните схеми на прилагане при рак на гърдата и рак на яйчника (50 mg/m^2) е сходен с този при доза 20 mg/m^2 за лечение на свързан със СПИН сарком на Kaposi (вж.точка 4.8).

Миелосупресия

Много от пациентите, лекувани с липозомен доксорубицин, са с предшестваща миелосупресия поради фактори като СПИН, съпътстващ или предшестващ прием на много лекарствени продукти или тумори с ангажиране на костния мозък. При основно проучване при пациенти с рак на яйчника, лекувани при доза 50 mg/m^2 , миелосупресията обикновено е била лека до умерена, обратима и не е била свързана с епизоди на неутропенична инфекция или сепсис. Освен това, при контролирано клинично проучване на липозомен доксорубицин спрямо топотекан, честотата на свързания с лечението сепсис е била значително по-ниска в групата пациенти с рак на яйчника, лекувана с липозомен доксорубицин, в сравнение с групата, лекувана с топотекан. Сходна ниска честота на миелосупресия е наблюдавана при клинично проучване при пациенти с метастатичен рак на гърдата, получаващи липозомен доксорубицин като лечение от първа линия. За разлика от опита при пациенти с рак на гърдата или рак на яйчника, миелосупресията изглежда е дозолIMITИРАЩА нежелана реакция при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi (вж.точка 4.8). Поради потенциала за миелосупресия, по време на лечението с липозомен доксорубицин периодично трябва да се изследва кръвната картина – най-малко преди всяка доза липозомен доксорубицин.

Персистиращата тежка миелосупресия може да доведе до развитие на суперинфекция или кръвоизлив.

При контролирани клинични изпитвания при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi спрямо схема, включваща блеомицин/винкристин, опортюнистичните инфекции са били по-чести при лечението с липозомен доксорубицин. Пациентите и лекарите трябва да знаят за тази по-висока честота и да взимат навременни мерки.

Вторични злокачествени хематологични заболявания

Както и при други антинеопластични средства, увреждащи ДНК, при пациенти на комбинирано лечение, включващо доксорубицин, има съобщения за вторични остри миелоидни левкемии и миелодисплазии. Поради това всеки пациент, лекуван с доксорубицин, трябва да е под хематологично наблюдение.

Вторични неоплазми на устната кухина

Много редки случаи на вторичен рак на устната кухина са съобщени при пациенти с дългосрочна (над една година) експозиция на липозомен доксорубицин или такива, които получават кумулативна доза липозомен доксорубицин над 720 mg/m^2 . Случаи на вторичен рак на устната кухина са били диагностицирани както по време на лечение с липозомен доксорубицин, така и до 6 години след последната доза. Пациентите трябва да се преглеждат редовно за наличието на разязвяване или дискомфорт в устата, които могат да бъдат показателни за вторичен рак на устната кухина.

Реакции, свързани с инфузията

Сериозни и понякога животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията, с характеристика на реакции, подобни на алергични или анафилактични, със симптоми като астматичен пристъп, зачервяване на лицето, уртикария, болка в гърдите, повишена температура, хипертония, тахикардия, пруритус, потене, задух, оток на лицето, втрисане, болка в гърба, стягане в гърдите и гърлото, и/или хипотония може да възникнат в рамките на минути от началото на инфузията Seldoxome regulated liposomal. Много рядко са наблюдавани и гърчове, свързани с инфузията. Временното спиране на инфузията обикновено води до овладяване на симптомите без нужда от допълнително лечение. Въпреки това трябва да има на разположение лекарства, необходими за лечението на тези симптоми (напр. антихистамини, кортикостероиди, адреналин и антиконвулсанти), както и оборудване за спешна помощ. При повечето пациенти лечението може да се поднови след отзвучаване на симптомите без рецидив. След първия терапевтичен цикъл рядко се развиват повторно реакции, свързани с инфузията. За да се намали рискът от

реакции, свързани с инфузията, началната доза трябва да се прилага със скорост не повече от 1 mg/min (вж.точка 4.2).

Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (ППЕ)

ППЕ се характеризира с болезненени кожни обриви с макулозно зачервяване. При пациенти, при които е настъпило това събитие, то обикновено е наблюдавано след два или три цикъла на лечение. Подобрението обикновено настъпва след 1-2 седмици, а в някои случаи може да са необходими до 4 седмици или повече за пълното отшумяване. За профилактика и лечение на ППЕ е използван пиридоксин при доза 50-150 mg дневно и кортикостероиди, но тези терапии не са оценявани в проучвания фаза III. Други стратегии за предотвратяване и лечение на ППЕ включват поддържане на ръцете и краката хладни чрез излагане на студена вода (накисване, бани или плуване), избягване на прекомерна топлина/гореща вода и като се държат открити (без стегнати чорапи, ръкавици или обувки). Изглежда че ППЕ е свързана предимно с дозовата схема и може да бъде намалена чрез удължаване на дозовия интервал с 1-2 седмици (вж.точка 4.2). Тази реакция обаче може да бъде тежка и инвалидизираща при някои пациенти и може да наложи прекратяване на лечението (вж.точка 4.8).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

Интерстициална белодробна болест (ИББ), която може да има остро начало, е наблюдавана при пациенти, получаващи пегилиран липозомален доксорубицин, включително смъртни случаи (вж. точка 4.8) Ако пациентите получат влошаване на респираторните симптоми, като диспнея, суха кашлица и повишена температура, Celdoxome regulated liposomal трябва да бъде спряна и пациентите трябва да бъдат незабавно изследвани. Ако ИББ бъде потвърдена, Celdoxome regulated liposomal трябва да бъде прекъснат и пациентът да бъде лекуван по подходящ начин.

Екстравазация

Въпреки че се съобщава много рядко за локална некроза след екстравазация, се счита че Celdoxome regulated liposomal има иритативно действие. Проучванията при животни показват, че прилагането на доксорубицинов хидрохлорид под формата на липозоми намалява потенциала за увреждане, причинено от екстравазация. Ако се появят никакви признаци или симптоми на екстравазация (напр. парене, еритем), инфузията трябва да се прекрати незабавно и да се възобнови през друга вена. Прилагането на лед върху мястото на екстравазацията за приблизително 30 минути може да помогне за облекчаване на локалната реакция. Celdoxome regulated liposomal не трябва да се прилага интрамускулно или подкожно.

Пациенти с диабет

Трябва да се има предвид, че всеки флакон Celdoxome regulated liposomal съдържа захароза, както и това, че се прилага разреден в глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор.

За честите нежелани събития, които налагат корекция на дозата или прекратяване на лечението, вижте точка 4.8.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са правени специални проучвания за лекарствените взаимодействия на липозомен доксорубицин, макар при пациенти с малигнен гинекологични заболявания да са провеждани проучвания фаза II при комбинирано лечение със стандартни химиотерапевтици. При съвместно приложение с продукти, за които са известни лекарствени взаимодействия със

стандартния доксорубицинов хидрохлорид, трябва да се подхожда с повишено внимание. Celdoxome pegylated liposomal, както и другите продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид, може да потенцира токсичните ефекти на други антинеопластични средства. По време на клинични проучвания при пациенти със солидни тумори (включително рак на гърдата и на яйчника), които са получавали съпътстващо лечение с циклофосфамид или таксани, не са забелязани нови прояви на адитивна токсичност. При пациенти със СПИН има съобщения за обостряне на циклофосфамид-индуцирания хеморагичен цистит и потенциране на хепатотоксичния ефект на 6-меркаптопурина при съпътстващо лечение със стандартен доксорубицинов хидрохлорид. При едновременно приложение с други цитотоксични средства, особено миелотоксични средства, трябва да се подхожда с повишено внимание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато те или техният партньор са на лечение с Celdoxome pegylated liposomal, както и шест месеца след прекратяване на лечението с Celdoxome pegylated liposomal (вж. точка 5.3).

Бременност

Смята се, че ако се приложи по време на бременността, доксорубицинов хидрохлорид предизвиква тежки увреждания на плода. Поради това Celdoxome pegylated liposomal не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене

Не е известно дали доксорубицинов хидрохлорид се екскретира в кърмата. Понеже множество лекарствени продукти, включително и антрациклини, се екскретират в кърмата, както и поради риска от сериозни нежелани реакции при кърмачетата, преди започване на лечението с доксорубицинов хидрохлорид майките трябва да прекратят кърменето. Специалистите съветват инфектираните с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Ефектът на доксорубицинов хидрохлорид върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Доксорубицинов хидрохлорид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това досега при клинични изпитвания рядко (< 5 %) са наблюдавани замаяност и сънливост при приложение на доксорубицинов хидрохлорид. Пациентите, при които се проявяват тези ефекти, трябва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са неутропения, гадене, левкопения, анемия и умора.

Тежките нежелани реакции (нежелани реакции степен 3/4, възникващи при $\geq 2\%$ от пациентите) са неутропения, ППЕ, левкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, стоматит, умора, диария, повръщане, гадене, пирексия, диспнея и пневмония. По-рядко съобщаваните тежки нежелани реакции включват пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, коремна болка, цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит, астения, сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, белодробен емболизъм, тромбоза, тромбоза, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция, токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 5 са обобщени нежеланите лекарствени реакции, възникнали при пациенти, получаващи Celdoxome pegylated liposomal, при 4 231 пациенти, лекувани за рак на гърдата, рак на яйчниците, множествен миелом и свързан със СПИН сарком на Kaposi. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са включени, както е посочено с ⁶. По своята честота нежеланите реакции се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота, където е уместно, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с Celdoxome pegylated liposomal

Системо-органен клас	Честота на всички степени	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Сепсис
		Пневмония
		Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит
		Инфекция, причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>
		Кандидоза
		Херпес зостер
		Инфекция на пикочните пътища
		Инфекция
		Инфекция на горните дихателни пътища
		Орална кандидоза
		Фоликулит
		Фарингит
	Назофарингит	
	Нечести	Херпес симплекс
Гъбична инфекция		
Редки	Опортюнистична инфекция (включително <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	
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл.	С неизвестна честота	Остра миелоидна левкемия ^b
		Миелодиспластичен синдром ^b
		Орална неоплазма ^b

кисти и полипи)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкопения
		Неутропения
		Лимфопения
		Анемия (включително хипохромна)
	Чести	Тромбоцитопения
		Фебрилна неутропения
	Нечести	Панцитопения
Тромбоцитоза		
Редки	Костномозъчна недостатъчност	
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
		Анафилактична реакция
	Редки	Анафилактоидна реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
		Чести
	Нечести	Дехидратация
		Хипокалиемия
		Хипонатриемия
		Хипокалциемия
		Хиперкалиемия
Хипомагнезиемия		
Психични нарушения	Чести	Състояние на обърканост
		Тревожност
		Депресия
		Безсъние
Нарушения на нервната система	Чести	Периферна невропатия
		Периферна сензорна невропатия
		Невралгия
		Парестезии
		Хипоестезия
		Дисгеузия
		Главоболие
		Летаргия
		Замайване
	Нечести	Полиневропатия
		Конвулсия
		Синкоп
		Дизестезия
		Сомнолентност
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит
	Нечести	Замъглено зрение
		Засилено слъзоотделяне
	Редки	Ретинит
Сърдечни нарушения ^a	Чести	Тахикардия
		Нечести
		Сърдечен арест
		Сърдечна недостатъчност
		Застойна сърдечна недостатъчност
		Кардиомиопатия
		Кардиотоксичност
	Редки	Камерна аритмия
		Десен бедрен блок
		Нарушение на проводимостта
		Атриовентрикуларен блок
Цианоза		

Съдови нарушения	Чести	Хипертония
		Хипотония
		Зачервяване
	Нечести	Белодробна емболия
		Некроза на мястото на инфузията (включително некроза на меките тъкани и некроза на кожата)
		Флебит
		Ортостатична хипотония
	Редки	Тромбофлебит
		Венозна тромбоза
Вазодилатация		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
		Диспнея при усилие
		Епистаксис
		Кашлица
	Нечести	Астма
		Дискомфорт в гръдния кош
Редки	Стягане в гърлото	
С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест	
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Стоматит
		Гадене
		Повръщане
		Диария
		Запек
	Чести	Гастрит
		Афтозен стоматит
		Язви в устата
		Диспепсия
		Дисфагия
		Езофагит
		Коремна болка
		Болка в горната част на корема
		Орална болка
		Сухота в устата
	Нечести	Флатуленция
		Гингивит
	Редки	Глосит
		Разязвяване на устните
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия ^a
		Обрив (включително еритематозен, макулопапулозен и папулозен)
		Алоpecia
	Чести	Кожна ексфолиация
		Мехури
		Сухота на кожата
		Еритем
		Сърбеж
		Хиперхидроза
		Хиперпигментация на кожата
	Нечести	Дерматит
		Ексфолиативен дерматит
		Акне
		Кожна язва

		Алергичен дерматит
		Уртикария
		Промяна на цвета на кожата
		Петехии
		Нарушена пигментация
	Нарушение на ноктите	
	Редки	Токсична епидермална некролиза
		Еритема мултиформе
		Булозен дерматит
		Лихеноидна кератоза
С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson ⁶	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка (включително мускулно-скелетна гръдна болка, болка в гърба, болка в крайниците)
	Чести	Мускулни спазми
		Миалгия
		Артралгия
Болка в костите		
Нечести	Мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Болка в гърдата
	Редки	Вагинална инфекция
		Еритем на скротума
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия
		Умора
	Чести	Реакция, свързана с инфузията
		Болка
		Болка в гърдите
		Грипоподобно заболяване
		Студени тръпки
		Възпаление на лигавиците
		Астения
		Неразположение
		Оток
		Периферен оток
	Нечести	Екстравазация на мястото на приложение
		Реакция на мястото на инжектиране
Оток на лицето		
Хипертермия		
Редки	Нарушение на лигавиците	
Изследвания	Чести	Намалено тегло
	Нечести	Намалена фракция на изтласкване
	Редки	Отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишен билирубин в кръвта, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза)
Повишен креатинин в кръвта		

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Синдром на радиационна памет ^a
---	---------	---

^aВижте „Описание на избрани нежелани реакции“

^bНежелана реакция от постмаркетинговия опит

Описание на избрани нежелани реакции

Палмарно-плантарна еритродизестезия

Най-честата нежелана реакция, съобщавана при клинични проучвания при рак на гърдата/яйчниците, е палмарно-плантарна еритродизестезия (ППЕ). Съобщената обща честота на ППЕ при клиничните проучвания е 41,3 % и 51,1 % съответно при рак на яйчниците и при рак на гърдата. Тези реакции са предимно леки, като тежки (степен 3) случаи са съобщени при 16,3 % и 19,6 % от пациентите. Съобщената честота на животозастрашаващи (степен 4) случаи е < 1 %. ППЕ рядко води до окончателно прекратяване на лечението (1,9 % и 10,8 %). ППЕ се съобщава при 16 % от пациентите с множествен миелом, лекувани с комбинирана терапия с Celdoxome pegylated liposomal плюс бортезомиб. ППЕ степен 3 се съобщава при 5 % от пациентите. Не са съобщени случаи на ППЕ степен 4. Процентът на ППЕ е значително по-нисък в популацията със свързан със СПИН сарком на Kaposi (ППЕ всички степени 1,3 %, степен 3 - 0,4 %, липсва ППЕ степен 4). Вижте точка 4.4.

Опортюнистични инфекции

Нежеланите реакции от страна на дихателната система са чести в клиничните изпитвания на липозомен доксорубин и може да бъдат свързани с опортюнистични инфекции (ОИ) в популацията със СПИН. При пациенти със сарком на Kaposi след приложение на липозомен доксорубин се наблюдават опортюнистични инфекции, като се наблюдават често при пациенти с HIV-индуцирана имунна недостатъчност. Най-често наблюдаваните ОИ в клиничните изпитвания са кандидоза, цитомегаловирусна инфекция, херпес симплекс, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, и инфекция с *Mycobacterium avium complex*.

Кардиотоксичност

При лечение с доксорубин и достигане на кумулативна доза за целия живот > 450 mg/m² е повишена честотата на застойната сърдечна недостатъчност, а при пациенти с рискови фактори от страна на сърдечносъдовата система – и при по-ниска кумулативна доза. Ендомиокардните биопсии на 9 от 10 пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, получили кумулативна доза липозомен доксорубин над 460 mg/m², не показват данни за антрациклин-индуцирана кардиомиопатия. Препоръчителната доза Celdoxome pegylated liposomal за пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi е 20 mg/m² веднъж на две до три седмици. За да се достигне кумулативната доза, при която опасенията от кардиотоксичност биха станали основателни при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi (> 400 mg/m²), са необходими над 20 курса Celdoxome pegylated liposomal в рамките на 40 до 60 седмици.

В допълнение ендомиокардни биопсии са направени при 8 пациенти със солидни тумори с кумулативни антрациклинови дози 509 mg/m² до 1 680 mg/m². При тях скорът за кардиотоксичност по Billingham е бил от 0 до 1,5. Подобен скор е равнозначен на липсваща до лека кардиотоксичност.

В основното проучване фаза III спрямо доксорубин 58 от 509-те (11,4 %) рандомизирани пациенти (10 лекувани с липозомен доксорубин при доза 50 mg/m² веднъж на 4 седмици спрямо 48 лекувани с доксорубин при доза 60 mg/m² веднъж на 3 седмици) са покривали

дефинираните в протокола критерии за кардиотоксичност по време на лечението и/или периода на проследяване. Кардиотоксичността е била дефинирана като понижаване с 20 или повече пункта на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) в сравнение с изходната стойност, при положение че ФИЛК в покой остава в границите на нормата, или понижаване с 10 или повече пункта при стойности на ФИЛК извън границите на нормата (под долната граница на нормата). Нито един от 10-те пациенти, лекувани с липозомен доксорубицин, покриващи критериите за кардиотоксичност според ФИЛК, не е развил признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. За разлика от тях, 10 от 48-те пациенти, лекувани с доксорубицин и покриващи критериите за кардиотоксичност според ФИЛК, са развили симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

При пациенти със солидни тумори, включително и подгрупа от пациенти с рак на гърдата и рак на яйчника, лекувани с липозомен доксорубицин при доза 50 mg/m²/цикъл и кумулативна антрациклинова доза през целия живот до 1 532 mg/m², честотата на клинично значимите нарушения на сърдечната функция е била ниска. От 418-те пациенти, лекувани с липозомен доксорубицин при доза 50 mg/m²/цикъл, при които на изходно ниво е определена фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) и е направено поне едно контролно измерване чрез MUGA, 88 са имали кумулативна антрациклинова доза > 400 mg/m² - ниво на експозиция, свързано с повишен риск от сърдечносъдова токсичност при лечение със стандартен доксорубицин. Само при 13 от тези 88 пациенти (15 %) е имало поне една клинично значима промяна във ФИЛК, дефинирана като стойност на ФИЛК под 45 % или понижаване с поне 20 пункта в сравнение с изходната стойност. Освен това само при 1 пациент (кумулятивна антрациклинова доза 944 mg/m²) се е наложило прекратяване на лечението поради клинични симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Синдром на радиационна памет

При лечение с липозомен доксорубицин нечесто се наблюдават рецидиви на кожна реакция, развила се при предшестваща лъчетерапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Острото предозиране на доксорубицинов хидрохлорид утежнява проявите на мукозит, левкопения и тромбоцитопения. Лечението на острото предозиране при пациент с тежка миелосупресия се състои в хоспитализация, антибиотично лечение, трансфузии на тромбоцитна и гранулоцитна маса и симптоматично лечение на мукозита.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитотоксични антибиотици и сродни вещества, антрациклини и сродни вещества, АТС код: L01DB01.

Механизъм на действие

Активното вещество на Celdoxome pegylated liposomal е доксорубицинов хидрохлорид, цитотоксичен антрациклинов антибиотик, който се получава от *Streptomyces peucetius* var.

caesius. Точният механизъм на противотуморното действие на доксорубин не е известен. Смята се, че основната част от цитотоксичните му ефекти се дължи на инхибиране на синтеза на ДНК, РНК и протеини. Това вероятно е резултат от вмъкването на антрациклина между съседните двойки бази в двойната спирала на ДНК, като по този начин се блокира разплитането на двойната спирала при репликация.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е рандомизирано проучване фаза III на липозомен доксорубин спрямо доксорубин при 509 пациенти с метастатичен рак на гърдата. Дефинираната в протокола цел на проучването - да се докаже, че ефикасността на липозомен доксорубин не е по-малка от тази на доксорубин, е постигната. Коефициентът на риск (HR) за преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) е 1,00 (95 % CI за HR = 0,82-1,22). При коригиране спрямо прогностичните променливи HR за PFS при лечението съответства на PFS при общата популация подходящи за лечение пациенти.

Първичният анализ за кардиотоксичност показва, че рискът от развитие на нежелано събитие от страна на сърцето като функция от кумулативната антрациклинова доза е значително по-нисък при липозомен доксорубин в сравнение с доксорубин (HR = 3,16; $p < 0,001$). При кумулативна доза над 450 mg/m² в групата, лекувана с липозомен доксорубин, не е имало нежелани събития от страна на сърцето.

Проведено е проучване фаза III, сравняващо липозомен доксорубин спрямо топотекан при 474 пациенти с епителен рак на яйчника след неуспех на химиотерапия от първа линия на основата на платина. По отношение на общата преживяемост (overall survival, OS) при липозомния доксорубин има полза в сравнение с топотекан, което се вижда от коефициента на риск (HR) – 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Преживяемостта на 1-вата, 2-рата и 3-тата година е съответно 56,3 %, 34,7 % и 20,2 % при лечение с липозомен доксорубин в сравнение с 54,0 %, 23,6 % и 13,2 % при лечение с топотекан.

При подгрупата пациенти с чувствително на платина заболяване разликата е по-голема: HR 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Честотата на преживяемост на 1-вата, 2-рата и 3-тата година е съответно 74,1 %, 51,2 % и 28,4 % при лечение с липозомен доксорубин в сравнение с 66,2 %, 31,0 % и 17,5 % при лечение с топотекан.

Резултатите от лечението са сходни при подгрупата пациенти с рефрактерно на платина заболяване: HR 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Преживяемостта на 1-вата, 2-рата и 3-тата година е съответно 41,5 %, 21,1 % и 13,8 % при лечение с липозомен доксорубин в сравнение с 43,2 %, 17,2 % и 9,5 % при лечение с топотекан.

При 646 пациенти е проведено рандомизирано, с паралелни групи, открито, многоцентрово проучване фаза III за сравнение на безопасността и ефикасността на комбинираната терапия с липозомен доксорубин плюс бортезомиб и монотерапията с бортезомиб при пациенти с множествен миелом, получили поне 1 предходна терапия и при които заболяването не е прогресирало, докато са получавали лечение на основата на антрациклини. По отношение на първичната крайна точка – времето до прогресия (time to progression, TTP), при пациентите на комбинирано лечение с липозомен доксорубин плюс бортезомиб е имало значимо подобрение в сравнение с пациентите, получаващи монотерапия с бортезомиб, както е показано от намаляването на риска (risk reduction, RR) с 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, въз основа на TTP при 407 случая. Медианата на TTP е била 6,9 месеца при пациентите на монотерапия с бортезомиб, в сравнение с 8,9 месеца при пациентите на комбинирано лечение с липозомен доксорубин плюс бортезомиб. Определен по протокол междинен анализ (въз основа на TTP при 249 случая) е довел до ранно прекратяване на проучването за ефикасност. Този междинен анализ показва намаляване на риска по отношение на TTP с 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Медианата на TTP при пациентите на монотерапия с бортезомиб е била 6,5 месеца в сравнение с 9,3 месеца при пациентите на комбинирано лечение с липозомен доксорубин плюс бортезомиб. Тези резултати, макар и не достатъчни, са в основата на определения по протокол окончателен анализ. Крайният анализ за обща преживяемост (OS), проведен след проследяване

с медиана 8,6 години, не показва значима разлика в OS между двете групи на лечение. Медианата на OS е 30,8 месеца (95 % CI: 25,2–36,5 месеца) при пациентите на монотерапия с бортезомиб и 33,0 месеца (95 % CI: 28,9–37,1 месеца) при пациентите на комбинирана терапия с липозомен доксорубицин плюс бортезомиб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Celdoxome pegylated liposomal представлява доксорубицинов хидрохлорид под формата на пегилирани липозоми с дълъг период на циркуляция. Пегилираните липозоми имат свързани към повърхността им сегменти от молекулите на хидрофилния полимер метоксиполиетиленгликол (MPEG). Тези линейни групи на MPEG изпъкват от повърхността на липозомата и създават защитно покритие, което намалява взаимодействието между двуслойната липидна мембрана и съставките на плазмата. Това води до удължаване на периода на циркуляция на липозомите на Celdoxome pegylated liposomal в кръвта. Пегилираните липозоми са достатъчно малки (среден диаметър приблизително 100 nm), за да минат интактни (да екстравазират) през стените на дефектните съдове, кръвоснабдяващи туморите. Данни за излизането на пегилираните липозоми от кръвоносните съдове, навлизането и кумулирането им в туморите, са наблюдавани при мишки с C-26 карциноми на дебелото черво и при трансгенни мишки с подобни на сарком на Каросі тумори. Освен това пегилираните липозоми имат липиден матрикс с нисък пермеабилитет и вътрешна водна буферна система, които задържат доксорубициновия хидрохлорид капсулиран, докато липозомите циркулират в кръвта.

Плазмената фармакокинетика на липозомен доксорубицинов хидрохлорид при хора се различава значително от описаната в литературата фармакокинетика на стандартните форми доксорубицинов хидрохлорид. При по-ниски дози (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2) липозомният доксорубицинов хидрохлорид показва линейна фармакокинетика. В дозовия интервал 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 липозомният доксорубицинов хидрохлорид показва нелинейна фармакокинетика. Стандартният доксорубицинов хидрохлорид показва висока степен на тъканно разпределение (обем на разпределение: 700 до 100 l/m^2) и бърз елиминационен клирънс (24 до 73 l/h/m^2). Обратно, фармакокинетичният профил на липозомен доксорубицинов хидрохлорид показва, че той се задържа във вътресъдовото пространство и че клирънсът на доксорубицина от кръвта зависи от липозомния носител. Доксорубицинът става наличен след екстравазацията на липозомите и навлизането им в тъканния компартимент.

При еквивалентни дози плазмената концентрация и AUC на липозомен доксорубицинов хидрохлорид, които отразяват предимно пегилирания липозомен доксорубицинов хидрохлорид (съдържащ 90 % до 95 % от измереното количество доксорубицин), са значително по-високи от тези, които се постигат със стандартни форми доксорубицинов хидрохлорид.

Celdoxome pegylated liposomal не трябва да се използва взаимозаменяемо с други форми на доксорубицинов хидрохлорид.

Популационна фармакокинетика

Фармакокинетиката на липозомен доксорубицин е оценена при 120 пациенти, участвали в 10 различни клинични проучвания, чрез популационния фармакокинетичен подход. Фармакокинетиката на липозомен доксорубицин в дозовия интервал 10 mg/m^2 до 60 mg/m^2 най-добре се описва с двукомпартиментния нелинеен модел от нулев порядък и елиминирани по Michaelis-Menten. Средният присъщ клирънс на липозомен доксорубицин е $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (диапазон $0,008$ – $0,152 \text{ l/h/m}^2$), а средният централен обем на разпределение – $1,93 \text{ l/m}^2$ (диапазон $0,96$ – $3,85 \text{ l/m}^2$) доближава плазмения обем. Привидният полуживот варира от 24 до 231 часа, със средна стойност 73,9 часа.

Пациенти с рак на гърдата

Фармакокинетиката на липозомен доксорубицин, определена при 18 пациенти с рак на гърдата, е сходна с фармакокинетиката, определена при по-голямата популация от 120 пациенти с

различни тумори. Средният присъщ клирънс е 0,016 l/h/m² (диапазон 0,008-0,027 l/h/m²), средният централен обем на разпределение – 1,46 l/m² (диапазон 1,10-1,64 l/m²). Средният привиден полуживот е 71,5 часа (диапазон 45,2-98,5 часа).

Пациенти с рак на яйчника

Фармакокинетиката на липозомен доксорубин, определена при 11 пациенти с рак на яйчника, е сходна с фармакокинетиката, определена при по-голямата популация от 120 пациенти с различни тумори. Средният присъщ клирънс е 0,021 l/h/m² (диапазон 0,009-0,041 l/h/m²), средният централен обем на разпределение – 1,95 l/m² (диапазон 1,67-2,40 l/m²). Средният привиден полуживот е 75,0 часа (диапазон 36,1-125 часа).

Пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi

Плазмената фармакокинетика на липозомен доксорубин е оценена при 23 пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, получили единична доза 20 mg/m² като 30-минутна инфузия. Фармакокинетичните параметри на липозомен доксорубин (отразяващи главно пегилирания липозомен доксорубинов хидрохлорид и малкото количество некапсулиран доксорубинов хидрохлорид), наблюдавани след прилагане на доза 20 mg/m², са представени на Таблица 6.

Таблица 6. Фармакокинетични параметри при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, лекувани с липозомен доксорубин

Параметър	Средно + стандартна грешка 20 mg/m ² (n=23)
Максимална плазмена концентрация* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Плазмен клирънс (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Обем на разпределение (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ полуживот (часове)	5,2 ± 1,4
λ ₂ полуживот (часове)	55,0 ± 4,8

*Измерена в края на 30-минутна инфузия

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания при многократно прилагане на лекарството при животни, профилът на токсичност на липозомен доксорубин изглежда много сходен с установения при хора, получаващи дългосрочно лечение чрез инфузия на стандартен доксорубинов хидрохлорид. Понеже при липозомен доксорубин доксорубиновият хидрохлорид е капсулиран в пегилирани липозоми, тези нежелани реакции се проявяват с различна сила, както следва.

Кардиотоксичност

Проучванията при зайци показват, че кардиотоксичността на липозомен доксорубин е пониска от тази на конвенционалните продукти, съдържащи доксорубинов хидрохлорид.

Кожна токсичност

При проучвания, направени след многократно приложение на липозомен доксорубин при плъхове и кучета, при дози, съответстващи на клиничните, се наблюдават тежки кожни възпалителни реакции и образуване на язви. При проучването при кучета честотата и тежестта на тези лезии е била намалена чрез намаляване на дозата или удължаване на интервала между отделните дози. Сходни кожни лезии, описани като палмарно-плантарна еритродизестезия, са наблюдавани и при пациенти след дългосрочно приложение на интравенозни инфузии. (вж. точка 4.8).

Анафилактични реакции

По време на проучвания за токсичност при многократно прилагане при кучета е наблюдавана остра реакция, характеризираща се с хипотония, побледняване на лигавиците, саливация, повръщане и периоди на хиперактивност, последвани от понижена активност и летаргия, след приложение на пегилирани липозоми (плацебо). Подобна, но не така тежка реакция е наблюдавана и при кучета, получили липозомен доксорубицин и стандартен доксорубицин.

След премедикация с антихистамини хипотоничната реакция е била по-лека. Реакцията не е била животозастрашаваща и кучетата са се възстановявали бързо след прекратяване на третирането.

Локална токсичност

Проучванията за толерантност при подкожно приложение показват, че в сравнение със стандартния доксорубицин липозомният доксорубицин причинява малко по-леко локално дразнене и тъканно увреждане след възможна екстравазация.

Мутагенност и канцерогенен потенциал

Макар да не са провеждани проучвания с липозомен доксорубицин, доксорубицинов хидрохлорид, фармакологично активната съставка на Celldoxome pegylated liposomal, е мутагенен и канцерогенен. Пегилираните липозоми (плацебо) не са нито мутагенни, нито генотоксични.

Репродуктивна токсичност

Липозомният доксорубицин, след единична доза 36 mg/kg, причинява лека до умерена атрофия на яйчниците и тестисите при мишки. При плъхове след многократно прилагане на доза $\geq 0,25$ mg/kg/ден се наблюдават намалено тегло на тестисите и хипоспермия, а след многократно прилагане на доза 1 mg/kg/ден при кучета се наблюдават дифузна дегенерация на семинаферните каналчета и значително потискане на сперматогенезата (вж. точка 4.6).

Нефротоксичност

При проучване при маймуни е установено, че единична интравенозна доза липозомен доксорубицин, надвишаваща два и повече пъти клиничната доза, е нефротоксична. При плъхове и зайци нефротоксичност е наблюдавана дори при по-ниски единични дози доксорубицинов хидрохлорид. Понеже при оценка на постмаркетинговата база данни за безопасност на липозомен доксорубицин при пациенти не са установени значими нефротоксични ефекти, тези находки при маймуни е възможно да нямат отношение към оценката на риска при пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

N-(карбонил-метоксиполиетиленгликол 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоетаноламин натриева сол (MPEG-DSPE)

Фосфатидилхолин, хидрогениран (соеви зърна) (HSPC)

Холест-5-ен-3 β -ол

Амониев сулфат

Захароза

Хистидин

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност в продължение на 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - до 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със запушалка от бромобутилова гума и алуминиева обкатка с полипропиленово отчупващо се капаче, съдържащ обем 10 ml (20 mg) или 25 ml (50 mg).

Опаковка

1 флакон
10 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте продукта, ако има признаци на преципитация или наличие на частици.

С Celdoxome regulated liposomal дисперсия трябва да се работи с повишено внимание. Носенето на ръкавици е задължително. При контакт с кожата или лигавиците трябва да се отмие веднага старателно с вода и сапун. Работата със и изхвърлянето на Celdoxome regulated liposomal трябва да става, както при други противотуморни лекарствени продукти, в съответствие с местните изисквания.

Дозата Celdoxome regulated liposomal, която трябва да се приложи, трябва да се определи (въз основа на препоръчителната доза и телесната площ на пациента). Подходящият обем Celdoxome regulated liposomal трябва да се изтегли със стерилна спринцовка. Трябва стриктно да се спазва асептична техника, понеже в Celdoxome regulated liposomal няма консервант или бактериостатично средство. Преди приложението подходящата доза Celdoxome regulated liposomal трябва да се разрежи в глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор. При дози < 90 mg

Celdoxome pegylated liposomal трябва се разрежда в 250 ml, а при дози ≥ 90 mg Celdoxome pegylated liposomal трябва да се разрежда в 500 ml. Продължителността на инфузията може да бъде 60 или 90 минути, както е описано подробно в точка 4.2.

Използването на друг разредител, освен глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор, или наличието на бактериостатично средство, например бензилов алкохол, може да предизвика преципитация на Celdoxome pegylated liposomal.

Препоръчва се инфузионната система за Celdoxome pegylated liposomal да се свърже със страничния порт на система за инфузия на глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор. Инфузията може да се прилага през периферна вена. Не трябва да се използват вградени филтри.

Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Straße 7
61352 Bad Homburg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 Септември 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия
доксорубицинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки милилитър концентрат за инфузионна дисперсия съдържа 2 mg пегилиран липозомен
доксорубицинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа N-(карбонил-метоксиполиетиленгликол 2000)-1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3
фосфоетаноламин натриева сол, хидрогениран фосфатидилхолин (соев), холест-5-ен-3 β -ол,
амониев сулфат, захароза, хистидин, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев
хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионна дисперсия

20 mg/10 ml

1 флакон

10 флакона

50 mg/25 ml

1 флакон

10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА)НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов
хидрохлорид.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Цитотоксичен

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Straße 7
61352 Bad Homburg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
СТЪКЛЕН ФЛАКОН (25 ml)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Celadoxome pegylated liposomal 2 mg/ml стерилен концентрат

доксорубицинов хидрохлорид

i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/25 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

СТЪКЛЕН ФЛАКОН (10 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Celadoxome pegylated liposomal 2 mg/ml стерилен концентрат

доксорубицинов хидрохлорид

i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия доксорубицинов хидрохлорид (doxorubicin hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Celdoxome pegylated liposomal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Celdoxome pegylated liposomal
3. Как да използвате Celdoxome pegylated liposomal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Celdoxome pegylated liposomal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Celdoxome pegylated liposomal и за какво се използва

Celdoxome pegylated liposomal е противотуморно средство.

Celdoxome pegylated liposomal се използва за лечение на рак на гърдата при пациенти с риск от възникване на проблеми със сърцето. Celdoxome pegylated liposomal се използва също и за лечение на рак на яйчника. Той убива туморните клетки, намалява размера на тумора, забавя растежа му и удължава живота Ви.

Celdoxome pegylated liposomal се използва също в комбинация с друго лекарство – бортезомиб, за лечение на множествен миелом, злокачествено заболяване на кръвта, при пациенти, минали поне 1 терапевтичен курс.

Celdoxome pegylated liposomal се използва и за подобряване на състоянието Ви, ако Ви е сте болен от сарком на Каросі. Той води до спадане, избледняване и дори намаляване на обема на тумора. Други симптоми на саркома на Каросі, като например оток около тумора, могат също да се подобрят или да изчезнат.

Celdoxome pegylated liposomal съдържа лекарство, което взаимодейства с клетките по такъв начин, че избирателно убива раковите клетки. Съдържащият се в Celdoxome pegylated liposomal доксорубицинов хидрохлорид е включен в миниатюрни сфери, наречени „пегилирани липозоми“, които спомагат за доставянето на лекарственото вещество от кръвта в раковата тъкан, а не в здравите тъкани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Celdoxome pegylated liposomal

Не използвайте Celdoxome pegylated liposomal

- ако сте алергични към доксорубицинов хидрохлорид, фъстъци или соя, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Celdoxome pegylated liposomal:

- ако приемате лекарства за лечение на сърдечни или чернодробни заболявания
- ако имате диабет, защото в Celdoxome pegylated liposomal се съдържа захар, което може да наложи коригиране на лечението на диабета Ви
- ако имате сарком на Кароси и слезката Ви е отстранена
- ако забележите разранявания, промяна в цвета или дискомфорт в устата си.

Случаи на интерстициална белодробна болест са наблюдавани при пациенти, получаващи пегилиран липозомален доксорубицин, включително смъртни случаи. Симптомите на интерстициална белодробна болест са кашлица и недостиг на въздух, понякога с повишена температура, които не са причинени от физическа активност. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако изпитате симптоми, които може да са признаци на интерстициална белодробна болест.

Деца и юноши

Celdoxome pegylated liposomal не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като не е известно как ще се повлияят от лекарството.

Други лекарства и Celdoxome pegylated liposomal

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт

- ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства
- за всякакви противотуморни лекарства, които приемате или някога сте приемали, защото при прием на лекарства, които водят до намаляване на броя на белите кръвни клетки, трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като това може да доведе до още по-голямо понижаване на броя на белите Ви кръвни клетки. Ако не сте сигурни какви лекарства сте приемали или какви заболявания сте имали, обсъдете тези проблеми с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Понеже доксорубициновият хидрохлорид, активната съставка на Celdoxome pegylated liposomal, може да предизвика вродени дефекти, ако смятате, че сте бременна, е важно да съобщите това на лекаря си. Избягвайте забременяване, докато Вие или Вашият партньор приемате Celdoxome pegylated liposomal, както и в продължение на шест месеца след края на лечението с Celdoxome pegylated liposomal.

Понеже доксорубициновият хидрохлорид може да е вреден за здравето на кърмачето, жените трябва да спрат кърменето, преди да се подложат на лечение с Celdoxome pegylated liposomal. Здравните експерти препоръчват жени, инфектирани с ХИВ при никакви обстоятелства да не кърмят децата си, за да се избегне предаване на ХИВ.

Шофиране и работа с машини

Ако в резултат на лечението с Celdoxome pegylated liposomal чувствате отпадналост или сънливост, избягвайте да шофирате и да работите с машини.

Celdoxome pegylated liposomal съдържа соево масло и натрий

Celdoxome pegylated liposomal съдържа соево масло. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте това лекарство. Вижте „Не използвайте Celdoxome pegylated liposomal“.

Celdoxome pegylated liposomal съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal е с уникален състав. Той не трябва да се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид.

Какво количество Celdoxome pegylated liposomal се прилага

Ако Ви лекуват за рак на гърдата или рак на яйчника, Celdoxome pegylated liposomal ще бъде приложен в доза 50 mg на квадратен метър от Вашата телесна повърхност (определена въз основа на височината и теглото Ви). Дозата се повтаря веднъж на всеки 4 седмици дотогава, докато болестта Ви не показва белези на прогресия или докато Виe понасяте лечението.

Ако Ви лекуват за множествен миелом и вече сте минали поне 1 терапевтичен курс, Celdoxome pegylated liposomal ще Ви бъде прилаган в доза 30 mg на квадратен метър от телесната Ви повърхност (изчислена въз основа на височината и теглото Ви) като 1-часова интравенозна инфузия на ден 4 от 3-седмичната схема на приложение на бортезомиб, непосредствено след инфузията на бортезомиб. Дозата се повтаря дотогава, докато се повлиявате задоволително от лечението и го понасяте.

Ако Ви лекуват за сарком на Kaposi, Celdoxome pegylated liposomal ще Ви бъде прилаган в доза 20 mg на квадратен метър от Вашата телесна повърхност (определена въз основа на височината и теглото Ви). Дозата се повтаря веднъж на всеки 2 до 3 седмици в продължение на 2-3 месеца, след което – толкова често, колкото е необходимо, за да се поддържа подобрението на състоянието Ви.

Как се прилага Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal ще Ви бъде приложен от Вашия лекар капково (инфузия) във вената. В зависимост от дозата и показанията за лечение, вливането може да продължи от 30 минути до повече от час (например 90 минути).

Ако сте използвали повече от необходимата доза Celdoxome pegylated liposomal

Острото предозиране води до влошаване на нежеланите реакции като язви в устата или намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите. Лечението включва приложение на антибиотици, вливане на тромбоцитна маса, приложение на фактори, които стимулират образуването на бели кръвни клетки, както и симптоматично лечение на язвите в устата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По време на вливането

По време на вливането на Celdoxome pegylated liposomal е възможно да възникнат следните реакции:

- тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане или дишане; сърбящ обрив (уртикария)
- възпаление и стесняване на дихателните пътища в белите дробове, предизвикващо кашлица, хрипове и недостиг на въздух (астма)
- зачервяване, изпотяване, студени тръпки или повишена температура
- болки или дискомфорт в гърдния кош
- болка в гърба
- високо или ниско кръвно налягане
- ускорена сърдечна дейност
- припадъци (гърчове)

Може да настъпи изтичане на инжекционната течност от вените в подкожните тъкани. Ако по време на вливане на Celdoxome pegylated liposomal усещате парене или болка, незабавно съобщете на лекаря си.

Сериозни нежелани реакции

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- повишена температура, усещане за умора или наличие на признаци на посиняване или кървене (много чести)
 - зачервяване, подуване, белене или болезненост на кожата, главно на дланите или ходилата (синдром „ръка-крак“).
- Тези реакции се наблюдават много често и понякога са тежки. При тежки случаи те може да попречат на някои ежедневни дейности, като може да продължат 4 седмици или по-дълго, преди да отзвучат напълно. Лекарят може да отложи началото и/или да намали дозата на следващия цикъл на лечение (вижте „Стратегии за профилактика и лечение на синдрома „ръка-крак“ по-долу)
- афти в устата, тежка диария или повръщане или гадене (много чести)
 - инфекции (чести), включително белодробни инфекции (пневмония) или инфекции, които може да засегнат зрението Ви
 - недостиг на въздух (чести)
 - силна болка в стомаха (чести)
 - силно изразена слабост (чести)
 - тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане или дишане; сърбящ обрив (уртикария) (нечести)
 - сърдечен арест (сърцето спира да бие); сърдечна недостатъчност, при която сърцето не изпомпва достатъчно кръв до останалата част на тялото, което предизвиква недостиг на въздух и може да доведе до подуване на краката (нечести)
 - кръвен съсирек, който се придвижва до белите дробове, предизвикват болка в гърдите и недостиг на въздух (нечести)
 - подуване, топлина или болезненост в меките тъкани на краката, понякога придружено с болка, която се влошава при ставане или при ходене (редки)
 - тежък или животозастрашаващ обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) или засягащ по-голямата част на тялото (токсична епидермална некролиза) (редки)

Други нежелани реакции

Между вливанията може да получите следното:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижаване на броя на белите кръвни клетки, което може да повиши риска от развитие на инфекции. В редки случаи niskият брой бели кръвни клетки може да доведе до тежка инфекция; анемия (понижаване на броя на червените кръвни клетки), която може да предизвика отпадналост, и понижен брой на тромбоцитите в кръвта, което може да повиши риска от кръвоизливи. Поради тези възможни промени в кръвните клетки трябва да правите редовни изследвания на кръвта.
- намален апетит
- запек
- кожни обриви, включително зачервяване на кожата, алергичен кожен обрив, червен или надигнат обрив на кожата
- косопад
- болка, включително в мускулите на тялото и на гърдния кош, в ставите, ръцете или краката
- усещане за силна умора

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции, включително тежка инфекция, засягаща цялото тяло (сепсис), белодробни инфекции, инфекции с вируса на херпес зостер, вид бактериална инфекция (инфекция, причинена от *Mycobacterium avium complex*), инфекция на пикочните пътища, гъбични инфекции (включително млечница и млечница в устата), инфекция на корените на косата, инфекция или дразнене на гърлото, инфекция на носа, синусите или гърлото (простуда)
- нисък брой на един вид бели кръвни клетки (неутрофили), с повишена температура
- голяма загуба на тегло и загуба на мускулна маса, липса на достатъчно количество вода в организма (дехидратация), ниски нива на калий, натрий или калций в кръвта
- усещане за обърканост, тревожност, депресия, трудно заспиване
- увреждане на нервите, което може да предизвика мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усет за болка, болка по хода на нерв, необичайно усещане по кожата (като напр. изтръпване или мравучкане), намалена чувствителност или сетивност, особено на кожата
- промяна на вкуса, главоболие, усещане за силна сънливост с липса на енергия, усещане за замайване
- възпаление на очите (конюнктивит)
- ускорена сърдечна дейност
- високо или ниско кръвно налягане, зачервяване
- недостиг на въздух, който може да се предизвика от физическа активност, кръвене от носа, кашлица
- възпаление на стомашната лигавица или хранопровода, язви (афти) в устата, лошо храносмилане, затруднено преглъщане, болка в устата, сухота в устата
- проблеми на кожата, включително лющеще се или суха кожа, зачервяване на кожата, мехури или язви по кожата, сърбеж, тъмни петна по кожата
- прекомерно потене
- мускулни спазми или болки
- болка, включително в мускулите, костите или гърба
- болка при уриниране
- алергична реакция към лекарството при вливането, грипозно заболяване, студени тръпки, възпаление на лигавицата на телесните кухини и проходи, като напр. в носа, устата или трахеята, усещане за слабост, общо неразположение, оток, причинен от натрупване на течност в организма, оток на дланите, глезените или стъпалата
- загуба на тегло

Вероятността за поява на тези нежелани реакции при самостоятелно лечение с Celdoxome regulated liposomal е по-малка, като някои не са се проявили въобще.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекции с вируса на херпес симплекс (херпес на устата или половите органи), гъбична инфекция
- нисък брой на всички видове кръвни клетки, повишен брой тромбоцити (клетки, които помагат за съсирването на кръвта)
- алергична реакция
- високо ниво на калий в кръвта, ниско ниво на магнезий в кръвта
- увреждане на нервите, което засяга повече от една област на тялото
- припадъци (гърчове), прималяване
- неприятно или болезнено усещане, особено при допир, сънливост
- замъглено зрение, сълзящи очи
- ускорена или неравномерна сърдечна дейност (сърцебиене), заболяване на сърдечния мускул, увреждане на сърцето
- увреждане на тъканите (некроза) на мястото на инжектиране, възпаление на вените, което предизвиква оток и болка, замайване при изправяне от легнало до седнало или изправено положение
- дискомфорт в гръдния кош
- газове, възпаление на венците (гингивит)
- кожни проблеми или обриви, включително лющене или белене на кожата, алергичен

- кожен обрив, язви (рани) или копривна треска по кожата, промяна на цвета на кожата, промяна на естествения цвят (пигмент) на кожата, малки червени или морави петна, причинени от кървене под кожата, проблеми с ноктите, акне
- мускулна слабост
 - болка в гърдата
 - дразнене или болка на мястото на инжектиране
 - оток на лицето, висока телесна температура
 - възобновяване на симптоми (като напр. възпаление, зачервяване или болка) в участък на тялото, който преди това е бил облъчван или е бил увреден от инжектиране във вена на химиотерапевтично лекарство

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- инфекция, възникваща при хора със слаба имунна система
- нисък брой на кръвни клетки, които се произвеждат в костния мозък
- възпаление на ретината, което може да предизвика промени в зрението или слепота
- нарушение в сърдечния ритъм, промяна в записа на електрическата активност на сърцето – ЕКГ (електрокардиограма), като сърдечната дейност може да бъде забавена, проблеми със сърцето, които засягат сърдечната дейност и ритъм, посиняване на кожата и лигавиците поради ниско ниво на кислород в кръвта
- разширяване на кръвоносните съдове
- усещане за стягане в гърлото
- възпаление и оток на езика, язви (рани) на устните
- кожен обрив с мехури, пълни с течност
- инфекция на влагалището, зачервяване на скротума
- проблеми с лигавицата на телесните кухини и проходи, като напр. в носа, устата или трахеята
- отклонения в резултатите от чернодробните кръвни изследвания, повишено ниво на креатинин в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- рак на кръвта, който се развива бързо и засяга кръвните клетки (остра миелоидна левкемия), заболяване на костния мозък, което засяга кръвните клетки (миелодиспластичен синдром), рак на устната кухина или устните
- кашлица и недостиг на въздух, които е възможно да са придружени от повишена температура и не са причинени от физическа активност (интерстициална белодробна болест)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Стратегиите за профилактика и лечение на синдрома „ръка-крак“ включват

- винаги, когато можете, накусвайте ръцете и/или краката си в студена вода (например докато гледате телевизия, четете или слушате радио)
- дръжте ръцете и краката си открити (без ръкавици, чорапи и т.н.)
- стойте на хладно
- когато времето е горещо, взимайте душ с хладка вода
- избягвайте натоварвания, които могат да причинят травми на краката (например джогинг)
- избягвайте контакта на кожата с много топла вода (например в джакузи, сауна)
- избягвайте носенето на стегнати обувки или обувки на висок ток.

Пиридоксин (витамин В6):

- витамин В6 се отпуска без лекарско предписание
- приемайте по 50-150 mg дневно, като започнете още при първите признаци на зачервяване или изтръпване.

5. Как да съхранявате Celdoxome pegylated liposomal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

След разреждане

Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C. Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

Не използвайте това лекарство, ако забележите признаци на образуване на утайка или наличие на видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Celdoxome pegylated liposomal

- Активно вещество: доксорубицинов хидрохлорид. Всеки милилитър Celdoxome pegylated liposomal съдържа 2 mg доксорубицинов хидрохлорид под формата на пегилирани липозоми.
- Други съставки: N-(карбонил-метоксиполиетиленгликол 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3 фосфоетаноламин натриева сол (MPEG-DSPE), хидрогениран фосфатидилхолин (соев) (HSPC), холест-5-ен-3β-ол, амониев сулфат, захароза, хистидин, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH). Вижте точка 2 „Celdoxome pegylated liposomal съдържа соево масло и натрий”.

Как изглежда Celdoxome pegylated liposomal и какво съдържа опаковката

Концентратът за инфузионна дисперсия е стерилен, полупрозрачен и червен, с pH 6,5.

Celdoxome pegylated liposomal е наличен в стъклени флакони с 10 ml (20 mg) или 25 ml (50 mg).

Всяка опаковка съдържа 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

YES Pharmaceutical Development Services GmbH
Basler Straße 7
61352 Bad Homburg
Германия

Производител

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вж. точка 3):

С Celdoxome pegylated liposomal трябва да се работи с повишено внимание. Носенето на ръкавици е задължително. При контакт с кожата или лигавиците, отмийте веднага старателно с вода и сапун. Работата със и изхвърлянето на Celdoxome pegylated liposomal трябва да става както при други противотуморни лекарствени продукти.

Определете каква доза Celdoxome pegylated liposomal трябва да се приложи (въз основа на препоръчителната доза и телесната площ на пациента). Изтеглете необходимото количество Celdoxome pegylated liposomal със стерилна спринцовка. Необходимо е стриктно спазване на асептична техника, понеже в Celdoxome pegylated liposomal няма консерванти или бактериостатични средства. Преди приложението подходящата доза Celdoxome pegylated liposomal трябва да се разрежи в глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор. При дози < 90 mg разрежете Celdoxome pegylated liposomal в 250 ml, а при дози ≥ 90 mg разрежете Celdoxome pegylated liposomal в 500 ml.

За да се сведе до минимум рискът от реакции, свързани с инфузията, първоначалната доза се прилага със скорост на вливане не повече от 1 mg/минута. Ако не се наблюдава реакция, свързана с инфузията, следващите инфузии на Celdoxome pegylated liposomal може да се прилагат в продължение на 60 минути.

При програма за изпитване на лечение на рак на гърдата при пациентите, които получават реакция, свързана с инфузията, е допусната модификация на инфузията, както следва: 5 % от общата доза се влива бавно през първите 15 минути. Ако се понася без реакция, през следващите 15 минути скоростта на инфузията се удвоява. При поносимост, инфузията се приключва в рамките на следващия час, като общата продължителност на инфузията е 90 минути.

Ако пациентът проявява ранни симптоми или признаци на реакция, свързана с инфузията, веднага прекъснете инфузията, и дайте подходяща премедикация (антихистамин или кратко действащ кортикостероид), след което подновете инфузията при по-ниска скорост.

Използването на друг разреждител, освен глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор, или

наличието на бактериостатично средство, например бензилов алкохол, може да предизвика преципитация на Celdoxome pegylated liposomal.

Препоръчва се инфузионната система за Celdoxome pegylated liposomal да се свърже със страничния порт на система за инфузия на глюкоза 5 % (50 mg/ml) инфузионен разтвор. Инфузията може да се прилага през периферна вена. Не трябва да се използват вградени филтри.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за доксорубицин, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни за интерстициална белодробна болест от литературата и спонтанни съобщения, включително в някои случаи тясна времева връзка, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между пегилирания липозомален доксорубицин и интерстициална белодробна болест най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи пегилиран липозомален доксорубицин, трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за доксорубицин CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) доксорубицин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.