

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διασποράς προς έγχυση περιέχει 2 mg υδροχλωρική δοξορουβικίνη σε πεγκυλιωμένη λιποσωματική μορφή.

Το Celdoxome pegylated liposomal πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση, μια σύνθεση λιποσωμάτων, είναι υδροχλωρική δοξορουβικίνη ενκαψυλιωμένη σε λιποσώματα με επιφανειακή σύνδεση μεθοξυπολυαιθυλενογλυκόλης (MPEG). Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως πολυαιθυλενογλυκολοποίηση και προστατεύει τα λιποσώματα κατά την αντίχνευση από το φαγοκυτταρικό σύστημα των μονοκυττάρων (MPS), αυξάνοντας το χρόνο κυκλοφορίας στο αίμα.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml του πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διασποράς προς έγχυση περιέχει 9,6 mg πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (από σόγια) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Ημιδιαφανές κόκκινο εναιώρημα με pH 6,5

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Celdoxome pegylated liposomal ενδείκνυται σε ενήλικες:

- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, όπου υπάρχει αυξημένος καρδιακός κίνδυνος.
- για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των ωθηκών σε γυναίκες στις οποίες απέτυχε ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίπη για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε ή είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- για τη θεραπεία ασθενών με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με AIDS σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (< 200 CD4 λεμφοκύτταρα/mm³) και παρατεταμένη βλεννογονοδερματική ή σπλαγγχνική νόσο.

Το Celdoxome pegylated liposomal μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτης γραμμής συστηματικό χημειοθεραπευτικό, ή ως δεύτερης γραμμής χημειοθεραπευτικό σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει πρόοδο της νόσου ή σε ασθενείς που δεν μπόρεσαν να ανεχθούν προηγούμενη συνδυασμένη συστηματική χημειοθεραπεία αποτελούμενη από τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω παράγοντες: αλκαλοειδή της νίνεα, μπλεομυκίνη και κλασική δοξορουβικίνη (ή άλλες ανθρακυκλίνες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου εξειδικευμένου στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Το Celdoxome pegylated liposomal εμφανίζει μοναδικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δοσολογία

Καρκίνος μαστού/καρκίνος ωοθηκών

Το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 50 mg/m² μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για όσο η νόσος δεν εξελίσσεται και ο ασθενής εξακολουθεί να ανέχεται την αγωγή.

Πολλαπλό μυέλωμα

Το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται σε 30 mg/m² την Ημέρα 4 του 3 εβδομάδων σχήματος της βορτεζομίμης ως μία έγχυση 1 ώρας χορηγούμενη αμέσως μετά την έγχυση βορτεζομίμης. Το σχήμα βορτεζομίμης συνίσταται σε 1,3 mg/m² τις Ημέρες 1, 4, 8, και 11 κάθε 3 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να επαναλαμβάνεται εφ' όσον οι ασθενείς ανταποκρίνονται ικανοποιητικά και ανέχονται τη θεραπεία. Η δοσολογία της Ημέρας 4 και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 48 ώρες όπως είναι ιατρικά απαραίτητο. Οι δόσεις της βορτεζομίμης πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 72 ώρες.

KS σχετιζόμενο με AIDS

Το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε 20 mg/m² κάθε δύο έως τρεις εβδομάδες. Διαστήματα μικρότερα των 10 ημερών πρέπει να αποφεύγονται, καθώς η συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος και η αυξημένη τοξικότητα δεν μπορούν να αποκλειστούν. Συνιστάται η θεραπεία των ασθενών να συνεχιστεί για δύο έως τρεις μήνες για να επιτευχθεί θεραπευτική ανταπόκριση. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί όπως απαιτείται για να διατηρηθεί η θεραπευτική ανταπόκριση.

Για όλους τους ασθενείς

Εάν ο ασθενής εμφανίσει πρώιμα συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης στην έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8), η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως, πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικό ή/και βραχείας δράσης κορτικοστεροειδές) και η θεραπεία να αρχίσει ξανά με βραδύτερο ρυθμό.

Οδηγίες για τροποποίηση της δόσης του Celdoxome pegylated liposomal

Για να αντιμετωπιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (ΠΠΕ), η στοματίτιδα ή η αιματολογική τοξικότητα, η δόση μπορεί να μειωθεί ή να καθυστερήσει. Οδηγίες για την τροποποίηση της δόσης του Celdoxome pegylated liposomal λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στους παρακάτω πίνακες. Η ταξινόμηση της τοξικότητας σε αυτούς τους πίνακες βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI-CTC).

Οι πίνακες για την ΠΠΕ (Πίνακας 1) και την στοματίτιδα (Πίνακας 2) υποδεικνύουν το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών (τροποποίηση του συνιστώμενου κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων): εάν αυτές οι τοξικότητες εμφανιστούν σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS, ο συνιστώμενος κύκλος 2 έως 3 εβδομάδων θεραπείας μπορεί να τροποποιηθεί με παρόμοιο τρόπο.

Ο πίνακας για την αιματολογική τοξικότητα (Πίνακας 3) υποδεικνύει το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών μόνο. Η τροποποίηση δόσης σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS παρέχεται μετά τον Πίνακα 4.

Πίνακας 1. Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία

	Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση Celdoxome pegylated liposomal		
Βαθμός τοξικότητας στην τρέχουσα αξιολόγηση	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Βαθμός 1 (ήπιο ερύθημα, οίδημα, απολέπιση που δεν επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες)	Επαναχορηγήστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγήστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25%, επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 2 (ερύθημα, απολέπιση ή οίδημα που επηρεάζει αλλά δεν εμποδίζει τις φυσιολογικές δραστηριότητες, μικρές φυσαλίδες ή εξελκώσεις διαμέτρου μικρότερης των 2 cm)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25%, επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 3 (σχηματισμός φυσαλίδων, εξέλκωση ή οίδημα που επηρεάζει τη βάδιση ή τις φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες, δεν μπορεί να φορέσει κανονικό ρουχισμό)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (διάχυτη ή τοπική διεργασία που προκαλεί λοιμώδεις επιπλοκές, ή κλινικής κατάστασης ή εισαγωγή στο νοσοκομείο)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 2. Στοματίτιδα

	Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση Celdoxome pegylated liposomal		
Βαθμός τοξικότητας στην τρέχουσα αξιολόγηση	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Βαθμός 1 (ανώδυνα έλκη, ερύθημα ή ήπιος πόνος)	Επαναχορηγήστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγήστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25%, επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του ιατρού
Βαθμός 2	Περιμένετε μία	Περιμένετε μία	Μειώστε τη δόση κατά

(επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά μπορεί να φάει)	επιπλέον εβδομάδα	επιπλέον εβδομάδα	25%, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του ιατρού
Βαθμός 3 (επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά δεν μπορεί να φάει)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (απαιτεί παρεντερική ή εντερική υποστήριξη)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 3. Αιματολογική τοξικότητα (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) ή αιμοπετάλια) - διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών

ΒΑΘΜΟΣ	ANC	ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ
Βαθμός 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Ξαναρχίστε τη θεραπεία χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 2	1 000 - < 1 500	50 000 - < 75 000	Περιμένετε μέχρι ANC \geq 1 500 και αιμοπετάλια \geq 75 000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 3	500 - < 1 000	25 000 - < 50 000	Περιμένετε μέχρι ANC \geq 1 500 και αιμοπετάλια \geq 75 000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 4	< 500	< 25 000	Περιμένετε μέχρι ANC \geq 1 500 και αιμοπετάλια \geq 75 000, μειώστε τη δόση κατά 25% ή συνεχίστε με πλήρη δόση με υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα.

Για ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με Celdoxome pegylated liposomal σε συνδυασμό με βορτεζομίμη οι οποίοι παρουσίασαν ΠΠΕ ή στοματίτιδα, η δόση του Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να τροποποιείται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και 2 παραπάνω αντιστοίχως. Ο Πίνακας 4 παρακάτω παρέχει το πρόγραμμα που ακολουθήθηκε για άλλες προσαρμογές της δόσης στην κλινική δοκιμή στη θεραπεία των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού Celdoxome pegylated liposomal και βορτεζομίμης. Για πιο λεπτομερείς πληροφορίες για τη δοσολογία της βορτεζομίμης και τις προσαρμογές της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη.

Πίνακας 4. Προσαρμογές δόσης για τη θεραπεία συνδυασμού Celdoxome pegylated liposomal + βορτεζομίμπης - ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα

Κατάσταση ασθενούς	Celdoxome pegylated liposomal	Βορτεζομίμπη
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ και $\text{ANC} < 1\ 000/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την Ημέρα 4. Εάν είναι μετά την Ημέρα 4, μειώστε την επόμενη δόση κατά 25%.	Μειώστε την επόμενη δόση κατά 25%.
Σε οποιαδήποτε ημέρα χορήγησης φαρμάκου μετά την Ημέρα 1 κάθε κύκλου: Αριθμός αιμοπεταλίων $< 25\ 000/\text{mm}^3$ Αιμοσφαιρίνη $< 8\ \text{g/dl}$ $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την Ημέρα 4. Εάν είναι μετά την Ημέρα 4 μειώστε την επόμενη δόση κατά 25% στους επόμενους κύκλους εάν η βορτεζομίμπη μειωθεί λόγω αιματολογικής τοξικότητας.*	Να μη χορηγήσετε. Εάν 2 ή περισσότερες δόσεις δεν δοθούν σε έναν κύκλο, μειώστε τη δόση κατά 25% στους επόμενους κύκλους.
Βαθμού 3 ή 4 μη αιματολογική τοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψεως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25% για όλες τις επόμενες δόσεις.	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψεως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25% για όλες τις επόμενες δόσεις.
Νευροπαθητικό άλγος ή περιφερική νευροπάθεια	Όχι προσαρμογές δόσης.	Βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμπη.

* για περισσότερες πληροφορίες για τη δοσολογία της βορτεζομίμπης και την προσαρμογή της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμπη

Για ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS οι οποίοι λαμβάνουν Celdoxome pegylated liposomal, η αιματολογική τοξικότητα μπορεί να απαιτήσει μείωση της δόσης ή διακοπή ή καθυστέρηση της θεραπείας. Η θεραπεία με τη λιποσωματική δοξορουβικίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς όταν ο αριθμός των ANC είναι $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ή/και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 50\ 000/\text{mm}^3$. G-CSF (ή GM-CSF) μπορεί να δοθεί ως ταυτόχρονη θεραπεία προς υποστήριξη των αιματολογικών παραμέτρων όταν ο αριθμός ANC είναι $< 1\ 000/\text{mm}^3$ σε επόμενους κύκλους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής δοξορουβικίνης που εκτιμήθηκε σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με αυξημένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης δεν διαφέρει από ασθενείς με φυσιολογική ολική χολερυθρίνη. Παρ' όλα αυτά, μέχρι απόκτησης επιπλέον εμπειρίας, η δόση του Celdoxome pegylated liposomal σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να μειωθεί, βάσει της εμπειρίας από τα προγράμματα κλινικών δοκιμών του μαστού και των ωοθηκών, ως ακολούθως: κατά την έναρξη της θεραπείας, εάν η χολερυθρίνη είναι μεταξύ 1,2 - 3,0 mg/dl, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 25%. Εάν η χολερυθρίνη είναι $> 3,0\ \text{mg/dl}$, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 50%. Εάν ο ασθενής ανέχεται την πρώτη δόση χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης του ορού ή των ηπατικών ενζύμων, η δόση για τον κύκλο 2 μπορεί να αυξηθεί στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο, π.χ. εάν έχει μειωθεί κατά 25% για την πρώτη δόση, η δόση μπορεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση για τον κύκλο 2. Εάν έχει μειωθεί κατά 50% στην πρώτη δόση, η δόση μπορεί να αυξηθεί στο 75% της πλήρους δόσης στον κύκλο 2. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε πλήρη δόση για τους επόμενους κύκλους εάν είναι ανεκτή. Το Celdoxome pegylated liposomal μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις με συνυπάρχουσα αυξημένη χολερυθρίνη και επίπεδα ηπατικών ενζύμων έως 4πλάσια του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Πριν από τη χορήγηση του Celdoxome pegylated liposomal, η ηπατική λειτουργία πρέπει να εκτιμάται χρησιμοποιώντας συμβατικές κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες όπως ALT/AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πρέπει να απαιτείται τροποποίηση της δόσης, καθώς η δοξορουβικίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή. Στοιχεία φαρμακοκινητικής πληθυσμού (με εύρος της κάθαρσης κρεατινίνης που μελετήθηκε 30 - 156 ml/λεπτό) δείχνουν ότι η κάθαρση της λιποσωματικής δοξορουβικίνης δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/λεπτό.

Ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS με σπληνεκτομή

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Celdoxome pegylated liposomal σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή καθώς δεν υπάρχει σχετική εμπειρία με το Celdoxome pegylated liposomal.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Το Celdoxome pegylated liposomal δεν συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Πληθυσμιακή ανάλυση καταδεικνύει ότι η ηλικία στο εύρος ηλικιών που εξετάστηκαν (21 - 75 ετών) δεν διαφοροποιεί σημαντικά την φαρμακοκινητική του Celdoxome pegylated liposomal.

Τρόπος χορήγησης

Το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Για περαιτέρω οδηγίες για την προετοιμασία και τις ειδικές προφυλάξεις για το χειρισμό βλέπε παράγραφο 6.6.

Το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ως bolus ένεση ή ως αδιάλυτη διασπορά. Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Celdoxome pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης ώστε να επιτυγχάνεται περαιτέρω αραιώση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος θρόμβωσης και εξαγγείωσης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μιας περιφερικής φλέβας. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται φίλτρα σε σειρά. Το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς ή υποδοριώς (βλ. παράγραφο 6.6).

Για δόσεις < 90 mg: το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να αραιώνεται σε 250 ml διαλύματος 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση.

Για δόσεις ≥ 90 mg: το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να αραιώνεται σε 500 ml διαλύματος 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση.

Καρκίνος του μαστού/καρκίνος των ωοθηκών/πολλαπλό μύελομα

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση κατά την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις Celdoxome pegylated liposomal μπορούν να χορηγούνται εντός μιας περιόδου 60 λεπτών.

Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση, η μέθοδος της έγχυσης πρέπει να τροποποιείται ως ακολούθως:

5% της συνολικής δόσης πρέπει να εγχέεται αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν είναι ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να διπλασιαστεί για τα επόμενα 15 λεπτά. Αν είναι ανεκτή, η έγχυση μπορεί να ολοκληρωθεί εντός της επόμενης ώρας με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

KS σχετιζόμενο με AIDS

Η δόση του Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να αραιώνεται σε 250 ml διαλύματος 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση και χορηγείται υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης εντός χρονικού διαστήματος 30 λεπτών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, το φιστίκι ή τη σόγια, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία του AIDS-KS, το οποίο μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά με τοπική θεραπεία ή συστηματική θεραπεία με άλφα-ιντερφερόνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένης της διαφοράς στα φαρμακοκινητικά προφίλ και τα δοσολογικά σχήματα, το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Καρδιακή τοξικότητα

Συνιστάται όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν λιποσωμακή δοξορουβικίνη να υποβάλλονται συστηματικά σε έλεγχο μέσω ΗΚΓ. Παροδικές μεταβολές στο ΗΚΓ, όπως επιπέδωση του κύματος T, κατάσπαση του S-T διαστήματος και καλοήθειες αρρυθμίες, δεν θεωρούνται υποχρεωτικές ενδείξεις για την διακοπή μιας θεραπείας με λιποσωμακή δοξορουβικίνη. Παρ' όλα αυτά, η μείωση του συμπλέγματος QRS θεωρείται πιο ενδεικτική της καρδιακής τοξικότητας. Εάν παρατηρηθούν αυτές οι αλλαγές, πρέπει να συνιστάται ως πιο αξιόπιστη δοκιμασία για μυοκαρδιακή βλάβη από ανθρακυκλίνες, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

Πιο ειδικές μέθοδοι για την εκτίμηση και τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας συγκρινόμενες με το ΗΚΓ είναι οι μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογραφία ή κατά προτίμηση με Αγγειογραφία Πολλαπλής Διόδου (MUGA). Οι μέθοδοι αυτές πρέπει να αποτελούν δοκιμασίες ρουτίνας πριν από την έναρξη μιας θεραπείας με λιποσωμακή δοξορουβικίνη και πρέπει να επαναλαμβάνονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας θεωρείται υποχρεωτική πριν από κάθε επιπλέον χορήγηση λιποσωμακής δοξορουβικίνης που υπερβαίνει την αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης για όλη τη ζωή των 450 mg/m².

Οι δοκιμασίες αξιολόγησης και οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν πιο πάνω για την παρακολούθηση της καρδιακής απόδοσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανθρακυκλίνες, πρέπει να γίνονται με την ακόλουθη σειρά: έλεγχος ΗΚΓ, μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Αν το αποτέλεσμα κάποιας εξέτασης υποδεικνύει πιθανή καρδιακή βλάβη σχετιζόμενη με την θεραπεία με λιποσωμακή δοξορουβικίνη, το όφελος από την συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε σχέση με τον κίνδυνο της μυοκαρδιακής βλάβης.

Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο όπου απαιτείται θεραπεία, η λιποσωμακή δοξορουβικίνη πρέπει να χορηγείται μόνο όταν το όφελος είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για τον ασθενή.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι λαμβάνουν λιποσωμακή δοξορουβικίνη.

Οποτεδήποτε υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας, δηλαδή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχει μειωθεί σημαντικά συγκρινόμενο με τις τιμές πριν από τη θεραπεία ή/και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι μικρότερο από την προγνωστικά σχετική τιμή (π.χ., < 45%), μπορεί να συστηθεί ενδομυοκαρδιακή βιοψία και πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά το όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας έναντι του κινδύνου ανάπτυξης μη αναστρέψιμης καρδιακής βλάβης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να εμφανισθεί ξαφνικά χωρίς προηγούμενες αλλαγές του ΗΚΓ και μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και μερικές εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπείας.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλες ανθρακυκλίνες. Στην εκτίμηση της συνολικής δόσης της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη τυχόν προηγούμενη (ή ταυτόχρονη) θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες όπως άλλες ανθρακυκλίνες/ανθρακινόνες ή π.χ. 5-fluorouracil. Καρδιακή τοξικότητα επίσης μπορεί να εμφανιστεί σε αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλινών χαμηλότερες των 450 mg/m² σε ασθενείς με προηγηθείσα ακτινοβολία μεσοθωράκιου ή σε εκείνους που ταυτόχρονα λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη.

Το προφίλ καρδιακής ασφάλειας για το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται τόσο για καρκίνο του μαστού όσο και για καρκίνο των ωοθηκών (50 mg/m²) είναι παρόμοιο με το προφίλ των 20 mg/m² σε ασθενείς με AIDS-KS (βλ. παράγραφο 4.8).

Μυελοκαταστολή

Πολλοί ασθενείς που έλαβαν αγωγή με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη έχουν μυελοκαταστολή κατά την έναρξη της θεραπείας οφειλόμενη σε παράγοντες όπως προϋπάρχουσα HIV νόσος ή πολυάριθμα ταυτόχρονα χορηγούμενα ή προηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, ή όγκοι που εμπλέκουν τον μυελό των οστών. Στην βασική δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν θεραπεία με δόση 50 mg/m², η μυελοκαταστολή ήταν γενικά ήπια προς μέτριας βαρύτητας, αναστρέψιμη, και δεν συσχετίστηκε με επεισόδια ουδετεροπενικής λοίμωξης ή σηψαιμία. Επιπρόσθετα, σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή της λιποσωμιακής δοξορουβικίνης έναντι της τοποτεκάνης, η συχνότητα εμφάνισης της σχετιζόμενης με την θεραπεία σηψαιμίας ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν λιποσωμιακή δοξορουβικίνη σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβε τοποτεκάνη. Παρόμοια χαμηλή συχνότητα εμφάνισης μυελοκαταστολής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν λιποσωμιακή δοξορουβικίνη σε μια κλινική δοκιμή πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με την εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, η μυελοκαταστολή εμφανίζεται να είναι η περιοριστική της δόσης ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με AIDS-KS (βλ. παράγραφο 4.8). Εξαιτίας του ενδεχόμενου καταστολής του μυελού των οστών, περιοδικές εξετάσεις αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά τη διάρκεια μιας θεραπείας με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη και κατ' ελάχιστον πριν από κάθε χορήγηση λιποσωμιακής δοξορουβικίνης.

Επίμονη σοβαρή μυελοκαταστολή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερλοίμωξη ή αιμορραγία.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με AIDS-KS σε σύγκριση με σχήμα bleomycin/vincristine, εμφανίστηκαν συχνότερα ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη. Ασθενείς και ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την υψηλότερη αυτή συχνότητα εμφάνισης και να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα.

Δευτεροπαθείς αιματολογικές κακοήθειες

Όπως και με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, αναφέρθηκαν δευτεροπαθείς οξείες μυελογενείς λευχαιμίες και μυελοδυσπλασίες σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με δοξορουβικίνη. Επομένως, κάθε ασθενής που λαμβάνει αγωγή με δοξορουβικίνη πρέπει να είναι υπό αιματολογική παρακολούθηση.

Δευτεροπαθή νεοπλάσματα του στόματος

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια (μεγαλύτερη του ενός έτους) έκθεση στη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη ή σε εκείνους που λαμβάνουν συνολική δόση λιποσωμιακής δοξορουβικίνης μεγαλύτερη από 720 mg/m². Περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, καθώς και έως και 6 χρόνια μετά την τελευταία δόση. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται σε τακτά διαστήματα για την παρουσία στοματικών εξελκώσεων

ή οποιωνδήποτε στοματικών ενοχλήσεων που μπορεί να είναι ενδεικτικές δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αντιδράσεις που μοιάζουν με αλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν άσθμα, εξάνθειες, κνιδωτικό εξάνθημα, θωρακικό άλγος, πυρετό, υπέρταση, ταχυκαρδία, κνησμό, εφίδρωση, δύσπνοια, οίδημα του προσώπου, ρίγη, οσφυαλγία, σφίξιμο στο στήθος και στο λαιμό ή/και υπόταση μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε μερικά λεπτά από την έναρξη της έγχυσης του Celdoxome pegylated liposomal. Πολύ σπάνια, έχουν επίσης παρατηρηθεί σπασμοί σχετιζόμενοι με αντιδράσεις κατά την έγχυση. Η προσωρινή διακοπή της έγχυσης οδηγεί συνήθως σε υποχώρηση αυτών των συμπτωμάτων χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φάρμακα (π.χ. αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη και αντισπασμωδικά), καθώς επίσης και εξοπλισμός εκτάκτου ανάγκης για τη θεραπεία αυτών των συμπτωμάτων. Στους περισσότερους ασθενείς η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά μετά την αποκατάσταση όλων των συμπτωμάτων, χωρίς υποτροπή. Σπάνια επανεμφανίζονται αντιδράσεις κατά την έγχυση μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Για να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αντιδράσεων κατά την έγχυση, η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται με ένα ρυθμό όχι μεγαλύτερο του 1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (ΠΠΕ)

Η ΠΠΕ χαρακτηρίζεται από επώδυνα, κηλιδώδη ερυθρά δερματικά εξανθήματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυτό το σύνδρομο, γενικά παρατηρείται μετά από δύο ή τρεις κύκλους θεραπείας. Η βελτίωση συνήθως εμφανίζεται σε 1 - 2 εβδομάδες και, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστούν μέχρι 4 εβδομάδες ή περισσότερο για την πλήρη αποκατάσταση. Για την προφύλαξη και την θεραπεία της ΠΠΕ έχουν χρησιμοποιηθεί πυριδοξίνη σε δόση 50 - 150 mg την ημέρα και κορτικοστεροειδή, εντούτοις αυτές οι θεραπείες δεν έχουν αξιολογηθεί σε δοκιμές φάσης III. Άλλες στρατηγικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ΠΠΕ περιλαμβάνουν διατήρηση των χεριών και των ποδιών ψυχρών, εκθέτοντάς τα σε κρύο νερό (μούλιασμα, λουτρά ή κολύμβηση), αποφυγή της υπερβολικής ζέστης /του ζεστού νερού και να αφήνονται ελεύθερα (χωρίς κάλτσες, γάντια ή υποδήματα με στενή εφαρμογή). Η ΠΠΕ φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με το πρόγραμμα των δόσεων και μπορεί να ελαττωθεί παρατείνοντας το δοσολογικό μεσοδιάστημα 1 - 2 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2). Εντούτοις αυτή η αντίδραση μπορεί να είναι σοβαρή και να προκαλέσει ανικανότητα σε κάποιους ασθενείς και ενδέχεται να απαιτήσει τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία μπορεί να έχει οξεία έναρξη, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως δύσπνοια, ξηρό βήχα και πυρετό, το Celdoxome pegylated liposomal θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής θα πρέπει να διερευνηθεί αμέσως. Εάν η ILD επιβεβαιωθεί, το Celdoxome pegylated liposomal θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να λάβει την κατάλληλη θεραπεία.

Εξαγγείωση

Αν και έχει αναφερθεί πολύ σπάνια τοπική νέκρωση μετά από εξαγγείωση, το Celdoxome pegylated liposomal θεωρείται ότι προκαλεί ερεθισμό. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η χορήγηση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε λιποσωμιακή μορφή μειώνει το ενδεχόμενο βλάβης από εξαγγείωση. Αν παρατηρηθούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης (π.χ. τσούξιμο, ερύθημα) η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει εκ νέου σε άλλη φλέβα. Η τοποθέτηση πάγου πάνω από την περιοχή της εξαγγείωσης για περίπου 30 λεπτά μπορεί να καταπραΰνει την τοπική αντίδραση. Το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια.

Διαβητικοί ασθενείς

Παρακαλείστε όπως σημειώσετε ότι κάθε φιαλίδιο Celdoxome pegylated liposomal περιέχει σακχαρόζη και η δόση χορηγείται σε διάλυμα γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση.

Για συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες απαιτούν τροποποίηση της δόσης ή διακοπή, βλ. παράγραφο 4.8.

Εκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων της λιποσωματικής δοξορουβικίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και έχουν διεξαχθεί δοκιμές συνδυασμού φάσης II με συμβατικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε ασθενείς με γυναικολογικές κακοήθειες. Απαιτείται προσοχή στη ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Το Celdoxome pegylated liposomal, όπως και άλλα σκευάσματα με υδροχλωρική δοξορουβικίνη, είναι δυνατόν να ενισχύει την τοξικότητα άλλων αντικαρκινικών θεραπειών. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού και των ωθηκών) που έχουν λάβει ταυτόχρονα κυκλοφωσφαμίδη ή ταξάνες, δεν παρουσιάστηκαν νέες επιπρόσθετες τοξικότητες. Σε ασθενείς με AIDS, με τη χρήση της κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης έχει αναφερθεί επιδείνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας, της προκαλούμενης από την κυκλοφωσφαμίδη και αύξηση της ηπατοτοξικότητας από 6-μερκαπτοπουρίνη. Απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται συγχρόνως άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, ιδιαιτέρως όταν αυτά είναι μυελοτοξικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια που αυτές ή ο σύντροφός τους λαμβάνουν Celdoxome pegylated liposomal, καθώς και 6 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας με Celdoxome pegylated liposomal (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Υπάρχουν υποψίες ότι όταν η υδροχλωρική δοξορουβικίνη χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Γι' αυτό, το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η υδροχλωρική δοξορουβικίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να σταματούν το θηλασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας με υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Οι ειδικοί σε θέματα υγείας συνιστούν οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιοσδήποτε συνθήκες, έτσι ώστε να αποφύγουν την μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Η επίδραση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί

(βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η υδροχλωρική δοξορουβικίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, στις μέχρι σήμερα κλινικές δοκιμές, ζάλη και υπνηλία σχετίζονται όχι συχνά (< 5%) με τη χορήγηση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν ουδετεροπενία, ναυτία, λευκοπενία, αναιμία και κόπωση.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3/4 που εμφανίστηκαν σε ποσοστό $\geq 2\%$ των ασθενών) ήταν ουδετεροπενία, ΠΠΕ, λευκοπενία, λεμφοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, στοματίτιδα, κόπωση, διάρροια, έμετος, ναυτία, πυρεξία, δύσπνοια και πνευμονία. Λιγότερο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, κοιλιακό άλγος, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό συμπεριλαμβανομένης χοριοαμφιβληστροειδίτιδας από κυτταρομεγαλοϊό, εξασθένιση, καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα, φλεβική θρόμβωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδή αντίδραση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε 4 231 ασθενείς που έλαβαν Celdoxome pegylated liposomal για την αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού, καρκίνου των ωοθηκών, πολλαπλού μυελώματος και KS σχετιζόμενο με AIDS. Συμπεριλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία, οι οποίες υποδεικνύονται με «^β». Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, κατά περίπτωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Celdoxome pegylated liposomal

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Σηψαιμία
		Πνευμονία
		Πνευμονία από <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό συμπεριλαμβανομένης χοριοαμφιβληστροειδίτιδας από κυτταρομεγαλοϊό
		Λοίμωξη από σύμπλεγμα <i>Mycobacterium avium</i>
		Καντιντίαση
		Έρπης ζωστήρας
		Ουρολοίμωξη
		Λοίμωξη
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού
		Καντιντίαση του στόματος
Θυλακίτιδα		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Φαρυγγίτιδα
		Ρινοφαρυγγίτιδα
		Έρπης απλός
		Μυκητιασική λοίμωξη
	Σπάνιες	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβάνονται <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>) ^α
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	Μη γνωστές	Οξεία μυελογενής λευχαιμία ^β
		Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ^β
		Νεόπλασμα στόματος ^β
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λευκοπενία
		Ουδετεροπενία
		Λεμφοπενία
		Αναιμία (συμπεριλαμβανομένης της υπόχρωμης)
	Συχνές	Θρομβοπενία
		Εμπύρετη ουδετεροπενία
	Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία
Θρομβοκυττάρωση		
Σπάνιες	Ανεπάρκεια του μυελού των οστών	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Καχεξία
		Αφυδάτωση
		Υποκαλιαιμία
		Υπονατρίαμια
	Όχι συχνές	Υπασβεστιαμία
Υπερκαλιαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Συγχυτική κατάσταση
		Άγχος
		Κατάθλιψη
		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια
		Περιφερική αισθητική νευροπάθεια
		Νευραλγία
		Παραίσθησία
		Υπαισθησία
		Δυσγευσία
		Κεφαλαλγία
		Λήθαργος
		Ζάλη
	Όχι συχνές	Πολυνευροπάθεια
		Σπασμοί
		Συγκοπή
		Δυσαισθησία
		Υπνηλία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητη ενέργεια	
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα	
	Όχι συχνές	Όραση θαμπή	
		Δακρύρροια αυξημένη	
Σπάνιες	Αμφιβληστροειδίτιδα		
Καρδιακές διαταραχές ^a	Συχνές	Ταχυκαρδία	
	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών	
		Καρδιακή ανακοπή	
		Καρδιακή ανεπάρκεια	
		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	
		Καρδιομυοπάθεια	
		Καρδιοτοξικότητα	
	Σπάνιες	Κοιλιακή αρρυθμία	
		Σκελικός αποκλεισμός δεξιός	
		Διαταραχή αγωγιμότητας	
		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	
		Κυάνωση	
		Αγγειακές διαταραχές	Συχνές
Υπόταση			
Έξαψη			
Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή		
	Νέκρωση της θέσης έγχυσης (συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης μαλακών μορίων και της νέκρωσης του δέρματος)		
	Φλεβίτιδα		
	Ορθοστατική υπόταση		
Σπάνιες	Θρομβοφλεβίτιδα		
	Φλεβική θρόμβωση		
	Αγγειοδιαστολή		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια	
		Δύσπνοια μετά κόπωση	
		Επίσταξη	
		Βήχας	
	Όχι συχνές	Άσθμα	
		Θωρακική δυσφορία	
	Σπάνιες	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Στοματίτιδα	
		Ναυτία	
		Έμετος	
		Διάρροια	
		Δυσκοιλιότητα	
	Συχνές	Γαστρίτιδα	
		Αφθώδης στοματίτιδα	
		Εξέλκωση του στόματος	
		Δυσπεψία	
		Δυσφαγία	
		Οισοφαγίτιδα	
		Κοιλιακό άλγος	
		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	
		Στοματικό άλγος	
		Ξηροστομία	
		Όχι συχνές	Μετεωρισμός
	Ουλίτιδα		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Σπάνιες	Γλωσσίτιδα Εξέλκωση των χειλέων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ^α
		Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου ερυθματώδους, κηλιδοβλατιδώδους και βλατιδώδους)
		Αλωπεκία
	Συχνές	Αποφολίδωση δέρματος
		Φλύκταινες
		Ξηροδερμία
		Ερύθημα
		Κνησμός
		Υπεριδρωσία
		Υπέρχρωση δέρματος
	Όχι συχνές	Δερματίτιδα
		Αποφολιδωτική δερματίτιδα
		Ακμή
		Εξέλκωση δέρματος
		Αλλεργική δερματίτιδα
		Κνίδωση
		Αποχρωματισμός δέρματος
		Πετέχειες
		Διαταραχή μελάγχρωσης
		Διαταραχές ονύχων
Σπάνιες	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	
	Πολύμορφο ερύθημα	
	Πομφολυγώδης δερματίτιδα	
	Λειχηνοειδής κεράτωση	
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson ^β	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος, συμπεριλαμβανομένου μυοσκελετικού πόνου του θώρακα, οσφυαλγίας, πόνου άκρου)
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
		Μυαλγία
		Αρθραλγία
	Όχι συχνές	Οστικός πόνος
Μη γνωστές	Μυϊκή αδυναμία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος	Όχι συχνές	Μαστοδυνία
	Σπάνιες	Λοίμωξη του κόλπου
		Ερύθημα του οσχέου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία
		Κόπωση
	Συχνές	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση
		Άλγος
		Θωρακικό άλγος
		Γριπώδης σύνδρομη
		Ρίγη
Φλεγμονή βλεννογόνου		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητη ενέργεια
		Εξασθένιση
		Αίσθημα κακουχίας
		Οίδημα
		Περιφερικό οίδημα
	Όχι συχνές	Εξαγγείωση της θέσης χορήγησης
		Αντίδραση της θέσης ένεσης
		Οίδημα προσώπου
	Υπερθερμία	
Σπάνιες	Διαταραχή βλεννογόνιου υμένα	
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο
	Όχι συχνές	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο
	Σπάνιες	Μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης χολερυθρίνης αίματος αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνη αυξημένη και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη)
		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Φαινόμενο αναμνηστικής ακτινοβολίας ^α

^α Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

^β Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές για μαστό/ωοθήκες ήταν η παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (ΠΠΕ). Η συνολική επίπτωση της ΠΠΕ που αναφέρθηκε ήταν 41,3% και 51,1% στις κλινικές δοκιμές για τις ωοθήκες και τον μαστό, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ως επί το πλείστον ήπιες, με σοβαρά (βαθμού 3) περιστατικά να αναφέρονται στο 16,3% και 19,6% των ασθενών. Η αναφερθείσα επίπτωση απειλητικών για τη ζωή (βαθμού 4) περιστατικών ήταν < 1%. Η ΠΠΕ δεν οδήγησε συχνά σε οριστική διακοπή της θεραπείας (1,9% και 10,8%). ΠΠΕ αναφέρθηκε στο 16% των ασθενών με πολλαπλό μνέλωμα που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με Celdoxome pegylated liposomal και βορτεζομίμη. Βαθμού 3 ΠΠΕ αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Δεν αναφέρθηκε ΠΠΕ βαθμού 4. Το ποσοστό ΠΠΕ ήταν σημαντικά χαμηλότερο στον πληθυσμό ασθενών με AIDS-KS (1,3% κάθε βαθμού, 0,4% βαθμού 3 ΠΠΕ, κανένα ΠΠΕ βαθμού 4). Βλ. παράγραφο 4.4.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες του αναπνευστικού εμφανίστηκαν συχνά σε κλινικές δοκιμές της λιποσωμιακής δοξορουβικίνης και μπορεί να σχετίζονται με ευκαιριακές λοιμώξεις (ΕΛ) στον πληθυσμό ασθενών με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας. Ευκαιριακές λοιμώξεις παρατηρούνται σε ασθενείς με KS μετά τη χορήγηση λιποσωμιακής δοξορουβικίνης και, συχνά, σε ασθενείς με ανοσολογική ανεπάρκεια προκαλούμενη από τον HIV. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ΕΛ σε κλινικές δοκιμές ήταν καντιντίαση, κυτταρομεγαλοϊός, απλός έρπης, πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* και σύμπλεγμα *mycobacterium avium*.

Καρδιακή τοξικότητα

Αυξημένη συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με την θεραπεία με δοξορουβικίνη σε αθροιστικές δόσεις που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του > 450 mg/m² ή σε χαμηλότερες δόσεις για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου. Ενδομυοκαρδιακές βιοψίες στους εννέα από τους δέκα ασθενείς με AIDS-KS που έλαβαν αθροιστικές δόσεις λιποσωματικής δοξορουβικίνης μεγαλύτερες από 460 mg/m², δεν έδειξαν μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από τις ανθρακυκλίνες. Η συνιστώμενη δόση του Celdoxome pegylated liposomal για ασθενείς με AIDS-KS είναι 20 mg/m² κάθε δύο έως τρεις εβδομάδες. Η αθροιστική δόση με την οποία η καρδιοτοξικότητα θα μπορούσε να αποτελέσει λόγο ανησυχίας γι' αυτούς τους ασθενείς με AIDS-KS (> 400 mg/m²) θα απαιτούσε πάνω από 20 κύκλους θεραπείας με Celdoxome pegylated liposomal για 40 μέχρι 60 εβδομάδες.

Επιπλέον, έγιναν ενδομυοκαρδιακές βιοψίες σε 8 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης των 509 mg/m² – 1 680 mg/m². Το εύρος των βαθμολογιών στην κλίμακα καρδιοτοξικότητας του Billingham ήταν 0 - 1,5 βαθμοί. Αυτοί οι βαθμοί σχετίζονται με καθόλου ή με ήπια καρδιακή τοξικότητα.

Στη βασική δοκιμή φάσης III έναντι της δοξορουβικίνης, 58/509 (11,4%) άτομα που τυχαιοποιήθηκαν (10 έλαβαν θεραπεία με λιποσωματική δοξορουβικίνη σε δόση των 50 mg/m²/κάθε 4 εβδομάδες έναντι 48 που έλαβαν θεραπεία με δοξορουβικίνη σε δόση των 60 mg/m²/κάθε 3 εβδομάδες) ικανοποίησαν τα κριτήρια που έθετε το πρωτόκολλο για την καρδιακή τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή/και στην παρακολούθηση. Η καρδιακή τοξικότητα ορίστηκε ως μείωση κατά 20 βαθμούς ή μεγαλύτερη από την αρχική αξιολόγηση αν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά την ανάπαυση παρέμενε στα κανονικά επίπεδα ή μείωση κατά 10 βαθμούς ή μεγαλύτερη αν το LVEF ήταν παθολογικό (λιγότερο από το χαμηλότερο όριο για να είναι κανονικό). Κανένα από τα 10 άτομα που έλαβαν θεραπεία με λιποσωματική δοξορουβικίνη και είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF δεν παρουσίασε σημεία και συμπτώματα CHF. Αντίθετα, 10 από τα 48 άτομα της δοξορουβικίνης που είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF παρουσίασαν επίσης σημεία και συμπτώματα CHF.

Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου ενός υποσυνόλου ασθενών με καρκίνο του μαστού και των ωθηκών, που έλαβε θεραπεία με μια δόση των 50 mg/m²/κύκλο με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του έως 1 532 mg/m², η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν χαμηλή. Από τους 418 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λιποσωματική δοξορουβικίνη 50 mg/m²/κύκλο, και έχοντας μια αρχική μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και τουλάχιστον μία επαναληπτική μέτρηση που εκτιμήθηκαν με εξέταση MUGA, 88 ασθενείς είχαν μια αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης > 400 mg/m², ένα επίπεδο έκθεσης που σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής τοξικότητας με συμβατική δοξορουβικίνη. Μόνο 13 από αυτούς τους 88 ασθενείς (15%) είχαν τουλάχιστον μία κλινικά σημαντική αλλαγή στο LVEF, που ορίστηκε ως μια τιμή LVEF λιγότερο από 45% ή μια μείωση τουλάχιστον 20 βαθμών από την αρχική. Επιπλέον, μόνο 1 ασθενής (αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης 944 mg/m²), διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης λόγω κλινικών συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Φαινόμενο αναμνηστικής ακτινοβολίας

Αναμνηστική αντίδραση του δέρματος εξαιτίας προηγούμενης ακτινοθεραπείας έχει αναφερθεί όχι συχνά με τη χορήγηση της λιποσωματικής δοξορουβικίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με υδροχλωρική δοξορουβικίνη επιδεινώνει τις τοξικές επιδράσεις της βλεννογονίτιδας, της λευκοπενίας και της θρομβοκυτταροπενίας. Η θεραπεία της οξείας υπερδοσολογίας στον σοβαρά μυελοκατεσταλμένο ασθενή συνίσταται από νοσοκομειακή νοσηλεία, αντιβιοτικά, μετάγγιση αιμοπεταλίων και κοκκιοκυττάρων και συμπτωματική αγωγή για την βλεννογονίτιδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κυτταροτοξικά αντιβιοτικά και παρεμφερείς ουσίες, ανθρακυκλίνες και παρεμφερείς ουσίες, κωδικός ATC: L01DB01.

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία του Celdoxome pegylated liposomal είναι η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, ένα κυτταροτοξικό αντιβιοτικό τύπου ανθρακυκλίνης που λαμβάνεται από τον *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της δοξορουβικίνης κατά των όγκων δεν είναι γνωστός. Γενικά, πιστεύεται ότι η αναστολή του DNA, του RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, ευθύνεται για ένα μεγάλο μέρος των κυτταροτοξικών επιδράσεων. Αυτό είναι πιθανώς το αποτέλεσμα της παρεμβολής της ανθρακυκλίνης ανάμεσα σε παραπλήσια ζεύγη βάσεων της διπλής έλικας του DNA, εμποδίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο, την εκτύλιξή τους για αντιγραφή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ολοκληρώθηκε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III της λιποσωμιακής δοξορουβικίνης έναντι της δοξορουβικίνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε 509 ασθενείς. Επιτεύχθηκε ο στόχος, όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο, της απόδειξης της μη-κατωτερότητας μεταξύ της λιποσωμιακής δοξορουβικίνης και της δοξορουβικίνης. Ο λόγος κινδύνου (HR) για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 1,00 (95% CI για HR=0,82 - 1,22). Ο HR της θεραπείας για την PFS προσαρμοσμένη για προγνωστικές μεταβλητές ήταν παρόμοιος με την PFS για τον πληθυσμό πρόθεσης για θεραπεία (ITT).

Η πρωταρχική ανάλυση της καρδιοτοξικότητας έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακού επεισοδίου ως συνάρτηση αθροιστικής δόσεως ανθρακυκλίνης ήταν σημαντικά μικρότερος με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη παρά με δοξορουβικίνη (HR=3,16, $p < 0,001$). Σε αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 450 mg/m² δεν υπήρξαν καρδιακά επεισόδια με τη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη.

Μια συγκριτική μελέτη φάσης III της λιποσωμιακής δοξορουβικίνης έναντι της τοποτεκάνης σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών κατόπιν αποτυχίας της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ολοκληρώθηκε σε 474 ασθενείς. Υπήρξε όφελος ως προς την συνολική επιβίωση (OS) για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη όπως υποδεικνύεται από τον λόγο κινδύνου (HR) 1,216 (95% CI: 1,000, 1,478), $p=0,050$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 56,3%, 34,7% και 20,2% αντίστοιχα με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, συγκρινόμενα με 54,0%, 23,6% και 13,2% με τοποτεκάνη.

Για την υποομάδα των ασθενών με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνα η διαφορά ήταν μεγαλύτερη: HR 1,432 (95% CI: 1,066, 1,923), $p=0,017$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 74,1%, 51,2% και 28,4% αντίστοιχα με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, συγκρινόμενα με 66,2%, 31,0% και 17,5% με τοποτεκάνη.

Οι θεραπείες ήταν παρόμοιες στην υποομάδα των ασθενών με νόσο ανθεκτική στην πλατίνα: HR 1,069 (95% CI: 0,823, 1,387), $p=0,618$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 41,5%, 21,1% και 13,8% αντίστοιχα με λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, συγκρινόμενα με 43,2%, 17,2% και 9,5% με τοποτεκάνη.

Μία φάσης III τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού με λιποσωματική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμητη με τη μονοθεραπεία βορτεζομίμητης σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι δεν εμφάνισαν πρόοδο ενόσω λάμβαναν θεραπεία βασισμένη στις ανθρακυκλίνες, διεξήχθη σε 646 ασθενείς. Υπήρξε μια σημαντική βελτίωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την πρόοδο της νόσου (TTP) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με λιποσωματική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμητη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμητη όπως φαίνεται από μια μείωση του κινδύνου (RR) κατά 35% (95% CI: 21 - 47%), $p < 0,0001$, βάσει των 407 TTP συμβαμάτων. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμητη συγκριτικά με τους 8,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με λιποσωματική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμητη. Μια ενδιάμεση ανάλυση οριζόμενη από το πρωτόκολλο (βάσει των 249 TTP συμβαμάτων) προκάλεσε πρόωρο τερματισμό της μελέτης λόγω αποτελεσματικότητας. Η ενδιάμεση αυτή ανάλυση έδειξε μια μείωση κινδύνου του TTP κατά 45% (95% CI: 29 - 57%), $p < 0,0001$. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμητη συγκριτικά με τους 9,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με λιποσωματική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμητη. Αυτά τα αποτελέσματα, παρόλο που δεν έχουν ωριμάσει, αποτέλεσαν την οριζόμενη από το πρωτόκολλο τελική ανάλυση. Η τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (OS) που πραγματοποιήθηκε μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 8,6 ετών δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη OS μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 30,8 μήνες (95% CI: 25,2 - 36,5 μήνες) για τους ασθενείς με μονοθεραπεία βορτεζομίμητης και 33,0 μήνες (95% CI: 28,9 - 37,1 μήνες) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με λιποσωματική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμητη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Celdoxome pegylated liposomal είναι μια μορφή μακράς διάρκειας πεγκυλιωμένης λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα περιέχουν στην επιφάνειά τους εμφυτευμένα τμήματα του υδρόφιλου πολυμερούς μεθοξυπολυαιθυλενικής γλυκόλης (MPEG). Αυτές οι γραμμικές MPEG ομάδες εκτείνονται στην επιφάνεια των λιποσωμάτων και δημιουργούν ένα προστατευτικό κάλυμμα, που μειώνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λιπιδικής μεμβράνης διπλής στιβάδας και των συστατικών του πλάσματος. Αυτό επιτρέπει στα λιποσώματα του Celdoxome pegylated liposomal να παραμένουν για παρατεταμένη χρονική περίοδο μέσα στην κυκλοφορία του αίματος. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα είναι αρκετά μικρά (μέση διάμετρος περίπου 100 nm), ώστε να περνούν ακέραια (να εξαγγειώνονται) διαμέσου των ελαττωματικών αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους όγκους. Η διείσδυση των πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων διαμέσου των αιμοφόρων αγγείων και η είσοδος και συσσώρευσή τους σε όγκους έχει καταδειχθεί σε ποντικούς με όγκους από καρκίνωμα του παχέος εντέρου C-26 και σε διαγονιδιακούς ποντικούς με βλάβες παρόμοιες με εκείνες του σαρκώματος Karosi. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχουν επίσης μια χαμηλής διαπερατότητας λιπιδιακή εσωτερική υποστηρικτική δομή και ένα εσωτερικό υδατικό ρυθμιστικό σύστημα που σε συνδυασμό διατηρούν την υδροχλωρική δοξορουβικίνη εγκλωβισμένη καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής των λιποσωμάτων στην κυκλοφορία.

Η φαρμακοκινητική πλάσματος της λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης στους ανθρώπους διαφέρει σημαντικά από αυτή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για πρότυπα σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Σε χαμηλότερες δόσεις (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2), η λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική. Πάνω από το δοσολογικό εύρος των 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 η λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη επέδειξε μη γραμμική φαρμακοκινητική. Η κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη παρουσιάζει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς (όγκος κατανομής, 700 έως $1\ 100 \text{ l/m}^2$) και ταχεία κάθαρση (24 έως 73 l/h/m^2). Αντιθέτως, το φαρμακοκινητικό προφίλ της λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης υποδηλώνει ότι αυτή περιορίζεται κυρίως στο αγγειακό υγρό και ότι η κάθαρση της δοξορουβικίνης από το αίμα εξαρτάται από τον λιποσωματικό φορέα. Η δοξορουβικίνη γίνεται διαθέσιμη αφού τα λιποσώματα εξαγγειωθούν και εισέλθουν στους ιστούς.

Σε ισοδύναμες δόσεις, η συγκέντρωση στο πλάσμα και οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη

(AUC) για τη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη που αντιπροσωπεύουν κυρίως πεγκυλιωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη (που περιέχει 90 έως 95% της μετρούμενης δοξορουβικίνης) είναι σημαντικά υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με τα κλασικά σκευάσματα της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής δοξορουβικίνης εκτιμήθηκε σε 120 ασθενείς από 10 διαφορετικές κλινικές δοκιμές χρησιμοποιώντας την προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής δοξορουβικίνης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 10 mg/m² έως 60 mg/m² περιγράφηκε καλύτερα από ένα μη γραμμικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εισαγωγή μηδενικής τάξης και Michaelis - Menten εξάλειψη. Η μέση ενδογενής κάθαρση της λιποσωματικής δοξορουβικίνης ήταν 0,030 l/h/m² (εύρος 0,008 - 0,152 l/h/m²) και ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,93 l/m² (εύρος 0,96 - 3,85 l/m²) προσεγγίζοντας τον όγκο του πλάσματος. Ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής κυμαινόταν μεταξύ 24 - 231 ωρών, με μέσο όρο 73,9 ώρες.

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού

Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής δοξορουβικίνης όπως υπολογίστηκε σε 18 ασθενείς με καρκίωμα του μαστού ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,016 l/h/m² (εύρος 0,008 - 0,027 l/h/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,46 l/m² (εύρος 1,10 - 1,64 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 71,5 ώρες (εύρος 45,2 - 98,5 ώρες).

Ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών

Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής δοξορουβικίνης που υπολογίστηκε σε 11 ασθενείς με καρκίωμα των ωοθηκών ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,021 l/h/m² (εύρος 0,009 - 0,041 l/h/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος της κατανομής ήταν 1,95 l/m² (εύρος 1,67 - 2,40 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 75,0 ώρες (εύρος 36,1 - 125 ώρες).

KS σχετιζόμενο με AIDS

Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής δοξορουβικίνης στο πλάσμα έχει εκτιμηθεί σε 23 ασθενείς με KS, που έλαβαν εφάπαξ δόσεις 20 mg/m² χορηγούμενες με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της λιποσωματικής δοξορουβικίνης (που αφορούν κατά κύριο λόγο την πεγκυλιωμένη λιποσωματική υδροχλωρική δοξορουβικίνη και χαμηλά επίπεδα μη ενκαψυλιωμένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης) που παρατηρήθηκαν μετά από τις δόσεις των 20 mg/m² παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ασθενείς με AIDS-KS που έλαβαν λιποσωματική δοξορουβικίνη

	Μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα
Παράμετρος	20 mg/m ² (n=23)
Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα* (μg/ml)	8,34 ± 0,49
Κάθαρση στο πλάσμα (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Όγκος κατανομής (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (μg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ χρόνος ημιζωής (ώρες)	5,2 ± 1,4
λ ₂ χρόνος ημιζωής (ώρες)	55,0 ± 4,8

* Μετρήσεις στο τέλος μιας 30λεπτης έγχυσης

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε ζώα, το τοξικολογικό προφίλ της λιποσωματικής δοξορουβικίνης, παρουσιάζει μεγάλες ομοιότητες με αυτό που αναφέρθηκε για ανθρώπους οι οποίοι λαμβάνουν επί μακρόν εγχύσεις κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Με τη λιποσωματική δοξορουβικίνη, η ενκαψυλίωση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχει ως αποτέλεσμα τα παρακάτω που διαφέρουν όμως σε ένταση ως εξής:

Καρδιοτοξικότητα

Μελέτες σε κουνέλια έδειξαν ότι η καρδιοτοξικότητα της λιποσωματικής δοξορουβικίνης είναι μειωμένη σε σύγκριση με τα συμβατικά σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δερματική τοξικότητα

Σε μελέτες που έγιναν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της λιποσωματικής δοξορουβικίνης σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκαν σοβαρές δερματικές φλεγμονές και σχηματισμοί ελκών που παρατηρήθηκαν σε δόσεις ανάλογες με της κλινικής πράξης. Στη μελέτη με σκύλους, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα αυτών των αλλοιώσεων μειώθηκαν μειώνοντας τη δόση ή επιμηκύνοντας τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων. Παρόμοιες δερματικές βλάβες, οι οποίες περιγράφονται ως παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς μετά από μακροχρόνια ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναφυλακτοειδής αντίδραση

Κατά τη διάρκεια τοξικολογικών μελετών, με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε σκύλους, παρατηρήθηκε μια οξεία αντίδραση που χαρακτηρίζεται από υπόταση, ωχρή βλεννώδη μεμβράνη, σιελόρροια, έμετο και περίοδοι υπερδραστηριότητας που ακολουθούνται από υποδραστηριότητα και λήθαργο μετά από τη χορήγηση πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων (εικονικού φαρμάκου). Μια παρόμοια αλλά λιγότερο σοβαρή αντίδραση σημειώθηκε επίσης σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λιποσωματική δοξορουβικίνη και κλασική δοξορουβικίνη.

Η υπόταση μειώθηκε με χορήγηση αντισταμινικών προ της θεραπείας. Εντούτοις η αντίδραση αυτή δεν ήταν απειλητική για τη ζωή και οι σκύλοι ανέκαμψαν γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τοπική τοξικότητα

Μελέτες υποδόριας ανεκτικότητας έδειξαν ότι η λιποσωματική δοξορουβικίνη, αντίθετα από την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη, προξενεί ηπότερο τοπικό ερεθισμό ή βλάβη στον ιστό μετά από πιθανή εξαγωγή.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με τη λιποσωματική δοξορουβικίνη, η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το φαρμακολογικά δραστικό συστατικό του Celdoxome pegylated liposomal, είναι μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα εικονικού φαρμάκου δεν είναι ούτε μεταλλαξιογόνα ούτε γονοτοξικά.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η λιποσωματική δοξορουβικίνη έχει ως αποτέλεσμα ήπια έως μέτρια ατροφία των ωοθηκών και των όρχεων σε ποντίκια μετά από εφάπαξ δόση 36 mg/kg. Μειωμένο ορχικό βάρος και υποσπερμία παρουσιάστηκε σε αρουραίους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις $\geq 0,25$ mg/kg/ημέρα και παρατηρήθηκε διάχυτη εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων και αξιοσημείωτη μείωση της σπερματογένεσης σε σκύλους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.6).

Νεφροτοξικότητα

Μια μελέτη έδειξε ότι η λιποσωματική δοξορουβικίνη σε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μεγαλύτερη της διπλάσιας της κλινικής δόσης προκαλεί νεφρική τοξικότητα σε πιθήκους. Νεφρική τοξικότητα έχει παρατηρηθεί με ακόμα χαμηλότερες εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε αρουραίους και κουνέλια. Από τη στιγμή που η αξιολόγηση της βάσης δεδομένων ασφάλειας μετά την κυκλοφορία για τη λιποσωματική δοξορουβικίνη σε ασθενείς δεν έχει δείξει ότι η λιποσωματική δοξορουβικίνη ευθύνεται σημαντικά για νεφροτοξικότητα, αυτά τα ευρήματα σε πιθήκους μπορεί να μην έχουν σχέση με την εκτίμηση κινδύνου του ασθενούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άλας νατρίου της N-(καρβονυλ-μεθοξυπολυαιθυλενο-γλυκόλη 2000)-1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο-3 φωσφοαιθανολαμίνης (MPEG-DSPE)
Φωσφατιδυλοχολίνη, υδρογονωμένη (σόγια) (HSPC)
Χοληστ-5-εν-3β-όλη
Αμμώνιο θειϊκό
Σακχαρόζη
Ιστιδίνη
Υδωρ για ενέσιμα
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξειδίου (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

18 μήνες

Μετά την αραίωση

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου και αποσπώμενο πώμα αλουμινίου και πολυπροπυλενίου (PP) που περιέχει όγκο 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Συσκευασία

1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Να μην χρησιμοποιείτε υλικό που παρουσιάζει ενδείξεις ιζήματος ή άλλη σωματιδιακή ύλη.

Χρειάζεται προσοχή κατά τον χειρισμό της διασποράς Celdoxome pegylated liposomal. Πρέπει να χρησιμοποιείτε γάντια. Εάν το Celdoxome pegylated liposomal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως καλά με σαπούνι και νερό. Το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων, σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Η δόση του Celdoxome pegylated liposomal που θα χορηγηθεί πρέπει να καθοριστεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Μια αποστειρωμένη σύριγγα πρέπει να γεμίσει με τον σωστό όγκο του Celdoxome pegylated liposomal. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσηπτη τεχνική αφού δεν υπάρχει συντηρητικό ή βακτηριοστατικός παράγοντας μέσα στο Celdoxome pegylated liposomal. Η κατάλληλη δόση του Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί μέσα σε διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση πριν από τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί σε 250 ml, και για δόσεις ≥ 90 mg, το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί σε 500 ml. Αυτό μπορεί να εγχυθεί μέσα σε 60 ή 90 λεπτά όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Η χρήση άλλου διαλύτη εκτός του διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση ή η παρουσία οποιουδήποτε βακτηριοστατικού παράγοντα, όπως η βενζυλική αλκοόλη, μπορεί να προκαλέσει την καθίζηση του Celdoxome pegylated liposomal.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Celdoxome pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μιας περιφερικής φλέβας. Να μη το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.

Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτέμβριος 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση υδροχλωρική δοξορουβικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml του πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διασποράς προς έγχυση περιέχει 2 mg πεγκυλιωμένης λιποσωματικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει άλας νατρίου της N-(καρβονυλ-μεθοξυπολυαιθυλενο-γλυκόλη 2000)-1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο-3 φωσφοαιθανολαμίνης, φωσφατιδυλοχολίνη, υδρογονωμένη (σόγια), χοληστ-5-εν-3β-όλη, αμμώνιοθειικό, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και νατρίου υδροξειδίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

20 mg/10 ml

1 φιαλίδιο

10 φιαλίδια

50 mg/25 ml

1 φιαλίδιο

10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κυτταροτοξικό

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΓΥΑΛΙΝΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ (25 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα

υδροχλωρική δοξορουβικίνη

IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/25 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΓΥΑΛΙΝΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ (10 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα

υδροχλωρική δοξορουβικίνη

IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση
υδροχλωρική δοξορουβικίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Celdoxome pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Celdoxome pegylated liposomal
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Celdoxome pegylated liposomal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Celdoxome pegylated liposomal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Celdoxome pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του

Το Celdoxome pegylated liposomal είναι ένας παράγοντας κατά των όγκων.

Το Celdoxome pegylated liposomal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων. Το Celdoxome pegylated liposomal επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου της ωοθήκης. Χρησιμοποιείται για να θανατώνει τα καρκινικά κύτταρα, να συρρικνώνει το μέγεθος του όγκου, να επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου και να παρατείνει την επιβίωσή σας.

Το Celdoxome pegylated liposomal χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο, τη βορτεζομίμη, για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, ενός καρκίνου του αίματος, σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία.

Το Celdoxome pegylated liposomal χρησιμοποιείται επίσης για να βελτιώσει το σάρκωμα του Καρσι συμπεριλαμβανομένων επιπέδωσης, μείωσης, ακόμη και συρρίκνωσης του καρκίνου. Άλλα συμπτώματα του σαρκώματος Καρσι, όπως οίδημα γύρω από τον όγκο, μπορεί επίσης να βελτιωθούν ή να εξαφανιστούν.

Το Celdoxome pegylated liposomal περιέχει ένα δραστικό συστατικό, το οποίο μπορεί να αλληλεπιδρά με τα κύτταρα με τέτοιο τρόπο ώστε να σκοτώνει επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα. Η υδροχλωρική δοξορουβικίνη στο Celdoxome pegylated liposomal είναι κλεισμένη μέσα σε πολύ μικρά σφαιρίδια που ονομάζονται πεγκυλιωμένα λιποσώματα, τα οποία βοηθούν στη μεταφορά του φαρμάκου από το αίμα στους καρκινικούς ιστούς περισσότερο, παρά στον υγιή φυσιολογικό ιστό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Celdoxome pegylated liposomal

Μην χρησιμοποιήσετε το Celdoxome pegylated liposomal

- σε περίπτωση αλλεργίας στην υδροχλωρική δοξορουβικίνη, τα φιστίκια ή τη σόγια, ή σε

οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν λάβετε το Celdoxome pegylated liposomal:

- εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε θεραπεία για καρδιακή ή ηπατική νόσο
- εάν έχετε διαβήτη, γιατί το Celdoxome pegylated liposomal περιέχει ζάχαρη με αποτέλεσμα ίσως να απαιτείται προσαρμογή της αγωγής που λαμβάνετε για το διαβήτη
- εάν έχετε σάρκωμα Kaposi και σας έχει αφαιρεθεί ο σπλήνας
- εάν παρατηρήσετε έλκη, δυσχρωματισμό ή οποιαδήποτε δυσφορία στο στόμα σας.

Οι περιπτώσεις διάμεσων πνευμονοπαθειών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων. Τα συμπτώματα της διάμεσης πνευμονοπάθειας είναι ο βήχας και η δύσπνοια, κάποιες φορές μαζί με πυρετό, τα οποία δεν προκαλούνται από σωματική δραστηριότητα. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια αν αντιμετωπίσετε συμπτώματα που ενδέχεται να αποτελούν σημάδια διάμεσης πνευμονοπάθειας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Celdoxome pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους, επειδή δεν είναι γνωστό πώς θα τα επηρεάσει αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Celdoxome pegylated liposomal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

- εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα
- σχετικά με οποιοδήποτε άλλες αντικαρκινικές θεραπείες λαμβάνετε ή έχετε λάβει στο παρελθόν, καθώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με θεραπείες που μειώνουν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Αν δεν είστε σίγουροι σχετικά με τις θεραπείες που έχετε λάβει ή για τυχόν παθήσεις που είχατε, συζητήστε το θέμα με τον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το δραστικό συστατικό του Celdoxome pegylated liposomal, μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια που εσείς ή ο σύντροφός σας παίρνετε το Celdoxome pegylated liposomal καθώς και έξι μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας με Celdoxome pegylated liposomal.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη μπορεί να είναι επιβλαβής στα βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας με Celdoxome pegylated liposomal. Οι ειδικοί υγείας συνιστούν οι γυναίκες που φέρουν τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιοδήποτε συνθήκες ώστε να αποφύγουν μετάδοση του HIV.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε κούραση ή υπνηλία από τη θεραπεία με Celdoxome pegylated liposomal.

Το Celdoxome pegylated liposomal περιέχει έλαιο σόγιας και νάτριο

Το Celdoxome pegylated liposomal περιέχει έλαιο σόγιας. Αν είστε αλλεργικός στο φιστίκι ή στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Celdoxome pegylated liposomal».

Το Celdoxome pegylated liposomal περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Celdoxome pegylated liposomal

Το Celdoxome pegylated liposomal είναι μια μοναδική σύνθεση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Πόσο Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιηθεί

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, το Celdoxome pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 50 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες για όσο διάστημα η νόσος δεν εξελίσσεται και είστε σε θέση να ανεχθείτε την αγωγή.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για πολλαπλό μυέλωμα και έχετε ήδη λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία, το Celdoxome pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 30 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας) ως ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρα την ημέρα 4 από το σχήμα 3 εβδομάδων βορτεζομίμπης αμέσως μετά την έγχυση βορτεζομίμπης. Η δόση επαναλαμβάνεται εφ' όσον ανταποκρίνεστε ικανοποιητικά και ανέχετε τη θεραπεία.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για σάρκωμα Kaposi, το Celdoxome pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 20 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 2 έως 3 εβδομάδες για 2 - 3 μήνες και στη συνέχεια όσο συχνά αυτό είναι απαραίτητο, για να διατηρηθεί η βελτίωση της κατάστασής σας.

Πώς χορηγείται το Celdoxome pegylated liposomal

Το Celdoxome pegylated liposomal θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό σας υπό μορφή ενστάλαξης (έγχυση) στη φλέβα. Ανάλογα με τη δόση και την ένδειξη, αυτή μπορεί να διαρκέσει από 30 λεπτά μέχρι περισσότερο από μία ώρα (π.χ. 90 λεπτά).

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Celdoxome pegylated liposomal από την κανονική

Οξεία υπερδοσολογία επιδεινώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπως στοματικά έλκη ή μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο αίμα. Η θεραπεία θα περιλαμβάνει χορήγηση αντιβιοτικών, μετάγγιση αιμοπεταλίων και χρήση παραγόντων που διεγείρουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων και συμπτωματική αγωγή των στοματικών ελκών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Celdoxome pegylated liposomal, οι παρακάτω αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν:

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)
- φλεγμονή και στένωση των αεραγωγών στους πνεύμονες, που προκαλεί βήχα, συριγμό και δυσκολία στην αναπνοή (άσθμα)
- εξάψεις, εφίδρωση, ρίγη ή πυρετός
- πόνος ή δυσφορία στο θώρακα
- οσφυαλγία
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- γρήγοροι κτύποι της καρδιάς

- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις)

Μπορεί να εμφανιστεί διαρροή του υγρού της ένεσης από τις φλέβες στους ιστούς κάτω από το δέρμα. Εάν η ενστάλαξη σας τσούζει ή πονά ενώ λαμβάνετε τη δόση του Celdoxome pegylated liposomal, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Θα πρέπει να ειδοποιηθεί αμέσως ο γιατρός σας εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- εμφανίζετε πυρετό, νιώθετε κουρασμένοι ή έχετε σημεία μωλωπισμού ή αιμορραγίας (πολύ συχνές)
- ερυθρότητα, πρήξιμο, ξεφλούδισμα ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια (σύνδρομο «χεριού-ποδιού»). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά και μερικές φορές είναι σοβαρές. Σε σοβαρές περιπτώσεις, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν ορισμένες καθημερινές δραστηριότητες και μπορεί να διαρκέσουν 4 εβδομάδες ή περισσότερο προτού υποχωρήσουν πλήρως. Ο γιατρός μπορεί να θελήσει να καθυστερήσει την έναρξη ή/και να μειώσει τη δόση της επόμενης θεραπείας (βλ. Στρατηγικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του συνδρόμου «χεριού-ποδιού», παρακάτω)
- πηγές στο στόμα, σοβαρή διάρροια ή έμετος ή ναυτία (πολύ συχνές)
- λοιμώξεις (συχνές), συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών λοιμώξεων (πνευμονία) ή λοιμώξεων που μπορεί να επηρεάσουν την όρασή σας
- δυσκολία στην αναπνοή (συχνή)
- σοβαρός πόνος στο στομάχι (συχνή)
- σοβαρή αδυναμία (συχνή)
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση) (όχι συχνές)
- καρδιακή ανακοπή (η καρδιά σταματά να κτυπά), καρδιακή ανεπάρκεια, κατά την οποία η καρδιά δεν αντλεί επαρκή ποσότητα αίματος στο υπόλοιπο σώμα, η οποία σας προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή και μπορεί να οδηγήσει σε πρήξιμο των ποδιών (όχι συχνές)
- θρόμβος αίματος που μετακινείται στους πνεύμονες, προκαλεί πόνο στο στήθος και σας κάνει να έχετε δυσκολία στην αναπνοή (όχι συχνή)
- πρήξιμο, θερμότητα ή ευαισθησία στους μαλακούς ιστούς του ποδιού σας, ορισμένες φορές με πόνο ο οποίος χειροτερεύει όταν στέκεστε ή περπατάτε (σπάνια)
- σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα με φλύκταινες και ξεφλούδισμα του δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson) ή στο μεγαλύτερο μέρος του σώματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση) (σπάνια)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεταξύ των εγχύσεων, μπορεί να συμβούν τα παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης λοιμώξεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο χαμηλός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή λοίμωξη. Η αναιμία (μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων) μπορεί να προκαλέσει κόπωση και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Λόγω των πιθανών μεταβολών των κυττάρων του αίματος, θα κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος.
- μειωμένη όρεξη
- δυσκοιλιότητα
- εξανθήματα στο δέρμα, συμπεριλαμβανομένης ερυθρότητας του δέρματος, αλλεργικού δερματικού εξανθήματος, ερυθρού ή εξογκωμένου εξανθήματος στο δέρμα
- τριχόπτωση
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πόνου στους μύες και στο θωρακικό μυ, στις αρθρώσεις, στα χέρια ή στα πόδια

- αίσθημα υπερβολικής κούρασης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις, που περιλαμβάνουν σοβαρή λοίμωξη σε όλο το σώμα (σηψαιμία), πνευμονικές λοιμώξεις, λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα (έρπητς), ένας τύπος βακτηριακής λοίμωξης (λοίμωξη από σύμπλεγμα *mycobacterium avium*), ουρολοίμωξη, μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης μονιλίασης και στοματικής μονιλίασης), λοίμωξη των ριζών των τριχών, λοίμωξη ή ερεθισμό του λαιμού, λοίμωξη της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (κρυολόγημα)
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα), με πυρετό
- σοβαρή απώλεια σωματικού βάρους και μυϊκής μάζας, μη επαρκής ποσότητα νερού στο σώμα (αφυδάτωση), χαμηλό επίπεδο καλίου, νατρίου ή ασβεστίου στο αίμα
- αίσθημα σύγχυσης, άγχος, κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυρμηγκιασμα, μούδιασμα, πόνο ή απώλεια της αίσθησης του πόνου, πόνος στα νεύρα, ασυνήθιστο αίσθημα στο δέρμα (όπως μυρμηγκιασμα ή σαν κάτι να σέρνεται πάνω στο δέρμα σας), μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, κυρίως στο δέρμα
- μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης, πονοκέφαλος, αίσθημα υπερβολικής υπνηλίας με χαμηλό επίπεδο ενέργειας, αίσθημα ζάλης
- φλεγμονή των ματιών (επιπεφυκίτιδα)
- γρήγοροι κτύποι της καρδιάς
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάψεις
- δυσκολία στην αναπνοή που μπορεί να προκληθεί από σωματική δραστηριότητα, αιμορραγία από τη μύτη, βήχας
- φλεγμονή της επένδυσης του στομάχου ή του οισοφάγου, έλκη (πληγές) στο στόμα, δυσπεψία, δυσκολία στην κατάποση, πόνος στο στόμα, ξηροστομία
- δερματικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης φολιδώσης και ξηροδερμίας, ερυθρότητας του δέρματος, φλυκταίνωσης ή εξέλκωσης (πληγές) στο δέρμα, φαγούρας, κηλίδων σκουρόχρωμου δέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- μυϊκοί σπασμοί ή πόνοι
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πόνου στους μύες, στα οστά ή στην πλάτη
- πόνος κατά την ούρηση
- αλλεργική αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου, γριπώδης συνδρομή, ρίγη, φλεγμονή της επένδυσης των κοιλιοτήτων και των διαύλων του σώματος, όπως η μύτη, το στόμα ή η τραχεία, αίσθημα αδυναμίας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πρήξιμο που προκαλείται από συσσώρευση υγρού στο σώμα, πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- απώλεια σωματικού βάρους

Όταν το Celdoxome pegylated liposomal χρησιμοποιείται μόνο του, ορισμένες από αυτές τις ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν και κάποιες δεν έχουν συμβεί καθόλου.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (επιχειλίτις έρπητς ή έρπητς των γεννητικών οργάνων), μυκητιασική λοίμωξη
- χαμηλός αριθμός όλων των τύπων κυττάρων του αίματος, αυξημένος αριθμός «αιμοπεταλίων» (κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργική αντίδραση
- υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα, χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- βλάβη των νεύρων που προσβάλλει περισσότερες από μία περιοχές του σώματος
- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), λιποθυμία
- δυσάρεστη ή επώδυνη αίσθηση, κυρίως με την αφή, αίσθημα υπνηλίας
- θαμπή όραση, δακρύρροια
- αίσθημα γρήγορου ή ακανόνιστου καρδιακού κτύπου (αίσθημα παλμών), νόσος του καρδιακού μυός, καρδιακή βλάβη
- βλάβη ιστού (νέκρωση) στο σημείο χορήγησης της ένεσης, φλεγμονή φλεβών που προκαλεί πρήξιμο και πόνο, αίσθημα ζάλης όταν σηκώνεστε ή στέκεστε όρθιοι
- δυσφορία στο θώρακα

- αέρια, φλεγμονή στα ούλα (ουλίτιδα)
- δερματικά προβλήματα ή εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένης φολιδώσης ή ξεφλουδίσματος του δέρματος, αλλεργικό δερματικό εξάνθημα, έλκη (πληγές) ή κνίδωση στο δέρμα, αποχρωματισμός του δέρματος, μεταβολή του φυσικού χρώματος (χρώσης) του δέρματος, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες που προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα, προβλήματα στα νύχια, ακμή
- μυϊκή αδυναμία
- πόνος στο στήθος
- ερεθισμός ή πόνος στο σημείο χορήγησης της ένεσης
- πρήξιμο του προσώπου, υψηλή θερμοκρασία σώματος
- συμπτώματα (όπως φλεγμονή, ερυθρότητα ή πόνος) που επανεμφανίζονται σε ένα μέρος του σώματος το οποίο είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή είχε υποστεί βλάβη από ένεση χημειοθεραπείας σε μία φλέβα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1 000 άτομα)

- λοίμωξη που εμφανίζεται σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- παραγωγή χαμηλού αριθμού κυττάρων αίματος στον μυελό των οστών
- φλεγμονή του αμφιβληστροειδούς, που μπορεί να προκαλέσει μεταβολές της όρασης ή τύφλωση
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, μη φυσιολογική καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που μπορεί να εμφανίζεται με αργό καρδιακό κτύπο, πρόβλημα με την καρδιά που επηρεάζει τον καρδιακό παλμό και ρυθμό, μπλε χρώμα στο δέρμα και τον βλεννογόνο που προκαλείται από μειωμένο οξυγόνο στο αίμα
- διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων
- συσφιγτικό αίσθημα στον λαιμό
- ερεθισμένη και πρησμένη γλώσσα, έλκη (πληγές) στα χείλια
- δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες γεμάτες με υγρό
- λοίμωξη του κόλπου, ερυθρότητα του οσχέου
- προβλήματα με την επένδυση των κοιλοτήτων και των διαύλων στο σώμα, όπως η μύτη, το στόμα ή η τραχεία
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο «κρεατινίνης» στο αίμα

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- καρκίνος του αίματος που αναπτύσσεται ταχέως και προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος (οξεία μυελογενής λευχαιμία), νόσος του μυελού των οστών που προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο), καρκίνος του στόματος ή των χειλιών
- βήχας και δύσπνοια, πιθανώς συνοδευόμενα από πυρετό, που δεν προκαλούνται από σωματική δραστηριότητα (διάμεση πνευμονοπάθεια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Οι μέθοδοι πρόληψης και θεραπείας του συνδρόμου χειρός - ποδός περιλαμβάνουν τα εξής

- μουλιάζετε τα χέρια ή/και τα πόδια σε λεκάνη με κρύο νερό όταν είναι δυνατόν (π.χ. όταν βλέπετε τηλεόραση, διαβάζετε ή ακούτε ραδιόφωνο)
- κρατάτε τα χέρια και τα πόδια ακάλυπτα (όχι γάντια, κάλτσες κλπ.)
- παραμένετε σε δροσερά μέρη
- κάνετε δροσερά μπάνια κατά τη διάρκεια ζεστού καιρού
- αποφύγετε την έντονη γυμναστική που μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό στα πόδια

- (π.χ. τροχάδην)
- αποφύγετε την έκθεση του δέρματος σε πολύ ζεστό νερό (π.χ. υδρομασάζ, σάουνα)
 - αποφεύγετε στενά παπούτσια ή παπούτσια με ψηλά τακούνια.

Πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6):

- η βιταμίνη Β6 διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή,
- λάβετε 50 - 150 mg την ημέρα αρχίζοντας με την εμφάνιση των πρώτων σημείων ερυθρότητας ή μυρμηκίασης.

5. Πώς να φυλάσσετε το Celdoxome pegylated liposomal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Μετά την αραίωση

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι παρουσιάζει ενδείξεις καθίζησης ή οποιαδήποτε άλλη σωματιδιακή ύλη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Celdoxome pegylated liposomal

- Η δραστική ουσία είναι υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Κάθε ml του Celdoxome pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρική δοξορουβικίνη σε μια πεγκυλιωμένη λιπιδωμιακή μορφή.
- Τα άλλα συστατικά είναι άλας νατρίου της N-(καρβονυλ-μεθοξυπολυαιθυλενο-γλυκόλη 2000)-1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο-3 φωσφοαιθανολαμίνης (MPEG-DSPE), φωσφατιδυλοχολίνη, υδρογονωμένη (σόγια) (HSPC), χοληστ-5-εν-3β-όλη, αμμώνιο θειϊκό, σακχαρόζη, ιστιδίνη, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) και νατρίου υδροξείδιο (για τη ρύθμιση του pH). Βλ. παράγραφο «Το Celdoxome pegylated liposomal περιέχει έλαιο σόγιας και νάτριο».

Εμφάνιση του Celdoxome pegylated liposomal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση είναι στείρο, ημιδιαφανές και κόκκινο με pH 6,5. Το Celdoxome pegylated liposomal διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια με 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας (βλέπε παράγραφο 3):

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό του Celdoxome pegylated liposomal. Απαιτείται η χρήση γαντιών. Εάν το Celdoxome pegylated liposomal έλθει σε επαφή με το δέρμα ή το βλεννογόνο, ξεπλύνετε αμέσως καλά με σαπούνι και νερό. Το Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Καθορίστε τη δόση του Celdoxome pegylated liposomal που θα χορηγηθεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Γεμίστε μια αποστειρωμένη σύριγγα με τον σωστό όγκο του Celdoxome pegylated liposomal. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσηπτη τεχνική, αφού δεν υπάρχει συντηρητικό ή βακτηριοστατικός παράγοντας στο Celdoxome pegylated liposomal. Η κατάλληλη δόση του Celdoxome pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί σε διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης για έγχυση πριν από τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, αραιώστε το Celdoxome pegylated liposomal σε 250 ml και για δόσεις ≥ 90 mg, αραιώστε το Celdoxome pegylated liposomal σε 500 ml.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση χορηγείται σε ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση από την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις του Celdoxome pegylated liposomal μπορούν να χορηγηθούν μέσα σε μια περίοδο 60 λεπτών.

Στο πρόγραμμα δοκιμών του καρκίνου του μαστού, επιτράπηκε τροποποίηση της έγχυσης για τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση ως ακολούθως: 5% της συνολικής δόσης εγχέοταν αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης διπλασιαζόταν τα επόμενα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή, η έγχυση ολοκληρωνόταν την επόμενη ώρα με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει πρώιμα συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης από την έγχυση, διακόψτε αμέσως την έγχυση, χορηγήστε κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικό ή/και βραχείας διάρκειας δράσης κορτικοστεροειδές) και αρχίστε ξανά με βραδύτερο ρυθμό.

Η χρήση άλλου διαλύτη εκτός του διαλύματος γλυκόζης 5% (50 mg/ml) για έγχυση, ή η παρουσία οποιουδήποτε βακτηριοστατικού παράγοντα, όπως η βενζυλική αλκοόλη, μπορεί να προκαλέσει καθίζηση του Celdoxome pegylated liposomal.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του Celdoxome pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα 5% (50 mg/ml) γλυκόζης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μιας περιφερικής φλέβας. Να μην το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη δοξορουβικίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη διάμεση πνευμονοπάθεια από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης, σε κάποιες περιπτώσεις, μιας στενής χρονολογικής σχέσης, η PRAC θεωρεί την αιτιώδη σχέση μεταξύ της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης και της διάμεσης πνευμονοπάθειας μια τουλάχιστον λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δοξορουβικίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δοξορουβικίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.