

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung.

Celdoxome pegylated liposomal Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion ist eine liposomale Formulierung und enthält Doxorubicinhydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol (MPEG) gebunden ist. Durch den Prozess der Polyethylenglykolisierung werden die Liposomen vor der Erkennung durch das Monozyten-Makrophagen-System geschützt, was ihre Kreislaufzirkulation verlängert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion enthält 9,6 mg hydriertes (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen) (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion (steriles Konzentrat)

Durchscheinende, rote Suspension mit einem pH-Wert von 6,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Celdoxome pegylated liposomal wird bei Erwachsenen angewendet

- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialem Risiko.
- zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.
- in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
- zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) mit niedrigen CD4-Werten (< 200 CD4-Lymphozyten/mm³) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall.

Die Anwendung von Celdoxome pegylated liposomal kann entweder als primäre systemische Chemotherapie erfolgen oder als sekundäre Chemotherapie bei AIDS-KS-Patienten, bei denen die Krankheit unter einer vorherigen, systemischen Kombinationschemotherapie mit mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe – ein Vinca-Alkaloid, Bleomycin und Standard-Doxorubicin (oder sonstige Anthrazykline) – fortschreitet oder die diese Behandlung nicht tolerieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Celdoxome pegylated liposomal darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten, auf die Anwendung von Zytotoxika spezialisierten Onkologen angewendet werden.

Celdoxome pegylated liposomal zeigt eigene, besondere pharmakokinetische Eigenschaften und darf deshalb nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicinhydrochlorid ausgetauscht werden.

Dosierung

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom

Celdoxome pegylated liposomal ist in einer Dosis von 50 mg/m² einmal alle 4 Wochen intravenös zu verabreichen, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert.

Multiplles Myelom

Celdoxome pegylated liposomal ist in einer Dosis von 30 mg/m² an Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas als einstündige Infusion unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion zu applizieren. Das Bortezomib-Behandlungsschema besteht aus der Gabe von 1,3 mg/m² alle drei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11. Die Dosis sollte beibehalten werden, solange die Patienten zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen. Die für Tag 4 vorgesehene Anwendung beider Arzneimittel kann je nach medizinischer Notwendigkeit um bis zu 48 Stunden hinausgeschoben werden. Zwischen den Anwendungen von Bortezomib sollten mindestens 72 Stunden liegen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Celdoxome pegylated liposomal ist als intravenöse Infusion in einer Dosis von 20 mg/m² alle zwei bis drei Wochen zu verabreichen. Kürzere Intervalle als 10 Tage sind zu vermeiden, da eine Akkumulation des Arzneimittels und eine erhöhte Toxizität nicht ausgeschlossen werden können. Um einen therapeutischen Erfolg zu erreichen, wird eine Behandlung über zwei bis drei Monate empfohlen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie es zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolges erforderlich ist.

Für alle Patienten

Treten bei dem Patienten frühe Symptome oder Anzeichen an Reaktionen auf die Infusion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8), so ist die Infusion sofort abzubrechen, entsprechende Prämedikationen zu verabreichen (Antihistaminika und/oder Kurzzeit-Corticoide) und mit einer verlangsamten Geschwindigkeit fortzufahren.

Richtlinien für die Dosismodifikation von Celdoxome pegylated liposomal

Um Nebenwirkungen wie palmar-plantare Erythrodyssäthesie (PPE), Stomatitis oder hämatologische Toxizität zu kontrollieren, kann die Dosis reduziert oder verzögert werden. Richtlinien zur Dosismodifikation von Celdoxome pegylated liposomal als Folge dieser Nebenwirkungen sind in den Tabellen unten aufgeführt. Der Toxizitätsgrad in diesen Tabellen basiert auf den allgemeinen Toxizitätskriterien des National Cancer Institute (NCI-CTC).

Die Tabellen für PPE (Tabelle 1) und Stomatitis (Tabelle 2) enthalten die Anleitung, die zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung des Mammakarzinoms oder des Ovarialkarzinoms verwendet wurde (Modifikation des empfohlenen 4-wöchigen Behandlungszyklus): Treten diese Toxizitäten bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom auf, so kann der empfohlene 2- bis 3-wöchige Behandlungszyklus entsprechend modifiziert werden.

Die Tabelle zur hämatologischen Toxizität (Tabelle 3) zeigt die Anleitung, die nur zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom verwendet wurde. Die Dosismodifikation bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom wird im Anschluss an Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 1. Palmar-plantare Erythrodisästhesie

	Woche nach vorhergehender Dosis von Celdoxome pegylated liposomal		
Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Grad 1 (leichtes Erythem, Schwellung oder Hautschuppung, die tägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigen)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4-wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 2 (Erythem, Hautschuppung oder Schwellung, die normale körperliche Aktivitäten beeinträchtigen, jedoch nicht ausschließen; kleine Blasen oder Ulzerationen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4-wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 3 (Blasenbildung, Ulzeration oder Schwellung, die Gehen oder normale tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; Tragen von normaler Kleidung ist nicht möglich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (diffuse oder lokale Prozesse, die zu infektiösen Komplikationen, bettlägerigem Zustand oder Hospitalisierung führen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

Tabelle 2. Stomatitis

	Woche nach vorhergehender Dosis von Celdoxome pegylated liposomal		
Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Grad 1 (schmerzloses Geschwür, Erythem oder leichtes Wundsein)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25 % reduzieren; zu 4-wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch nach ärztlichem Ermessen
Grad 2	Eine zusätzliche	Eine zusätzliche	Dosis um 25 %

(schmerzhafes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann essen)	Woche abwarten	Woche abwarten	reduzieren; zu 4-wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch nach ärztlichem Ermessen
Grad 3 (schmerzhafes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann nicht essen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (parenterale oder enterale Unterstützung erforderlich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

Tabelle 3. Hämatologische Toxizität (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten) – Kontrolle von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom

Grad	Neutrophile	Thrombozyten	Modifikation
Grad 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Behandlung ohne Dosisreduktion wieder aufnehmen.
Grad 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Warten, bis die Neutrophilenzahl $\geq 1 500$ und die Thrombozytenzahl $\geq 75 000$; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Warten, bis die Neutrophilenzahl $\geq 1 500$ und die Thrombozytenzahl $\geq 75 000$; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25 000	Warten, bis die Neutrophilenzahl $\geq 1 500$ und die Thrombozytenzahl $\geq 75 000$; Dosis um 25 % reduzieren oder mit voller Dosis mit Wachstumsfaktor-Unterstützung fortfahren.

Für mit Celdoxome pegylated liposomal in Kombination mit Bortezomib behandelte Patienten mit multiplem Myelom, bei welchen eine PPE oder Stomatitis auftritt, ist die Dosierung von Celdoxome pegylated liposomal wie in den Tabellen 1 bzw. 2 beschrieben zu modifizieren. Tabelle 4 zeigt das für andere Dosismodifikationen in der klinischen Studie befolgte Schema bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mit der Kombinationstherapie mit Celdoxome pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden. Für genauere Informationen bezüglich Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib ist die Fachinformation von Bortezomib zu beachten.

Tabelle 4. Dosisanpassung für die Kombinationsbehandlung mit Celdoxome pegylated liposomal und Bortezomib – Patienten mit multiplem Myelom

Zustand des Patienten	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Fieber ≥ 38 °C und Neutrophilenzahl $< 1 000/\text{mm}^3$	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden, bei Auftreten dieser Werte vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der nächsten Dosis um 25 %.	Reduktion der nächsten Dosis um 25 %.
An einem beliebigen Tag der Anwendung nach Tag 1 jedes Zyklus: Thrombozytenzahl $< 25 000/\text{mm}^3$ Hämoglobin < 8 g/dl	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden bei Auftreten vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der Dosis um 25 % in den folgenden Zyklen, falls Bortezomib wegen	Nicht anwenden; falls 2 oder mehr Dosen in einem Zyklus nicht gegeben werden, Reduktion der Dosis um 25 % in den folgenden Zyklen.

Neutrophilenzahl < 500/mm ³	hämatologischer Toxizität reduziert wird.*	
Nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4, die mit dem Arzneimittel in Verbindung steht	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25 % für alle nachfolgenden Anwendungen.	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25 % für alle nachfolgenden Anwendungen.
Neuropathische Schmerzen oder periphere Neuropathie	Keine Dosismodifikation.	Siehe Fachinformation für Bortezomib.

* Für genauere Informationen zur Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib siehe auch Fachinformation von Bortezomib

Bei AIDS-KS-Patienten, die mit Celdoxome pegylated liposomal behandelt werden, kann hämatologische Toxizität eine Dosisreduzierung, eine Unterbrechung oder einen Aufschub der Therapie erforderlich machen. Die Therapie mit liposomalem Doxorubicin ist bei Patienten, bei denen Neutrophilen-Werte von < 1 000/mm³ und/oder Thrombozyten-Werte von < 50 000/mm³ vorliegen, vorübergehend zu unterbrechen. G-CSF (oder GM-CSF) kann als Begleittherapie zur Unterstützung der Blutbildung verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Werte in nachfolgenden Zyklen < 1 000/mm³ sind.

Leberfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Daten von liposomalem Doxorubicin, die an einer kleinen Zahl von Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin erhoben worden sind, unterscheiden sich nicht von den Werten bei Patienten mit normalen Gesamtbilirubinwerten. Jedoch sollte, bis weitere Erfahrungen vorliegen, die Dosis von Celdoxome pegylated liposomal bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, basierend auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien zum Mammakarzinom und Ovarialkarzinom wie folgt reduziert werden: Zu Beginn der Therapie wird die erste Dosis um 25 % reduziert, wenn der Bilirubinwert zwischen 1,2 und 3,0 mg/dl liegt. Ist der Bilirubinwert > 3,0 mg/dl, wird die erste Dosis um 50 % reduziert. Toleriert der Patient die erste Dosis ohne eine Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels oder der Leberenzyme, so kann die Dosis für den Zyklus 2 auf die nächste Dosisstufe erhöht werden, d. h., wurde die erste Dosis um 25 % reduziert, kann die Dosis im Zyklus 2 auf die volle Dosis erhöht werden, wurde die erste Dosis um 50 % reduziert, kann die Dosis im Zyklus 2 auf 75 % der vollen Dosis erhöht werden. Die Dosis kann auf die volle Dosis in den nachfolgenden Zyklen erhöht werden, sofern dies toleriert wird. Celdoxome pegylated liposomal kann bei Patienten mit Lebermetastasen mit gleichzeitiger Erhöhung von Bilirubin und der Leberenzyme bis zum 4fachen des oberen Grenzwertes der Normwerte angewendet werden. Die Leberfunktion ist vor der Verabreichung von Celdoxome pegylated liposomal mit üblichen klinischen Labortests, wie z. B. Bestimmung der ALT/AST (GPT/GOT), alkalischen Phosphatase und Bilirubin, zu ermitteln.

Nierenfunktionsstörungen

Da Doxorubicin in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden wird, sollte keine Dosierungsanpassung erforderlich sein. Populationspharmakokinetische Daten (bei denen die Kreatinin-clearance im Bereich von 30–156 ml/min lag) zeigen, dass die Clearance von liposomalem Doxorubicin nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten an Patienten mit einer Kreatinin-clearance von kleiner als 30 ml/min vor.

AIDS-assoziierte KS-Patienten mit Splenektomie

Da keine Erfahrungen mit Celdoxome pegylated liposomal bei Patienten, die eine Splenektomie hatten, vorliegen, wird eine Behandlung mit Celdoxome pegylated liposomal nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Eine Behandlung mit Celdoxome pegylated liposomal wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine populationsbasierte Analyse zeigt, dass ein Alter außerhalb der getesteten Grenzen (21–75 Jahre) die Pharmakokinetik von Celdoxome pegylated liposomal nicht signifikant verändert.

Art der Anwendung

Celdoxome pegylated liposomal ist als intravenöse Infusion anzuwenden. Für weitere Hinweise zur Zubereitung und besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal darf nicht als Bolusinjektion oder als unverdünnte Dispersion verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Infusionsleitung von Celdoxome pegylated liposomal über einen Seitenanschluss an eine intravenöse Infusionsleitung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung anzuschließen, um eine weitere Verdünnung zu erzielen und um das Risiko einer Thrombose und einer Extravasation auf ein Mindestmaß herabzusetzen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Inline-Sterilfilter dürfen nicht verwendet werden. Celdoxome pegylated liposomal darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für Dosen < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal ist zur Infusion in 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zu verdünnen.

Für Dosen ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal ist zur Infusion in 500 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zu verdünnen.

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom/Multiples Myelom

Um das Risiko für Infusionsreaktionen zu minimieren, ist die Initialdosis mit einer Geschwindigkeit, die nicht größer ist als 1 mg/Minute, zu verabreichen. Tritt keine Infusionsreaktion auf, so können nachfolgende Infusionen von Celdoxome pegylated liposomal in einem Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden.

Bei Patienten, die eine Infusionsreaktion zeigen, ist die Gabe der Infusion wie folgt zu modifizieren: Innerhalb der ersten 15 Minuten sind langsam 5 % der Gesamtdosis zu infundieren. Tritt keine Infusionsreaktion auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit für die folgenden 15 Minuten verdoppelt werden. Tritt erneut keine Reaktion auf, kann die Infusion innerhalb der nächsten Stunde beendet werden, so dass die Gesamt-Infusionszeit 90 Minuten beträgt.

AIDS-assoziiertes KS

Die Dosis von Celdoxome pegylated liposomal ist mit 250 ml 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung zu verdünnen und intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten zu infundieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss oder Soja, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Celdoxome pegylated liposomal darf nicht bei AIDS-KS-Patienten angewendet werden, die erfolgreich mit lokaler Therapie oder systemischer α -Interferon-Therapie behandelt werden können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Unterschiede im pharmakokinetischen Profil und in den Dosierungsschemata soll Celdoxome pegylated liposomal nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicinhydrochlorid ausgetauscht werden.

Kardiale Toxizität

Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten, die liposomales Doxorubicin verabreicht bekommen, häufig routinemäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Transitorische EKG-Veränderungen, wie beispielsweise Abflachung der T-Kurve, ST-Streckensenkung und benigne Arrhythmien sollten nicht zwingend Anlass zur Unterbrechung einer Therapie mit liposomalem Doxorubicin sein. Eine Reduktion des QRS-Komplexes wird jedoch als Anzeichen einer Kardiotoxizität gewertet. Wenn diese Veränderung auftritt, muss die Durchführung des aussagekräftigsten Tests einer Anthrazyklin-induzierten Myokard-Schädigung, die Endomyokard-Biopsie, in Erwägung gezogen werden.

Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurfraction durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzbinnenraumszintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Beginn einer Therapie mit liposomalem Doxorubicin angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von liposomalem Doxorubicin zwingend vorgeschrieben, sobald ein Patient eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 450 mg/m² überschreitet.

Die oben genannten Tests und Methoden zur Kontrolle der Herzfunktion während einer Therapie mit einem Anthrazyklin sollten in der folgenden Reihenfolge angewendet werden: EKG-Kontrolle, Messung der linksventrikulären Auswurfraction, Endomyokard-Biopsie. Falls ein Testergebnis eine – möglicherweise mit der Therapie von liposomalem Doxorubicin zusammenhängende – Herzschädigung anzeigt, muss der Nutzen einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Myokard-Schädigung abgewogen werden.

Patienten mit behandlungsbedürftigen kardiovaskulären Erkrankungen dürfen liposomales Doxorubicin nur erhalten, wenn der Nutzen für den Patienten gegenüber dem Risiko überwiegt.

Vorsicht ist bei Patienten mit Herzfunktionsstörungen geboten, die liposomales Doxorubicin erhalten.

Bei Verdacht auf Kardiomyopathie, d. h., wenn die linksventrikuläre Auswurfraction relativ im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung abgefallen ist und/oder die linksventrikuläre Auswurfraction niedriger ist als ein prognostisch relevanter Wert (z. B. < 45 %), sollte eine Endomyokard-Biopsie erwogen und der Vorteil einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig mit dem Risiko der Entwicklung einer irreversiblen Herzschädigung abgewogen werden.

Eine Herzinsuffizienz aufgrund einer Kardiomyopathie kann plötzlich, ohne vorherige EKG-Veränderungen, und auch einige Wochen nach Abschluss der Therapie auftreten.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Anthrazykline erhalten haben. Bei der Ermittlung der Gesamtdosis von Doxorubicinhydrochlorid muss auch jegliche frühere (oder begleitende) Therapie mit kardiotoxischen Verbindungen, wie z. B. anderen Anthrazyklinen/Anthrachinonen oder 5-Fluorouracil in Betracht gezogen werden. Eine kardiale Toxizität kann auch bei kumulativen Anthrazyklin-Dosen unter 450 mg/m² bei Patienten mit früherer mediastinaler Bestrahlung oder bei Patienten mit gleichzeitiger Cyclophosphamid-Therapie auftreten.

Das kardiale Sicherheitsprofil für das sowohl beim Mammakarzinom als auch beim Ovarialkarzinom empfohlene Dosierungsschema (50 mg/m²) ähnelt dem Profil bei 20 mg/m² bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (siehe Abschnitt 4.8).

Myelosuppression

Bei vielen mit liposomalem Doxorubicin behandelten Patienten besteht bereits eine Myelosuppression aufgrund ihrer HIV-Krankheit, zahlreicher begleitend angewendeter oder früher angewendeter Arzneimittel oder aufgrund von Tumoren, die das Knochenmark betreffen. In der Pivotal-Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Dosen von 50 mg/m² erhielten, war die Myelosuppression im

Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt, reversibel und war nicht mit Episoden an neutropenischen Infektionen oder Sepsis assoziiert. Darüber hinaus war die Häufigkeit einer therapieinduzierten Sepsis in einer kontrollierten, klinischen Studie mit liposomalem Doxorubicin vs. Topotecan bei den mit liposomalem Doxorubicin behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom wesentlich geringer, als bei der mit Topotecan behandelten Gruppe. Eine ähnlich niedrige Häufigkeit an Myelosuppression wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom beobachtet, die liposomales Doxorubicin in einer klinischen Studie zur First-line-Therapie erhielten. Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom scheint Myelosuppression bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom die dosislimitierende Nebenwirkung zu sein (siehe Abschnitt 4.8). Aufgrund der Möglichkeit einer Knochenmarkssuppression muss eine periodische Überwachung des Blutbildes während einer Behandlung mit liposomalem Doxorubicin durchgeführt werden. Diese sollte jedoch mindestens vor jeder Dosisverabreichung von liposomalem Doxorubicin durchgeführt werden.

Eine anhaltende schwere Myelosuppression kann zu einer Superinfektion oder Hämorrhagie führen.

In kontrollierten, klinischen Studien bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, in denen gegen ein Behandlungsschema mit Bleomycin/Vincristin verglichen wurde, traten unter Behandlung mit liposomalem Doxorubicin opportunistische Infektionen häufiger auf. Patienten und Ärzte müssen von dieser höheren Inzidenz wissen und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen.

Sekundäre hämatologische Malignome

Wie bei anderen DNS-schädigenden, antineoplastischen Substanzen auch, wurde nach Erhalt einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin über das Auftreten einer sekundären, akuten myeloischen Leukämie und Myelodysplasien bei Patienten berichtet. Daher sollte jeder Patient, der mit Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen.

Sekundäre orale Neoplasien

Bei Patienten mit einer Langzeit-Exposition von liposomalem Doxorubicin (länger als ein Jahr) oder die eine Gesamtdosis liposomales Doxorubicin von mehr als 720 mg/m² erhielten, wurden sehr seltene Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom berichtet. Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom wurden sowohl während der Behandlung mit liposomalem Doxorubicin als auch bis zu 6 Jahre nach Erhalt der letzten Dosis diagnostiziert. Patienten müssen in regelmäßigen Intervallen auf orale Ulzerationen oder andere orale Beschwerden, die auf ein sekundäres Mundhöhlenkarzinom hinweisen könnten, untersucht werden.

Mit der Infusion einhergehende Reaktionen

Schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche, mit der Infusion einhergehende Reaktionen können innerhalb einiger Minuten nach Beginn der Infusion von Celdoxome pegylated liposomal auftreten. Diese sind charakterisiert durch allergieartige oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Symptomen wie Asthma, Hautrötung, urtikariaartiger Hautausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Pruritus, Schwitzen, Kurzatmigkeit, Gesichtsoedeme, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb oder im Hals und/oder Hypotonie. Sehr selten wurden auch Krampfanfälle in Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen beobachtet. Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt meist ohne eine zusätzliche Therapie diese Symptome. Jedoch sollten zur Behandlung dieser Symptome Arzneimittel (wie Antihistamine, Corticosteroide, Adrenalin und Antikonvulsiva) sowie eine Notfallausrüstung für einen sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen. Nachdem alle Symptome behoben sind, kann bei den meisten Patienten die Behandlung ohne ein erneutes Wiederauftreten fortgesetzt werden. Mit der Infusion einhergehende Reaktionen treten nach dem ersten Behandlungszyklus selten wieder auf. Um das Risiko für mit der Infusion einhergehende Reaktionen zu minimieren, sollte die Anfangsdosis mit einer Geschwindigkeit verabreicht werden, die nicht höher als 1 mg/Minute ist (siehe Abschnitt 4.2).

Palmar-plantare Erythrodyssästhesie (PPE)

Die PPE ist durch schmerzhafte, gerötete makuläre Hauteruptionen charakterisiert. Wird bei Patienten diese Nebenwirkung beobachtet, tritt sie in der Regel nach zwei oder drei Behandlungszyklen auf. Eine Besserung erfolgt in der Regel innerhalb von 1–2 Wochen; in einigen Fällen kann es bis zu 4 Wochen oder länger bis zur völligen Rückbildung dauern. Pyridoxin in einer Dosis von 50–150 mg pro Tag und Corticosteroide wurden zur Prophylaxe und Behandlung der PPE eingesetzt, jedoch wurden diese Therapien nicht in Phase-III-Studien evaluiert. Andere Möglichkeiten, eine PPE zu verhindern und zu behandeln, umfassen das Kühlhalten von Händen und Füßen durch Eintauchen in kaltes Wasser (Duschen, Bäder oder Schwimmen), die Vermeidung von intensiver Hitze und heißem Wasser und das Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Socken, Handschuhe oder enganliegende Schuhe). Die PPE scheint primär vom Dosierungsschema abzuhängen und kann durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls um 1–2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) vermindert werden. Jedoch kann die Hautreaktion für einige Patienten schwer und schwächend sein und zu einem Abbruch der Behandlung führen (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, gab es Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD), die akut beginnen kann, einige davon mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten eine Verschlechterung von Atemwegssymptomen wie Dyspnoe, trockener Husten und Fieber auftritt, sollte die Behandlung mit Celdoxome pegylated liposomal unterbrochen und der Patient umgehend untersucht werden. Wenn eine ILD bestätigt wird, sollte Celdoxome pegylated liposomal abgesetzt und der Patient angemessen behandelt werden.

Extravasation

Obwohl über eine lokale Nekrose nach einer Extravasation nur sehr selten berichtet wurde, wird Celdoxome pegylated liposomal als lokal reizend eingestuft. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid als Liposomen-Formulierung das Potenzial einer Extravasationsschädigung verringert. Bei jeglichen Anzeichen oder Symptomen einer Extravasation (z. B. Brennen, Erythem) muss die Infusion sofort abgebrochen werden und über eine andere Vene erneut begonnen werden. Die lokale Therapie der Extravasationsstelle mit Eis über einen Zeitraum von ungefähr 30 Minuten kann nützlich sein, um die lokale Reaktion zu lindern. Celdoxome pegylated liposomal darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Diabetiker

Es muss beachtet werden, dass jede Durchstechflasche Celdoxome pegylated liposomal Saccharose enthält und dass Celdoxome pegylated liposomal mit einer 5%igen (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verabreicht wird.

Für häufige Nebenwirkungen, die eine Modifikation der Dosis oder Unterbrechung der Behandlung notwendig machen, siehe Abschnitt 4.8.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit liposomalem Doxorubicin durchgeführt, obwohl Phase-II-Kombinationsstudien mit konventionellen, chemotherapeutischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit gynäkologischen, bösartigen Erkrankungen durchgeführt wurden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie mit Standard- Doxorubicinhydrochlorid Wechselwirkungen zeigen, ist Vorsicht geboten. Celdoxome pegylated liposomal kann unter Umständen, wie andere Doxorubicinhydrochlorid-Präparate, die Toxizität anderer zytostatischer Therapien vergrößern. Während klinischer Studien an

Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Mamma- und Ovarialkarzinom), die begleitend Cyclophosphamid oder Taxane erhalten haben, wurden keine zusätzlichen Toxizitäten beobachtet. Bei Patienten mit AIDS wurde über Verschlimmerung der Cyclophosphamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis und Verstärkung der Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin bei Standard-Doxorubicinhydrochlorid berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Zytostatika, insbesondere bei myelotoxischen Substanzen, ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, eine Schwangerschaft so lange zu vermeiden, wie sie oder ihr männlicher Partner Celdoxome pegylated liposomal erhalten und darüber hinaus sechs Monate nach Abschluss der Therapie von Celdoxome pegylated liposomal (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Von Doxorubicinhydrochlorid wird angenommen, dass es, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, schwere konnatale Defekte verursachen kann. Daher darf Celdoxome pegylated liposomal nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Doxorubicinhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Mütter müssen vor Beginn der Doxorubicinhydrochlorid-Behandlung das Stillen einstellen, da viele Arzneimittel, einschließlich Anthrazykline, in die Muttermilch übergehen und auf Grund des Potentials schwerwiegender Nebenwirkungen durch Doxorubicinhydrochlorid für gestillte Kinder. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

Fertilität

Der Einfluss von Doxorubicinhydrochlorid auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Doxorubicinhydrochlorid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde in bisherigen klinischen Studien selten (< 5 %) Schwindelgefühl und Schläfrigkeit im Zusammenhang mit der Verabreichung von Doxorubicinhydrochlorid beobachtet. Patienten, die an diesen Nebenwirkungen leiden, dürfen nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Neutropenie, Übelkeit, Leukopenie, Anämie und Müdigkeit.

Schwere Nebenwirkungen (Nebenwirkungen der Grade 3/4, die bei $\geq 2\%$ der Patienten auftraten) waren Neutropenie, PPE, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Stomatitis, Fatigue, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Pyrexie, Dyspnoe und Pneumonie. Weniger häufig aufgetretene schwere Nebenwirkungen waren Pneumocystis jirovecii-Pneumonien, Abdominalschmerzen, Infektionen durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis, Asthenie, Herzstillstand,

Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Venenthrombosen, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, toxisch epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, welche bei 4.231 Patienten auftraten, die Celdoxome pegylated liposomal zur Behandlung des Mammakarzinoms, des Ovarialkarzinoms, des multiplen Myeloms sowie des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms erhielten. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls berücksichtigt, wobei diese mit „^b“ gekennzeichnet sind. Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig: ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind, wenn relevant, die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Celdoxome pegylated liposomal behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
		Pneumonie
		Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
		Infektion durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis
		Infektion durch Mycobacterium avium
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Harnwegsinfektion
		Infektion
		Infektion der oberen Atemwege
		orale Candidose
	Follikulitis	
	Pharyngitis	
	Nasopharyngitis	
Gelegentlich	Herpes simplex	
	Pilzinfektion	
Selten	opportunistische Infektion (einschließlich <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionellen</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonellen</i> , <i>Staphylokokken</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberkulose</i>) ^a	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	akute myeloische Leukämie ^b
		Myelodysplastisches Syndrom ^b
		orale Neoplasien ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie
		Neutropenie
		Lymphopenie
		Anämie (einschließlich hypochrome Anämie)
	Häufig	Thrombozytopenie
		febrile Neutropenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
		Thrombozytose
Selten	Knochenmarksinsuffizienz	
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
		anaphylaktische Reaktion
	Selten	anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
	Häufig	Kachexie
		Dehydratation
		Hypokaliämie
		Hyponatriämie
	Gelegentlich	Hypokalzämie
Hyperkaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Hypomagnesiämie
		Verwirrtheit
		Angstgefühl
		Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schlaflosigkeit
		periphere Neuropathie
		periphere sensorische Neuropathie
		Neuralgie
		Parästhesie
		Hypoästhesie
		Dysgeusie
		Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Lethargie
		Schwindel
		Polyneuropathie
		Krampfanfall
		Synkope
		Dysästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Somnolenz
	Gelegentlich	Konjunktivitis
		verschwommenes Sehen
	Selten	Tränenfluss
Retinitis		
Herzerkrankungen ^a	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Palpitationen
		Herzstillstand
		Herzinsuffizienz
		kongestive Herzinsuffizienz
		Kardiomyopathie
	Selten	Kardiotoxizität
		ventrikuläre Arrhythmien
		Rechtsschenkelblock
		Überleitungsstörung
		atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen	Häufig	Zyanose
		Hypertonie
		Hypotonie
	Gelegentlich	Hitzewallungen
		Lungenembolie
		Nekrose an der Injektionsstelle (einschließlich Nekrose der Weichteile und Nekrose der Haut)
		Phlebitis
	Selten	orthostatische Hypotonie
		Thrombophlebitis
		Venenthrombosen
Erkrankungen der Atemwege, des	Häufig	Vasodilatation
		Dyspnoe
		Belastungsdyspnoe

Brustraums und Mediastinum		Epistaxis
		Husten
	Gelegentlich	Asthma
		Brustbeschwerden
	Selten	Engegefühl im Hals
	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Stomatitis
		Übelkeit
		Erbrechen
		Diarrhö
		Obstipation
	Häufig	Gastritis
		aphtöse Stomatitis
		Mundulzera
		Dyspepsie
		Dysphagie
		Oesophagitis
		Abdominalschmerzen
		obere Abdominalschmerzen
		orale Schmerzen
	Mundtrockenheit	
Gelegentlich	Flatulenz	
	Gingivitis	
Selten	Glossitis	
	Lippengeschwür	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Palmar-plantare Erythrodyästhesie (PPE) ^a
		Hautausschlag (einschließlich erythematöser, makulopapulöser und papulöser Hautausschlag)
		Alopezie
	Häufig	Hautabschälung
		Blasen
		Hauttrockenheit
		Erythem
		Pruritus
		Hyperhidrose
	Hyperpigmentierung der Haut	
	Gelegentlich	Dermatitis
		exfoliative Dermatitis
		Akne
		Hautgeschwür
		allergische Dermatitis
		Urtikaria
		Hautverfärbungen
		Petechien
		Pigmentstörung
Störung des Nagels		
Selten	toxische epidermale Nekrolyse	
	Erythema multiforme	
	bullöse Dermatitis	
	lichenoid Keratose	
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ^b	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Skelett-/Muskelschmerzen (einschließlich Skelett-/Muskelschmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten)

	Häufig	Muskelkrämpfe Myalgie Arthralgie Knochenschmerzen			
	Gelegentlich	Muskelschwäche			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Schmerzen in der Brust			
	Selten	Vaginitis skrotales Erythem			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie Fatigue			
		Häufig	infusionsassoziierte Reaktionen Schmerzen Brustschmerzen grippeartige Erkrankung Schüttelfrost Schleimhautentzündung Asthenie Malaise Ödem periphere Ödeme		
	Gelegentlich		Extravasation an der Injektionsstelle Reaktion an der Injektionsstelle Gesichtsödem Hyperthermie		
			Selten	Störung der Schleimhaut	
			Untersuchungen	Häufig	Gewichtsverlust
				Gelegentlich	verminderte Auswurfraction
	Selten			anormale Leberfunktionswerte (einschließlich Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels, erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte und erhöhte Aspartat-Aminotransferasewerte) erhöhter Kreatininspiegel im Blut	
			Gelegentlich	Radiation-Recall-Phänomen ^a	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				

^a siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

^b Nebenwirkung nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Palmar-plantare Erythrodyssästhesie

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung, die in klinischen Studien zum Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom berichtet wurde, war die palmar-plantare Erythrodyssästhesie (PPE). Die Gesamtinzidenz der PPE betrug 41,3 % bzw. 51,1 %. Die Ausprägung war meist mild, über schwere Fälle (Grad 3) wurde bei 16,3 % bzw. 19,6 % der Patientinnen berichtet. Die Inzidenz lebensbedrohlicher Ausprägungen (Grad 4) wurde mit < 1 % berichtet. Gelegentlich führte die PPE zu einem dauerhaften Therapieabbruch (1,9 % und 10,8 %). Eine PPE wurde bei 16 % der Patienten mit multiplem Myelom beobachtet, die mit einer Kombinationstherapie von Celdoxome pegylated liposomal und Bortezomib behandelt wurden. Eine PPE 3. Grades trat bei 5 % der Patienten auf. Es wurde keine PPE 4. Grades beobachtet. Die PPE-Rate war bei AIDS-KS-Patienten wesentlich niedriger (1,3 % aller Grade; 0,4 % PPE Grad 3; keine PPE Grad 4). Siehe Abschnitt 4.4.

Opportunistische Infektionen

Nebenwirkungen, die die Atmungsorgane betreffen, traten in klinischen Studien mit liposomalem Doxorubicin häufig auf und können mit opportunistischen Infektionen (OI) bei AIDS-Patienten in Verbindung stehen. Opportunistische Infektionen wurden bei KS-Patienten nach der Anwendung von liposomalem Doxorubicin beobachtet und traten häufig bei Patienten mit HIV-induzierter Immunschwäche auf. Die am häufigsten in klinischen Studien beobachteten opportunistischen Infektionen waren Candidiasis, Infektionen durch Zytomegalievirus, Herpes simplex, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie und Infektionen durch Mycobacterium avium.

Kardiale Toxizität

Ein häufigeres Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einer Doxorubicin-Therapie in einer kumulativen Lebenszeitdosis von $> 450 \text{ mg/m}^2$ oder bei niedrigeren Dosen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren verbunden. Endomyokard-Biopsien zeigen bei neun von zehn AIDS-KS-Patienten, die kumulative Dosen von liposomalem Doxorubicin von mehr als 460 mg/m^2 erhalten, keine Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Die empfohlene Dosis von Celdoxome pegylated liposomal für AIDS-KS-Patienten beträgt 20 mg/m^2 alle zwei bis drei Wochen. Die kumulative Dosis, ab der die Kardiotoxizität für diese AIDS-KS-Patienten klinisch signifikant sein kann ($> 400 \text{ mg/m}^2$), würde erfordern, dass mehr als 20 Behandlungen mit Celdoxome pegylated liposomal über einen Zeitraum von 40 bis 60 Wochen vorgenommen werden müssten.

Darüber hinaus wurden an 8 Patientinnen mit soliden Tumoren Endomyokard-Biopsien durchgeführt, die kumulative Anthrazyklin-Dosen von 509 mg/m^2 bis 1.680 mg/m^2 erhalten hatten. Der Bereich des Billingham-Kardiotoxizitäts-Index betrug Grad 0–1,5. Diese Werte entsprechen keiner oder einer leichten Kardiotoxizität.

In der Pivotal-Phase-III-Studie im Vergleich mit Doxorubicin entsprachen 58/509 (11,4 %) der randomisierten Patientinnen (10 wurden mit einer Dosis von 50 mg/m^2 alle 4 Wochen mit liposomalem Doxorubicin behandelt im Vergleich zu 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen bei einer Dosis von 60 mg/m^2 alle 3 Wochen) den durch das Protokoll definierten Kriterien bezüglich Kardiotoxizität während der Behandlung und/oder der Nachbeobachtungsphase. Die Kardiotoxizität war definiert zum einen als ein um 20 Punkte oder höherer Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten, sofern der verbleibende LVEF-Wert innerhalb der normalen Grenzen verblieb, zum anderen als ein um 10 Punkte oder höherer Abfall, sofern der LVEF-Wert anormale Werte annahm (weniger als die Untergrenze des Normalwertes). Keine der 10 mit liposomalem Doxorubicin behandelten Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, entwickelte Anzeichen und Symptome einer CHF. Im Gegensatz hierzu entwickelten 10 von 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, auch Anzeichen und Symptome einer CHF.

Bei Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich einer Untergruppe von Patientinnen mit Mamma- und Ovarialkarzinom, die mit einer Anthrazyklin-Dosis von $50 \text{ mg/m}^2/\text{Zyklus}$ mit kumulativen Lebenszeitdosen von bis zu 1.532 mg/m^2 behandelt wurden, war die Häufigkeit an klinisch signifikanter Herzfunktionsstörung gering. Von den 418 Patienten, die mit einer Dosis von liposomalem Doxorubicin von $50 \text{ mg/m}^2/\text{Zyklus}$ behandelt wurden und bei denen vor der Behandlung die Ausgangswerte der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) und mindestens eine Follow-up-Messung durch MUGA-Scans durchgeführt wurde, hatten 88 Patienten kumulative Anthrazyklin-Dosen von $> 400 \text{ mg/m}^2$, eine Gesamtdosis, die mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulärer Toxizität für konventionelle Doxorubicin-Zubereitungen verbunden ist. Nur 13 von diesen 88 Patienten (15 %) hatten mindestens eine klinisch signifikante Änderung in ihrer LVEF, definiert als ein LVEF-Wert kleiner als 45 % oder eine Abnahme von mindestens 20 Punkten vom Ausgangswert. Darüber hinaus brach nur 1 Patient (kumulative Anthrazyklin-Dosis von 944 mg/m^2) die Studien-Behandlung aufgrund von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz ab.

Radiation-Recall-Phänomen

Gelegentlich traten Hautreaktionen, die durch vorhergehende Strahlentherapie bedingt waren, im Zusammenhang mit der Verabreichung von liposomalem Doxorubicin wieder auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit Doxorubicinhydrochlorid verschlimmert die toxischen Wirkungen hinsichtlich Mukositis, Leukopenie und Thrombozytopenie. Die Behandlung einer akuten Überdosierung besteht darin, den hochgradig myelosupprimierten Patienten ins Krankenhaus einzuweisen, ihn mit Antibiotika, Thrombozyten- und Granulozyten-Transfusionen zu versorgen und die Mukositis symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, Anthracycline und verwandte Substanzen, ATC-Code: L01DB01.

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Celdoxome pegylated liposomal ist Doxorubicinhydrochlorid, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces peucetius* var. *caesius* gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine randomisierte Phase-III-Studie von liposomalem Doxorubicin im Vergleich mit Doxorubicin an Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurde bei 509 Patientinnen durchgeführt. Das im Prüfplan spezifizierte Studienziel, die Nicht-Unterlegenheit zwischen liposomalem Doxorubicin und Doxorubicin zu zeigen, wurde erreicht. Die Hazard Ratio (HR) für das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 1,00 (95%-KI für HR = 0,82–1,22). Die an prognostizierte Variablen angepasste HR der Behandlung für das progressionsfreie Überleben war identisch mit dem PFS für die ITT-Gruppe.

Die primäre Analyse der Kardiotoxizität zeigte, dass das Risiko einer kardialen Nebenwirkung in Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis mit liposomalem Doxorubicin signifikant niedriger war als mit Doxorubicin (HR = 3,16, $p < 0,001$). Bei kumulativen Dosen über 450 mg/m² traten unter liposomalem Doxorubicin keine kardialen Ereignisse auf.

Eine Phase-III-Vergleichsstudie von liposomalem Doxorubicin gegen Topotecan bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom nach dem Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie wurde mit 474 Patientinnen durchgeführt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die mit liposomalem Doxorubicin behandelten Patientinnen gegenüber den mit Topotecan behandelten Patientinnen, gekennzeichnet durch eine Hazard Ratio (HR) von 1,216 (95%-KI: 1,000; 1,478),

p = 0,050. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 56,3 %, 34,7 % und 20,2 % für liposomales Doxorubicin verglichen mit 54,0 %, 23,6 % und 13,2 % bei Topotecan.

In der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-sensitiven Erkrankung war der Unterschied größer: HR von 1,432 (95%-KI: 1,066; 1,923), p = 0,017. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 74,1 %, 51,2 % und 28,4 % für liposomales Doxorubicin verglichen mit 66,2 %, 31,0 % und 17,5 % bei Topotecan.

Die Behandlungsergebnisse waren ähnlich in der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-refraktären Erkrankung: HR von 1,069 (95%-KI: 0,823; 1,387), p = 0,618. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 41,5 %, 21,1 % und 13,8 % für liposomales Doxorubicin verglichen mit 43,2 %, 17,2 % und 9,5 % bei Topotecan.

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie der Phase III mit 646 Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten hatten und die während einer Anthracyclin-basierten Therapie keine Progression zeigten, wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit liposomalem Doxorubicin und Bortezomib mit einer Bortezomib-Monotherapie verglichen. Im Vergleich zu den mit Bortezomib-Monotherapie behandelten Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts „Progressionsfreie Zeit“ (Time to Progression, TTP) für Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus liposomalem Doxorubicin und Bortezomib behandelt wurden, wie die Risiko-Reduktion (RR) von 35 % (95%-KI: 21–47 %), p < 0,0001 auf der Basis von 407 TTP-Ereignissen zeigt. Die mediane TTP betrug 6,9 Monate bei Patienten mit Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 8,9 Monaten bei Patienten mit Kombinationstherapie aus liposomalem Doxorubicin und Bortezomib. Eine im Prüfplan festgelegte Zwischenanalyse (basierend auf 249 TTP-Ereignissen) führte aufgrund der Wirksamkeit zur vorgezogenen Beendigung der Studie. Diese Zwischenanalyse zeigte eine Risikoreduktion im Bereich der TTP von 45 % (95%-KI: 29–57 %), p < 0,0001. Die mediane TTP betrug 6,5 Monate für Patienten unter Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 9,3 Monaten für Patienten unter der Kombinationstherapie aus liposomalem Doxorubicin und Bortezomib. Diese Ergebnisse, obwohl nicht endgültig, begründeten die im Prüfplan definierte finale Analyse. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS), die nach einem medianen Follow-up von 8,6 Jahren durchgeführt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 30,8 Monate (95%-KI: 25,2–36,5 Monate) bei den Patienten mit Bortezomib als Monotherapie und 33 Monate (95%-KI: 28,9–37,1 Monate) bei den Patienten, die liposomales Doxorubicin plus Bortezomib als Kombinationstherapie erhielten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Celdoxome pegylated liposomal ist eine polyethylenglykolisierte Liposomen-Formulierung von Doxorubicinhydrochlorid mit einer langen Zirkulationszeit. Die polyethylenglykolisierten Liposomen enthalten an der Oberfläche gebundene hydrophile Methoxypolyethylenglykol(MPEG)-Ketten. Diese linearen MPEG-Ketten ragen aus der Liposomenoberfläche heraus und schaffen so eine Schutzschicht, die die Wechselwirkungen zwischen der Lipid-Doppelmembran und Plasmabestandteilen vermindert. Hierdurch können die Celdoxome pegylated liposomal Liposomen länger im Blutkreislauf zirkulieren. Die polyethylenglykolisierten Liposomen sind so klein (durchschnittlicher Durchmesser von ungefähr 100 nm), dass sie intakt durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren hindurchtreten (extravasieren) können. Der Nachweis, dass polyethylenglykolisierte Liposomen aus Blutgefäßen in Tumoren eindringen und sich dort ansammeln, konnte bei Mäusen mit C-26 Colon-Karzinomen und bei transgenen Mäusen mit KS-ähnlichen Läsionen geführt werden. Die polyethylenglykolisierten Liposomen besitzen darüber hinaus eine Lipidmatrix mit geringer Permeabilität und ein wässriges Puffersystem im Inneren, die gemeinsam dafür sorgen, dass Doxorubicinhydrochlorid während der Zirkulationszeit in den Liposomen eingeschlossen bleibt.

Die Pharmakokinetik von liposomalem Doxorubicinhydrochlorid beim Menschen unterscheidet sich signifikant von der in der Fachliteratur angegebenen Pharmakokinetik üblicher Doxorubicinhydrochlorid-Präparate. Bei niedrigeren Dosierungen (10 mg/m² bis 20 mg/m²) zeigt liposomales Doxorubicinhydrochlorid eine lineare Pharmakokinetik. Über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² zeigt liposomales Doxorubicinhydrochlorid eine nicht lineare

Pharmakokinetik. Standard- Doxorubicinhydrochlorid zeigt eine ausgeprägte Gewebeverteilung (Verteilungsvolumen: 700 bis 1 100 l/m²) und eine schnelle Eliminations-Clearance (24 bis 73 l/h/m²). Im Gegensatz hierzu weist das pharmakokinetische Profil von liposomalem Doxorubicinhydrochlorid darauf hin, dass es überwiegend auf das Flüssigkeitsvolumen der Gefäße beschränkt bleibt und die Clearance von Doxorubicin aus dem Blut vom Liposomen-Träger abhängt. Doxorubicin wird verfügbar, nachdem die Liposomen aus den Gefäßen ausgetreten und in das Gewebekompartiment eingetreten sind.

Bei vergleichbaren Dosen sind die Plasmakonzentration und die AUC-Werte von liposomalem Doxorubicinhydrochlorid, welches größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicinhydrochlorid enthält (90 % bis 95 % der Gesamtmenge des Doxorubicins), bedeutend höher als jene Werte, die mit Standard- Doxorubicinhydrochlorid-Präparaten erzielt werden.

Celdoxome pegylated liposomal ist nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anzuwenden.

Populations-Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von liposomalem Doxorubicin wurde an 120 Patienten von 10 verschiedenen klinischen Studien mit Hilfe der Methode zur Bestimmung der Pharmakokinetik in größeren Patienten-Kollektiven erhoben. Die Pharmakokinetik von liposomalem Doxorubicin über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² wurde am besten durch ein nicht lineares Zwei-Kompartiment-Modell nullter Ordnung und Michaelis-Menten-Elimination beschrieben. Die mittlere intrinsische Clearance von liposomalem Doxorubicin betrug 0,030 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,152 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,93 l/m² (Bereich 0,96 bis 3,85 l/m²), wobei dies annähernd dem Plasmavolumen entsprach. Die Halbwertszeit lag zwischen 24 und 231 Stunden bei einem Mittelwert von 73,9 Stunden.

Patientinnen mit Mammakarzinom

Die Pharmakokinetik von liposomalem Doxorubicin, die an 18 Patientinnen mit Mammakarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,016 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,027 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,46 l/m² (Bereich 1,10 bis 1,64 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 71,5 Stunden (Bereich 45,2 bis 98,5 Stunden).

Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Die Pharmakokinetik von liposomalem Doxorubicin, die an 11 Patientinnen mit Ovarialkarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,021 l/h/m² (Bereich 0,009 bis 0,041 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,95 l/m² (Bereich 1,67 bis 2,40 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 75,0 Stunden (Bereich 36,1 bis 125 Stunden).

AIDS-assoziierte KS-Patienten

Die Pharmakokinetik von liposomalem Doxorubicin im Plasma wurde bei 23 Patienten mit KS ausgewertet, denen Einzeldosen von 20 mg/m² Doxorubicinhydrochlorid in einer 30minütigen Infusion verabreicht wurden. Die pharmakokinetischen Parameter von liposomalem Doxorubicin (größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicinhydrochlorid und geringe Anteile an nicht eingeschlossenem Doxorubicinhydrochlorid), die nach Dosen von 20 mg/m² festgestellt wurden, sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6. Pharmakokinetische Parameter bei mit liposomalem Doxorubicin behandelten AIDS-KS-Patienten

	Mittelwert ± Standardabweichung
Parameter	20 mg/m ² (n = 23)

Max. Plasmakonzentration* ($\mu\text{g/ml}$)	8,34 \pm 0,49
Plasma-Clearance ($l/h/m^2$)	0,041 \pm 0,004
Verteilungsvolumen (l/m^2)	2,72 \pm 0,120
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	590,00 \pm 58,7
$t_{1/2}(\lambda_1)$ (h)	5,2 \pm 1,4
$t_{1/2}(\lambda_2)$ (h)	55,0 \pm 4,8

* Gemessen am Ende einer 30minütigen Infusion

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Verabreichung bei Tieren zeigte sich, dass das Toxizitätsprofil von liposomalem Doxorubicin bei Tieren dem Toxizitätsprofil einer Dauerinfusion mit Standard-Doxorubicinhydrochlorid beim Menschen sehr ähnlich ist. Bei liposomalem Doxorubicin, in dem Doxorubicinhydrochlorid in polyethylenglykolisierten Liposomen eingeschlossen vorliegt, treten die Effekte jedoch wie im Folgenden beschrieben unterschiedlich stark auf:

Kardiotoxizität

Studien mit Kaninchen haben gezeigt, dass die Kardiotoxizität von liposomalem Doxorubicin im Vergleich zu der bei konventionellen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen herabgesetzt ist.

Dermatologische Toxizität

In Studien mit wiederholter Verabreichung von liposomalem Doxorubicin in klinisch relevanten Dosen bei Ratten und Hunden wurden schwerwiegende Hautentzündungen und Ulzerationen beobachtet. In der Studie mit Hunden wurden Auftreten und Schweregrad dieser Läsionen durch Reduzierung der Dosis oder Verlängerung der Dosisintervalle verringert. Ähnliche Hautläsionen, die als palmar-plantare Erythrodyssästhesie bezeichnet werden, wurden auch bei Patienten nach intravenöser Dauerinfusion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anaphylaktoide Reaktion

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung bei Hunden wurde nach Verabreichung von polyethylenglykolisierten Liposomen als Placebo eine akute Reaktion beobachtet, die sich durch Blutdruckabfall, blasse Schleimhäute, Speichelfluss, Erbrechen und Phasen der Überaktivität – gefolgt von herabgesetzter Aktivität – und Lethargie äußerte. Eine ähnliche aber weniger heftige Reaktion wurde bei Hunden, die mit liposomalem Doxorubicin und Standard-Doxorubicin behandelt wurden, beobachtet.

Das Ausmaß der blutdrucksenkenden Reaktion wurde durch eine Vorbehandlung mit Antihistaminen herabgesetzt. Diese Reaktion war jedoch nicht lebensbedrohlich und die Hunde erholten sich schnell nach Absetzen der Behandlung.

Lokale Toxizität

Subkutane Verträglichkeits-Studien weisen darauf hin, dass liposomales Doxorubicin nach einer möglichen Extravasation im Vergleich zu Standard-Doxorubicinhydrochlorid geringere Reizungen oder Schädigungen des Gewebes verursacht.

Mutagenität und Karzinogenität

Obwohl keine Studien mit liposomalem Doxorubicin durchgeführt wurden, ist Doxorubicinhydrochlorid, der pharmakologisch wirksame Bestandteil von Celdoxome pegylated liposomal, als mutagen und karzinogen bekannt. Polyethylenglykolisierte, wirkstofffreie Liposomen sind weder mutagen noch genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Liposomales Doxorubicin verursachte eine geringfügige bis mäßige Ovar- und Hoden-Atrophie bei Mäusen nach einer Einmaldosis von 36 mg/kg. Vermindertes Hodengewicht und Hypospermie wurden bei Ratten nach wiederholten Dosen von $\geq 0,25$ mg/kg/Tag festgestellt. Bei Hunden beobachtete man eine diffuse Degeneration der Samenkanälchen und eine markante Abnahme der Spermatogenese nach wiederholten Dosen von 1 mg/kg/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

Nierentoxizität

Eine Studie hat gezeigt, dass liposomales Doxorubicin bei einer einmaligen intravenösen Dosis von mehr als der doppelten klinischen Dosis renale Toxizität bei Affen hervorruft. Bei Ratten und Kaninchen wurde renale Toxizität sogar bei niedrigeren einmaligen Dosen von Doxorubicinhydrochlorid beobachtet. Da eine Auswertung der post-marketing Sicherheitsdatenbank für liposomales Doxorubicin bei Patienten keinen signifikanten Hinweis auf eine durch liposomales Doxorubicin verursachte Nierentoxizität ergeben hat, mögen diese Ergebnisse bei Affen keine Relevanz auf die Risikobewertung für Patienten haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α -{2-[1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoxy]ethylcarbonyl}- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40-Natriumsalz (MPEG-DSPE)

Hydriertes (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sojabohnen) (HSPC)

Cholesterol

Ammoniumsulfat

Saccharose

Histidin

Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchsfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit einem Brombutylgummistopfen und einem Flip-off-Schnappdeckel aus Aluminium und PP mit einem Volumen von 10 ml (20 mg) oder 25 ml (50 mg).

Packungsgröße

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie keine Lösungen, die Niederschläge oder andere Partikel aufweisen.

Die Handhabung von Celdoxome pegylated liposomal-Dispersion muss mit Vorsicht erfolgen. Dabei müssen Handschuhe getragen werden. Wenn Celdoxome pegylated liposomal mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die Flächen sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Celdoxome pegylated liposomal muss auf die Weise gehandhabt und vernichtet werden, die auch für andere Arzneimittel gegen Krebs üblich ist, entsprechend den lokalen Anforderungen.

Die zu verabreichende Dosis von Celdoxome pegylated liposomal ist zu bestimmen (gemäß der empfohlenen Dosis und der Körperoberfläche des Patienten). Das entsprechende Volumen von Celdoxome pegylated liposomal ist der Durchstechflasche mit einer sterilen Spritze zu entnehmen. Aseptische Bedingungen müssen unbedingt eingehalten werden, da Celdoxome pegylated liposomal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Hilfsstoffe enthält. Die entsprechende Dosis muss vor der Verabreichung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Für Dosen < 90 mg ist Celdoxome pegylated liposomal in 250 ml und für Dosen \geq 90 mg in 500 ml zu verdünnen. Dies kann dann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden wie unter Abschnitt 4.2 genauer beschrieben.

Die Benutzung eines anderen Verdünnungsmittels als 5%ige (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung oder die Zugabe eines bakteriostatischen Hilfsstoffs, wie Benzylalkohol, kann einen Niederschlag mit Celdoxome pegylated liposomal herbeiführen.

Es wird empfohlen, die Celdoxome-pegylated-liposomal-Infusionsleitung über einen Seitenanschluss an eine Infusion mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur intravenösen Infusion anzuschließen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden.

Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muss vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15 September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen- Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion
Doxorubicinhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion enthält 2 mg pegylated liposomal
Doxorubicinhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält α -{2-[1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoxy]ethylcarbamoyl}- ω -methoxypoly(oxyethylen)-
40-Natriumsalz, Hydriertes (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sojabohnen), Cholesterol, Ammoniumsulfat,
Saccharose, Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

20 mg/10 ml

1 Durchstechflasche

10 Durchstechflaschen

50 mg/25 ml

1 Durchstechflasche

10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anwenden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Zytotoxisch

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE AUS GLAS (25 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml steriles Konzentrat

Doxorubicinhydrochlorid

i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/25 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE AUS GLAS (10 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml steriles Konzentrat

Doxorubicinhydrochlorid

i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion Doxorubicinhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Celdoxome pegylated liposomal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Celdoxome pegylated liposomal beachten?
3. Wie ist Celdoxome pegylated liposomal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Celdoxome pegylated liposomal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Celdoxome pegylated liposomal und wofür wird es angewendet?

Celdoxome pegylated liposomal ist ein Arzneimittel gegen Krebs.

Celdoxome pegylated liposomal wird eingesetzt zur Behandlung von Krebserkrankungen der weiblichen Brust bei Patientinnen mit einem Risiko für Herzerkrankungen. Celdoxome pegylated liposomal wird auch zur Behandlung von Krebserkrankungen der Eierstöcke angewendet. Es wird verwendet, um Krebszellen abzutöten, die Größe des Tumors zu verkleinern, das Wachstum des Tumors zu verzögern und um Ihr Überleben zu verlängern.

Celdoxome pegylated liposomal wird in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, Bortezomib, auch der Behandlung des multiplen Myeloms, einer Krebserkrankung des Blutes, bei Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhielten, angewendet.

Celdoxome pegylated liposomal wird auch in der Behandlung des Kaposi-Sarkoms angewendet und kann zur Abflachung, Aufhellung und zum Rückgang der Tumoren führen. Andere Symptome des Kaposi-Sarkoms wie eine Schwellung im Bereich des Tumors können ebenfalls verbessert oder zum Verschwinden gebracht werden.

Celdoxome pegylated liposomal enthält einen Arzneistoff, der so auf Körperzellen einwirkt, dass er Krebszellen auf gezielte Weise abtötet. Doxorubicinhydrochlorid ist in Celdoxome pegylated liposomal in winzige Kügelchen eingeschlossen, die polyethylenglykolisierte Liposomen heißen. Diese Liposomen helfen, den Wirkstoff aus der Blutbahn mehr in das Krebsgewebe als in das gesunde, normale Gewebe zu transportieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Celdoxome pegylated liposomal beachten?

Celdoxome pegylated liposomal darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Doxorubicinhydrochlorid, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Celdoxome pegylated liposomal erhalten,

- wenn Sie irgendein Medikament zur Behandlung einer Herz- oder Lebererkrankung erhalten
- wenn Sie an Diabetes leiden, da Celdoxome pegylated liposomal Zucker enthält. Dies kann eine Anpassung der Behandlung Ihres Diabetes erforderlich machen
- wenn Sie ein Kaposi-Sarkom haben und Ihnen die Milz entfernt wurde
- wenn Sie wunde Stellen, Verfärbungen oder irgendwelche Beschwerden in Ihrem Mund bemerken.

Bei Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, traten Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen auf, einige davon mit tödlichem Ausgang. Die Symptome einer interstitiellen Lungenerkrankung sind Husten und Kurzatmigkeit, mitunter mit Fieber, die nicht durch körperliche Aktivität verursacht werden. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn bei Ihnen Symptome auftreten, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen könnten.

Kinder und Jugendliche

Celdoxome pegylated liposomal darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf Kinder und Jugendliche nicht bekannt sind.

Anwendung von Celdoxome pegylated liposomal zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker,

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden
- über alle anderen derzeitigen und vorangegangenen Tumortherapien, da Behandlungen, die die Anzahl der weißen Blutkörperchen herabsetzen, mit besonderer Sorgfalt durchgeführt werden müssen, weil dies zu einer weiteren Reduktion der weißen Blutkörperchen beitragen kann. Wissen Sie nicht genau, welche Behandlungen Sie erhalten oder unter welchen Krankheiten Sie gelitten haben, besprechen Sie das bitte mit Ihrem Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Da der Wirkstoff von Celdoxome pegylated liposomal, Doxorubicinhydrochlorid, Missbildungen verursachen kann, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie glauben, schwanger zu sein. Vermeiden Sie eine Schwangerschaft, während Sie oder Ihr Partner Celdoxome pegylated liposomal erhalten sowie 6 Monate nach Beendigung der Celdoxome-pegylated-liposomal-Behandlung.

Da Doxorubicinhydrochlorid schädlich für Kinder sein kann, die gestillt werden, müssen Frauen das Stillen vor Beginn der Celdoxome-pegylated-liposomal-Behandlung einstellen. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich müde oder schläfrig durch die Behandlung mit Celdoxome pegylated liposomal fühlen.

Celdoxome pegylated liposomal enthält Sojaöl und Natrium

Celdoxome pegylated liposomal enthält Sojaöl. Es darf nicht angewendet werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnuss oder Soja sind. Siehe Abschnitt „Celdoxome pegylated liposomal darf nicht angewendet werden“.

Celdoxome pegylated liposomal enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Celdoxome pegylated liposomal anzuwenden?

Celdoxome pegylated liposomal ist eine eigene, besondere Formulierung. Deshalb darf es nicht gegen andere Zubereitungen mit Doxorubicinhydrochlorid ausgetauscht werden.

In welcher Dosierung wird Celdoxome pegylated liposomal angewendet?

Wenn Sie wegen Brustkrebs oder Eierstockkrebs behandelt werden, wird Ihnen Celdoxome pegylated liposomal in einer Dosis von 50 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht) verabreicht werden. Die Dosis wird alle 4 Wochen wiederholt und zwar solange, wie die Erkrankung nicht fortschreitet und Sie die Behandlung vertragen.

Wenn Sie wegen eines multiplen Myeloms behandelt werden und bereits mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wird Celdoxome pegylated liposomal mit einer Dosis von 30 mg pro Quadratmeter Ihrer Körperoberfläche (errechnet aus Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht) als einstündige Infusion am Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion verabreicht. Die Anwendung wird wiederholt so lange Sie zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen.

Wenn Sie wegen eines Kaposi-Sarkoms behandelt werden, wird Ihnen Celdoxome pegylated liposomal in einer Dosis von 20 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht) verabreicht werden. Sie erhalten diese Dosis alle 2 bis 3 Wochen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten. Danach erfolgt die Behandlung so oft, wie es für den Erhalt des Therapieerfolges nötig ist.

Wie Celdoxome pegylated liposomal angewendet wird

Celdoxome pegylated liposomal wird Ihnen von Ihrem Arzt über einen Tropf als Infusion in eine Vene verabreicht. Abhängig von der Dosis und dem Anwendungsgebiet kann dies 30 Minuten oder länger als eine Stunde (z. B. 90 Minuten) dauern.

Wenn Sie eine größere Menge von Celdoxome pegylated liposomal angewendet haben, als Sie sollten

Eine akute Überdosierung verschlimmert die Nebenwirkungen, wie Geschwüre im Mund oder die Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Thrombozyten im Blut. Die Behandlung schließt die Anwendung von Antibiotika, Transfusionen von Thrombozyten, die Anwendung von Faktoren, die die Produktion von weißen Blutkörperchen stimulieren sowie eine symptomatische Behandlung der Mundentzündungen mit ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der Infusion

Während der Celdoxome-pegylated-liposomal-Infusion können folgende Reaktionen auftreten:

- schwere allergische Reaktion, die ein geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen, einen geschwollenen Mund, eine geschwollene Zunge oder einen geschwollenen Rachen einschließen kann; Schluck- oder Atembeschwerden; juckender Hautausschlag (Nesselsucht);
- entzündete und verengte Atemwege in der Lunge, die Husten, Keuchen und Kurzatmigkeit (Asthma) verursachen;
- Hitzewallungen, Schwitzen, Schüttelfrost oder Fieber;

- Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb;
- Rückenschmerzen;
- hoher oder niedriger Blutdruck;
- schneller Herzschlag;
- Krämpfe (Krampfanfälle).

Es kann zum Austritt der Injektionsflüssigkeit aus den Venen in das Gewebe unter der Haut kommen. Spüren Sie während der Infusion von Celdoxome pegylated liposomal am Tropfeinlauf ein Brennen oder Schmerzen, teilen Sie das bitte sofort Ihrem Arzt mit.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Ihr Arzt muss sofort benachrichtigt werden, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt wird:

- wenn Sie Fieber bekommen, sich müde fühlen, oder wenn Sie Anzeichen von Blutergüssen oder Blutungen haben (sehr häufig);
- Rötung, Schwellung, Schälten oder Empfindlichkeit, hauptsächlich an den Händen oder Füßen („Hand-Fuß-Syndrom“).
Diese Nebenwirkungen wurden sehr häufig beobachtet und sind manchmal schwer. In schweren Fällen können diese Nebenwirkungen bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und 4 Wochen oder länger anhalten, bevor sie vollständig abklingen. Unter Umständen kann der Arzt den Beginn der nächsten Behandlung verzögern und/oder die Dosis reduzieren (siehe folgenden Abschnitt „Strategien zur Vorbeugung und Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms“);
- wunde Stellen im Mund, starker Durchfall oder Erbrechen oder Übelkeit (sehr häufig);
- Infektionen (häufig), einschließlich Lungeninfektionen (Lungenentzündung) oder Infektionen, die Ihre Sehkraft beeinträchtigen können;
- Kurzatmigkeit (häufig);
- starke Bauchschmerzen (häufig);
- starke Schwäche (häufig);
- schwere allergische Reaktion, die ein geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen, einen geschwollenen Mund, eine geschwollene Zunge oder einen geschwollenen Rachen einschließen kann; Schluck- oder Atembeschwerden; juckender Hautausschlag (Nesselsucht) (gelegentlich);
- Herzstillstand (Herz hört auf zu schlagen); Herzinsuffizienz, bei der das Herz nicht genügend Blut in den Rest des Körpers pumpt, wodurch es zu Kurzatmigkeit und einem Anschwellen der Beine kommen kann (gelegentlich);
- Blutgerinnsel, das in die Lunge wandert, Schmerzen im Brustkorb verursacht und zu Kurzatmigkeit führt (gelegentlich);
- Schwellungen, Wärmegefühl oder Spannung in den Weichteilen der Beine, die manchmal von Schmerzen begleitet werden, welche sich beim Stehen oder Laufen verschlimmern (selten);
- schwerer oder lebensbedrohlicher Hautausschlag mit Blasen und sich abschälender Haut, insbesondere um Mund, Nase, Augen und Genitalien (Stevens-Johnson-Syndrom) oder über den größten Teil des Körpers (toxische epidermale Nekrolyse) (selten).

Andere Nebenwirkungen

Zwischen den Infusionen kann Folgendes auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen, wodurch ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen kann. In seltenen Fällen kann eine niedrige Zahl von weißen Blutkörperchen zu schweren Infektionen führen. Anämie (Abnahme der roten Blutkörperchen) kann Müdigkeit verursachen; ein Abfall der Zahl der Blutplättchen kann das Blutungsrisiko erhöhen. Ihr Blut wird aufgrund der möglichen Veränderungen der Anzahl der Blutkörperchen regelmäßig kontrolliert werden;
- verminderter Appetit;
- Verstopfung;

- Hautausschläge, einschließlich Hautrötung, allergischer Hautausschlag, roter oder erhabener Hautausschlag;
- Haarausfall;
- Schmerzen einschließlich Schmerzen in Muskeln und Brustmuskel, Gelenk, Arm oder Bein;
- starkes Müdigkeitsgefühl.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen des gesamten Körpers (Sepsis), Lungeninfektionen, Infektionen mit dem Herpes-Zoster-Virus (Gürtelrose), eine Art bakterielle Infektion (Mycobacterium-Avium-Komplex-Infektion), Infektionen der Harnwege, Pilzinfektionen (einschließlich Soor und Mundfäule), Infektionen der Haarwurzeln, infizierter oder gereizter Rachen, infizierte Nase, Nebenhöhlen oder Rachen (Erkältung);
- niedrige Zahl einer Art von weißen Blutkörperchen (Neutrophile), mit Fieber;
- starker Gewichtsverlust und Muskelschwund, zu wenig Flüssigkeit im Körper (Dehydratation), niedriger Kalium-, Natrium- oder Kalziumgehalt im Blut;
- Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Depression, Schlafstörungen;
- Nervenschäden, die zu Kribbeln, Taubheitsgefühlen, Schmerzen oder Verlust der Schmerzempfindung, Nervenschmerzen, ungewöhnlichem Gefühl in der Haut (wie Kribbeln oder Ameisenlaufen), vermindertem Gefühl oder verminderter Empfindlichkeit, insbesondere in der Haut, führen können;
- Veränderung des Geschmacksempfindens, Kopfschmerzen, sehr schläfriges Gefühl mit geringer Energie, Schwindelgefühl;
- entzündete Augen (Bindehautentzündung);
- schneller Herzschlag;
- hoher oder niedriger Blutdruck, plötzliches Erröten der Haut;
- Kurzatmigkeit, die durch körperliche Aktivität hervorgerufen werden kann, Nasenbluten, Husten;
- entzündete Magenschleimhaut oder Speiseröhre, Geschwüre (wunde Stellen) im Mund, Verdauungsstörungen, Schluckbeschwerden, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit;
- Hautprobleme, einschließlich schuppiger oder trockener Haut, Hautrötungen, Blasen oder Geschwüre (wunde Stellen) auf der Haut, Juckreiz, dunklen Hautflecken;
- übermäßiges Schwitzen;
- Muskelkrämpfe oder Muskelschmerzen;
- Schmerzen unter anderem in den Muskeln, Knochen oder im Rücken;
- Schmerzen beim Wasserlassen;
- allergische Reaktion auf die Infusion des Arzneimittels, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, entzündete Schleimhäute der Hohlräume und Gänge im Körper, wie z. B. Nase, Mund oder Luftröhre, Schwächegefühl, allgemeines Unwohlsein, Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung im Körper, geschwollene Hände, Knöchel oder Füße;
- Gewichtsverlust.

Wenn Celdoxome pegylated liposomal allein angewendet wird, treten einige dieser Nebenwirkungen mit geringerer Wahrscheinlichkeit und einige gar nicht auf.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Herpes-simplex-Virus-Infektionen (Fieberbläschen oder Genitalherpes), Pilzinfektion;
- geringe Anzahl aller Blutzellarten, erhöhte Anzahl von „Blutplättchen“ (Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen);
- allergische Reaktion;
- hoher Kaliumgehalt im Blut, niedriger Magnesiumgehalt im Blut;
- Nervenschäden, die mehr als einen Körperbereich betreffen;
- Krämpfe (Krampfanfälle), Ohnmacht;
- unangenehmes oder schmerzhaftes Gefühl, insbesondere bei Berührung, Schläfrigkeitsgefühl;
- verschwommenes Sehen, tränende Augen;
- der Herzschlag fühlt sich schnell oder ungleichmäßig an (Herzklopfen), Herzmuskelerkrankung, Herzschaden;
- Gewebeschäden (Nekrose) an der Injektionsstelle, entzündete Venen, die Schwellungen und

- Schmerzen verursachen, Schwindelgefühl beim Aufsetzen oder Aufstehen;
- Beschwerden im Brustkorb;
- Blähungen, entzündetes Zahnfleisch (Gingivitis);
- Hautprobleme oder Hautausschläge, einschließlich schuppiger oder sich schälender Haut, allergischer Hautausschlag, Geschwüre (wunde Stellen) oder Nesselsucht auf der Haut, verfärbte Haut, Veränderung der natürlichen Farbe (Pigment) der Haut, kleine rote oder violette Flecken, die durch Blutungen unter der Haut verursacht werden, Nagelprobleme, Akne;
- Muskelschwäche;
- Brustschmerzen;
- Reizung oder Schmerz an der Injektionsstelle;
- geschwollenes Gesicht, hohe Körpertemperatur;
- Symptome (wie Entzündung, Rötung oder Schmerzen), die an einer Körperstelle zurückkehren, die zuvor eine Strahlentherapie erhalten hat oder zuvor durch eine Chemotherapie-Injektion in eine Vene geschädigt wurde.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Infektion, die bei Personen mit einem schwachen Immunsystem auftritt;
- geringe Anzahl von Blutkörperchen, die im Knochenmark gebildet werden;
- entzündete Netzhaut, die eine Veränderungen der Sehkraft oder Blindheit hervorrufen kann;
- abnormaler Herzrhythmus, abnormale Herzmessung im EKG (Elektrokardiogramm) und möglicherweise langsamer Herzschlag, Problem mit dem Herz, das den Herzschlag und den Rhythmus beeinträchtigt, blaue Färbung der Haut und Schleimhaut, verursacht durch niedrigen Sauerstoffgehalt im Blut;
- Erweiterung der Blutgefäße;
- Engegefühl in der Kehle;
- wunde und geschwollene Zunge, Geschwür (wunde Stelle) an der Lippe;
- Hautausschlag mit flüssigkeitsgefüllten Blasen;
- Infektion der Scheide, Rötung des Hodensacks;
- Probleme mit der Schleimhaut der Hohlräume und Gänge im Körper, wie Nase, Mund oder Luftröhre;
- abnorme Leberwerte im Blut, erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blutkrebs, der sich schnell entwickelt und die Blutkörperchen betrifft (akute myeloische Leukämie), Knochenmarkerkrankungen, die sich auf die Blutkörperchen auswirken (myelodysplastisches Syndrom), Krebs des Mundes oder der Lippen.
- Husten und Kurzatmigkeit, eventuell begleitet von Fieber, die nicht durch körperliche Aktivität verursacht werden (interstitielle Lungenerkrankung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Strategien zur Vorbeugung und Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms schließen ein

- Eintauchen der Hände und/oder Füße in ein Becken mit kaltem Wasser, wenn sich die Möglichkeit ergibt (z. B. während Sie fernsehen, lesen oder Radio hören)
- Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Handschuhe, Socken, etc.)
- Aufhalten an kühlen Orten
- Anwendung von kühlen Bädern während heißer Tage
- Vermeidung von starken Bewegungen, bei denen Ihre Füße verletzt werden könnten (z. B. Jogging)
- Vermeidung von sehr heißem Wasser auf der Haut (z. B. Jacuzzi, Sauna)

- Vermeidung von enganliegendem Schuhwerk oder Schuhen mit hohen Absätzen.

Pyridoxin (Vitamin B6):

- Vitamin B6 ist rezeptfrei erhältlich
- nehmen Sie täglich 50–150 mg mit Beginn der ersten Symptome an Rötung oder Kribbeln.

5. Wie ist Celdoxome pegylated liposomal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchsfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C sein. Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muss vernichtet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Anzeichen von Ausfällungen oder Fremdpartikeln bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Celdoxome pegylated liposomal enthält

- Der Wirkstoff ist: Doxorubicinhydrochlorid. Jeder ml Celdoxome pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten liposomalen Zubereitung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: α -{2-[1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phospho]oxyethylcarbamoyl}- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40-Natriumsalz (MPEG-DSPE), Hydriertes (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Sojabohnen) (HSPC), Cholesterol, Ammoniumsulfat, Saccharose, Histidin, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes) und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes). Siehe Abschnitt 2 „Celdoxome pegylated liposomal enthält Sojaöl und Natrium“.

Wie Celdoxome pegylated liposomal aussieht und Inhalt der Packung

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion ist steril, durchscheinend und rot mit einem pH-Wert von 6,5. Celdoxome pegylated liposomal wird in Durchstechflaschen aus Glas mit 10 ml (20 mg) oder 25 ml (50 mg) angeboten.

Jede Packung enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt (siehe Abschnitt 3):

Die Handhabung von Celdoxome pegylated liposomal-Dispersion muss mit Vorsicht erfolgen. Es müssen Handschuhe getragen werden. Wenn Celdoxome pegylated liposomal mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die Flächen sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Celdoxome pegylated liposomal muss auf eine Art und Weise gehandhabt und vernichtet werden wie sie für andere Arzneimittel gegen Krebs üblich ist.

Die zu verabreichende Dosis von Celdoxome pegylated liposomal wird aufgrund der empfohlenen Dosis und der Körperoberfläche des Patienten bestimmt. Das entsprechende Volumen von Celdoxome pegylated liposomal wird der Durchstechflasche mit einer sterilen Spritze entnommen. Aseptische Bedingungen müssen unbedingt eingehalten werden, da Celdoxome pegylated liposomal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatische Hilfsstoffe enthält. Die entsprechende Dosis von Celdoxome pegylated liposomal muss vor der Verabreichung in 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden. Für Dosen < 90 mg Celdoxome pegylated liposomal in 250 ml, für Dosen ≥ 90 mg Celdoxome pegylated liposomal in 500 ml verdünnen.

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, wird die Anfangsdosis mit einer Geschwindigkeit, die nicht größer als 1 mg/Minute ist, verabreicht. Werden keine Infusionsreaktionen beobachtet, können die nachfolgenden Infusionen von Celdoxome pegylated liposomal über eine Dauer von 60 Minuten verabreicht werden.

In den klinischen Prüfungen zur Behandlung des Mammakarzinoms war bei Patientinnen, die eine Infusionsreaktion zeigten, folgende Modifikation erlaubt: Innerhalb der ersten 15 Minuten wurden langsam 5 % der Gesamtdosis infundiert. Trat keine Reaktion auf die Infusion auf, wurde die Infusionsgeschwindigkeit für die folgenden 15 Minuten verdoppelt. Trat erneut keine Reaktion auf, wurde die Infusion während der nächsten Stunde beendet, so dass die Gesamt-Infusionszeit 90 Minuten betrug.

Bemerkt der Patient frühe Anzeichen von Infusionsreaktionen, so ist die Infusion sofort zu unterbrechen, entsprechende Prämedikationen zu verabreichen (Antihistaminika und/oder Kurzzeit-Corticoide) und die Infusion mit einer niedrigeren Geschwindigkeit fortzusetzen.

Die Benutzung eines anderen Verdünnungsmittels, außer 5%ige (50 mg/ml) Glucose-Infusionslösung, oder das Vorhandensein eines bakteriostatischen Hilfsstoffs wie Benzylalkohol, kann einen Niederschlag bei Celdoxome pegylated liposomal herbeiführen.

Es wird empfohlen, die Infusionsleitung für Celdoxome pegylated liposomal über einen Seitenanschluss an eine laufende Infusion mit 5%iger (50 mg/ml) Glucoselösung zur intravenösen Infusion anzuschließen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden.

ANHANG IV
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE
ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Doxorubicin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu interstitieller Lungenerkrankung aus der Literatur und Einzelfallmeldungen, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang beinhalten, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen pegyliertem liposomalem Doxorubicin und interstitieller Lungenerkrankung zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zur Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen zu Produkten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin enthalten, entsprechend geändert werden müssen.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Doxorubicin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Doxorubicin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.