

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonidispersiooni kontsentraati sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi (*doxorubicini hydrochloridum*) pegüleeritud liposomaalse vormina.

Celdoxome pegylated liposomal infusioonidispersiooni kontsentraat liposomaalse vormina koosneb liposoomidesse inkapsuleeritud doksorubitsiinvesinikkloriidist ja liposoomi pinnale seotud metokspolüetüleenglükoolist (MPEG). Sellist protsessi nimetatakse pegüleerimiseks ja see kaitseb liposoomi mononukleaarsete fagotsüütide süsteemi poolt avastamise eest, pikendades preparaadi tsirkulatsiooniaega veres.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml infusioonidispersiooni kontsentraati sisaldab 9,6 mg täielikult hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliini (sojaubadest) (vt lõik 4.3).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Läbipaistev punase värvusega suspensioon, mille pH on 6,5.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Celdoxome pegylated liposomal on näidustatud täiskasvanutele:

- monoterapiaplane metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele, kui kardiaalset riski on kõrgeks;
- kaugelarenenud munasarjavähi raviks naistel, kellel esmavaliku kemoterapia plaatinat sisaldavate preparaatidega ei ole tulemust andnud;
- kombinatsioonis bortesomiibiga progresseeruva hulgimüeloomi raviks patsientidel, kes on varem saanud vähemalt ühte ravi ja kellele on juba siiratud luuüdi või kes ei sobi luuüdi siirdamiseks;
- AIDS-iga seotud laialdase mukokutaanse või vistseraalse levikuga Kaposi sarkoomi raviks patsientidel, kellel on väike CD4-rakkude arv (< 200 CD4-lümfotsüüti/mm<sup>3</sup>).

Celdoxome pegylated liposomal võib kasutada esmavaliku süsteemse kemoterapeutikumina või teisese valiku kemoterapeutikumina neil AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud või kes ei ole talunud eelnevat kombineeritud süsteemset kemoterapiat, mis on hõlmanud vähemalt kahte järgmistest kemoterapeutikumidest: vinka alkaloid, bleomütsiin ja standardne doksorubitsiin (või mõni muu antratsükliin).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Celdoxome pegylated liposomalit tohib manustada üksnes tsütostaatikumide kasutamise kogemusega kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all.

Celdoxome pegylated liposomalil on unikaalsed farmakokineetilised omadused ja seetõttu ei tohi seda

kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

### Annustamine

#### Rinnanäärmevähk / munasarjavähk

Celdoxome pegylated liposomal tuleb manustada iga 4 nädala tagant ühekordse 50 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse annusena niikaua, kuni haigus ei progresseeru ja haige ravi talub.

#### Hulgimüeloom

Celdoxome pegylated liposomal tuleb manustada annuses 30 mg/m<sup>2</sup> bortesomiibi 3-nädalase raviskeemi 4-ndal päeval 1-tunnise infusioonina kohe pärast bortesomiibi infusiooni. Bortesomiibi raviskeem koosneb 1,3 mg/m<sup>2</sup> annuste manustamisest 1., 4., 8. ja 11. päeval iga 3 nädala tagant. Annuse manustamist korratakse niikaua, kuni patsiendi ravivastus on rahuldav ja patsient talub ravi. Kui osutub meditsiiniliselt vajalikuks, võib mõlema ravimi manustamist 4-ndal päeval edasi lükata kuni 48 tundi. Bortesomiibi annuste vahel peab olema vähemalt 72 tundi.

#### AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Celdoxome pegylated liposomal tuleb manustada iga 2...3 nädala tagant intravenoosselt annuses 20 mg/m<sup>2</sup>. Tingituna preparaadi kumuleerumisest ja sellest tulenevast toksilisuse ohust ei tohi kahe manustamise vaheline intervall olla lühem kui 10 päeva. Ravivastuse saavutamiseks on soovitatav vähemalt 2...3 kuud kestev ravi. Ravivastuse säilitamiseks tuleb jätkata raviga vastavalt vajadusele.

#### Alljärgnev informatsioon kehtib kõigi patsientide kohta

Kui patsiendil ilmnevad varased infusioonireaktsiooni nähud või sümptomid (vt lõik 4.4 ja 4.8), tuleb infusioon kohe katkestada, manustada asjakohast premedikatsiooni (antihistamiini ja/või lühitoimelist kortikosteroidi) ning seejärel taasalustada infusiooni aeglasema kiirusega.

#### Juhised Celdoxome pegylated liposomal annuse modifitseerimiseks

Võimalike kõrvaltoimete, näiteks palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia (PPE), stomatiidi või hematoloogilise toksilisuse, leevendamiseks võib olla vaja annust vähendada või selle manustamist edasi lükata. Alljärgnevates tabelites on ära toodud juhised Celdoxome pegylated liposomal annuse modifitseerimiseks nimetatud kõrvaltoimete tekkimisel. Toksilisuse gradatsioon antud tabelites põhineb Riikliku Vähiinstituudi üldistel toksilisuse kriteeriumitel (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* [NCI-CTC]).

Tabelis 1 (PPE) ja tabelis 2 (stomatiit) on esitatud annuse modifitseerimise juhised, mida kasutati rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes (soovitatava 4-nädalase manustamisintervalliga ravitsükli modifitseerimine). Kui nimetatud kõrvaltoimed tekivad AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel, võib soovitatavat 2- kuni 3-nädalaste manustamisintervallidega ravitsükli analoogselt modifitseerida.

Tabelis 3 (hematoloogiline toksilisus) on esitatud annuse modifitseerimise juhised, mida kasutati ainult rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes. Annuse modifitseerimist AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel on näidatud järgnevas tabelis 4.

**Tabel 1. Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia**

	Eelmisest Celdoxome pegylated liposomali annusest möödunud aeg nädalates		
Toksilisuse aste antud hindamisel	4. nädal	5. nädal	6. nädal
<b>1. aste</b> (kerge erüteem, turse või deskvamatsioon, mis ei häiri igapäevast tegevust)	<b>Manustage uus annus, välja arvatud juhul,</b> kui patsiendil on varem esinenud 3. või 4. astme nahatoksilisus; sellisel juhul oodake veel üks nädal	<b>Manustage uus annus, välja arvatud juhul,</b> kui patsiendil on varem esinenud 3. või 4. astme nahatoksilisus; sellisel juhul oodake veel üks nädal	<b>Vähendage annust 25% võrra; jätkake 4-nädalase intervalliga</b>
<b>2. aste</b> (erüteem, deskvamatsioon või turse, mis häirib, kuid ei takista igapäevast tegevust; väikesed villid või haavandid diameetriga alla 2 mm)	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Vähendage annust 25% võrra; jätkake 4-nädalase intervalliga</b>
<b>3. aste</b> (villid, haavandid või turse, mis segab käimist või häirib igapäevast tegevust; ei ole võimalik kanda tavalisi riideid)	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Katkestage ravi</b>
<b>4. aste</b> (difuusne või lokaalne protsess, millega kaasnevad infektsioossed komplikatsioonid, voodihaige seisund või hospitaliseerimine)	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Katkestage ravi</b>

**Tabel 2. Stomatiit**

	Eelmisest Celdoxome pegylated liposomali annusest möödunud nädalate arv		
Toksilisuse aste antud hindamisel	4. nädal	5. nädal	6. nädal
<b>1. aste</b> (valutud haavandid, erüteem või vähene valulikkus)	<b>Manustage uus annus, välja arvatud juhul,</b> kui patsiendil on varem esinenud 3. või 4. astme stomatiit; sellisel juhul oodake veel üks nädal	<b>Manustage uus annus, välja arvatud juhul,</b> kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme stomatiit; sellisel juhul oodake veel üks nädal	<b>Vähendage annust 25% võrra ja jätkake 4-nädalase intervalliga või katkestage ravi arsti antud hinnangu kohaselt</b>
<b>2. aste</b> (valulik erüteem, turse või haavandid, ent patsient saab süüa)	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Vähendage annust 25% võrra ja jätkake 4-nädalase intervalliga või katkestage ravi vastavalt arsti hinnangule</b>

<b>3. aste</b> (valulik erüteem, turse või haavandid, patsient ei saa süüa)	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Katkestage ravi</b>
<b>4. aste</b> (patsient vajab parenteraalset või enteraalset toitmist)	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Oodake veel üks nädal</b>	<b>Katkestage ravi</b>

**Tabel 3. Hematoloogiline toksilisus (neutrofiilide absoluutarv [*Absolute Neutrophil Count*, ANC] või trombotsüütide arv) – annuse modifitseerimine rinnanäärme- või munasarjavähiga patsientidel**

ASTE	ANC	TROMBOTSÜÜDID	ANNUSE MODIFITSEERIMINE
<b>1. aste</b>	1500...1900	75 000...150 000	Jätkake ravi ilma annust vähendamata.
<b>2. aste</b>	1000...< 1500	50 000...< 75 000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75 000; seejärel jätkake ravi ilma annust vähendamata.
<b>3. aste</b>	500...< 1000	25 000...< 50 000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75 000; seejärel jätkake ravi ilma annust vähendamata.
<b>4. aste</b>	< 500	< 25 000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75 000; seejärel vähendage annust 25% võrra või jätkake täisannusega, manustades lisaks kasvufaktorit.

Celdoxome pegylated liposomali ja bortesomiibi kombinatsiooniga ravitud hulgimüeloomiga patsientidel, kellel esineb PPE või stomatiit, tuleb Celdoxome pegylated liposomali annust modifitseerida vastavalt tabelites 1 ja 2 toodud juhiste. Allpool olevas tabelis 4 on toodud skeem, mida järgiti teiste annuste modifitseerimisel kliinilises uuringus, kus hulgimüeloomiga patsiendid said Celdoxome pegylated liposomali ja bortesomiibi kombinatsioonravi. Bortesomiibi täpsema annustamise ja annuste kohandamise kohta saab teavet bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

**Tabel 4. Annuste kohandamine Celdoxome pegylated liposomali ja bortesomiibi kombinatsioonravis – hulgimüeloomiga patsiendid**

Patsiendi seisund	Celdoxome pegylated liposomal	Bortesomiib
Palavik $\geq$ 38 °C ja ANC < 1000/mm <sup>3</sup>	Kui enne 4. päeva, siis ärge seda tsüklit manustage; kui pärast 4. päeva, siis vähendage järgmist annust 25% võrra.	Vähendage järgmist annust 25% võrra.
Ükskõik millisel ravimi manustamise päeval pärast iga tsükli 1. päeva: trombotsüütide arv < 25 000/mm <sup>3</sup> , hemoglobiin < 8 g/dl, ANC < 500/mm <sup>3</sup>	Kui enne 4. päeva, siis ärge seda tsüklit manustage; kui pärast 4. päeva, siis juhul, kui bortesomiibi annust on hematoloogilise toksilisuse tõttu vähendatud, vähendage	Ärge manustage; kui ühes tsüklis jääb kaks või enam annust manustamata, vähendage järgmist tsüklites annust 25% võrra.

	järgmistes tsüklites annust 25% võrra.*	
3. või 4. astme mittehematoloogiline ravimiga seotud toksilisus	Ärge manustage enne, kui patsient paraneb < 2. astmeni ja vähendage annust kõigil järgnevatel manustamiskordadel 25% võrra.	Ärge manustage enne, kui patsient paraneb < 2. astmeni ja vähendage annust kõigil järgnevatel manustamiskordadel 25% võrra.
Neuropaatiline valu või perifeerne neuropaatia	Annuse kohandamine ei ole vajalik.	Vaadake bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

\* Bortesomiibi täpsema annustamise ja annuste kohandamise kohta saab teavet bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Celdoxome pegylated liposomaliga ravitud AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel võib hematoloogilise toksilisuse tõttu olla vajalik annust vähendada, ravi edasi lükata või peatada. Ravi liposomaalse doksorubitsiiniga tuleb ajutiselt peatada patsientidel, kellel ANC < 1000/mm<sup>3</sup> ja/või trombotsüütide arv on < 50 000/mm<sup>3</sup>. Samaaegse ravina võib manustada G-CSF (või GM-CSF), et toetada vererakkude arvusid, kui ANC arv on järgnevatel tsüklitel < 1000/mm<sup>3</sup>.

### Maksakahjustus

Ehkki vähestel suurenenud üldbilirubiini sisaldusega patsientidel määratud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika ei erinenud normaalse üldbilirubiini sisaldusega patsientidel täheldatust, tuleb maksakahjustusega patsientidel kuni täiendavate kogemuste saamiseni Celdoxome pegylated liposomalil annust vähendada vastavalt rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes kasutatud annuse modifitseerimise juhisele: kui ravi alustamisel on bilirubiinisaldus vahemikus 1,2...3,0 mg/dl, vähendatakse esimest annust 25% võrra. Kui bilirubiinisaldus on > 3,0 mg/dl, vähendatakse esimest annust 50% võrra. Kui patsient talub esimest annust ilma seerumi bilirubiinisalduse või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseta, võib 2. ravitsükli annust suurendada järgmise annusetasemeni, st kui esimene annus oli vähendatud 25% võrra, siis võib manustada 2. ravitsükli täisannuse, ja kui esimene annus oli vähendatud 50% võrra, siis võib manustada 2. ravitsükli 75% täisannusest. Kui patsient seda talub, võib järgmistes ravitsüklites annust suurendada kuni täisannuseni. Celdoxome pegylated liposomalil võib manustada maksametastaasidega patsientidele, kellel bilirubiinisaldus ja maksaensüümide aktiivsus ületab normi ülempiiri kuni neli korda. Enne Celdoxome pegylated liposomalil manustamist tuleb hinnata maksafunktsiooni tavapärase kliinilis-laboratoorse analüüsiga, nagu ALAT/ASAT, alkaalse fosfataasi aktiivsus ja bilirubiinisaldus.

### Neerukahjustus

Kuna doksorubitsiin metaboliseeritakse maksas ja eritatakse sapiga, ei ole annuse kohandamine neerukahjustuse korral vajalik. Populatsiooni farmakokineetika andmed (analüüs kreatiniini kliirens vahemikus 30...156 ml/min), näitavad, et neerufunktsioon ei mõjuta liposomaalse doksorubitsiini kliirensit. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, farmakokineetilised andmed puuduvad.

### AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsiendid, kellel on teostatud splenektoomia

Kuna eemaldatud põrnaga patsientidele Celdoxome pegylated liposomalil manustamise kohta andmed puuduvad, siis ei ole Celdoxome pegylated liposomalil soovitatav nimetatud patsientide raviks kasutada.

### Lapsed

Lastel on kasutamise kogemus piiratud. Celdoxome pegylated liposomalil ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta.

## Eakad

Populatsiooni analüüs näitab, et uuritud vanusevahemikus (21...75-aastased) Celdoxome pegylated liposomali farmakokineetika oluliselt ei muutu.

## Manustamisviis

Celdoxome pegylated liposomali tuleb manustada intravenoosse infusioonina. Täpsemad juhised ravimi ettevalmistamiseks ja erilised ettevaatusabinõud käsitlemiseks vt lõik 6.6.

Celdoxome pegylated liposomali ei tohi manustada boolussüstena ega lahjendamata dispersioonina. On soovitatav, et Celdoxome pegylated liposomali infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud 5% (50 mg/ml) glükoosilahusega täidetud intravenoosse infusioonisüsteemiga, et saavutada preparaadi edasine lahjenemine ja vähendada tromboosi ning ekstravasatsiooni riski. Infundeerida võib ka perifeersesse veeni. Manustamiseks ei tohi kasutada voolikusiseste filtritega süsteemi. Celdoxome pegylated liposomali ei tohi manustada intramuskulaarselt ega subkutaanselt (vt lõik 6.6).

Annuse korral < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomali tuleb lahjendada 250 ml-s 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses.

Annuse korral  $\geq$  90 mg: Celdoxome pegylated liposomali lahjendada 500 ml-s 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses.

## Rinnanäärmevähk/munasarjavähk/hulgimüeloom

Infusioonireaktsioonide riski vähendamiseks ei tohi algannust manustada kiiremini kui 1 mg minutis. Kui infusioonireaktsiooni ei täheldata, võib järgnevad Celdoxome pegylated liposomali annused manustada 60 minuti vältel.

Patsientidel, kellel on tekkinud infusioonireaktsioon, tuleb infusioonimeetodit alljärgnevalt modifitseerida:

5% koguannusest manustatakse aeglaselt esimese 15 minuti vältel. Kui seda talutakse ilma mingi reaktsioonita, võib järgnevat 15 minutiks infusioonikiiruse kahekordistada. Kui seda talutakse, võib infusiooni lõpetada 60 minuti vältel nii, et infusiooni kogukestus on 90 minutit.

## AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Celdoxome pegylated liposomali annus tuleb lahjendada 250 ml-s 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, maapähkli, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Celdoxome pegylated liposomali ei tohi kasutada nende AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientide raviks, keda on võimalik edukalt ravida ka lokaalse ravi või süsteemse alfainterferooniga.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Arvestades erinevusi farmakokineetilises profiilis ja annustamisskeemis, ei tohi Celdoxome pegylated liposomali kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimpreparaatidega.

## Kardiotoksilisus

On soovitatav, et kõigil liposomaalset doksorubitsiini saavatel patsientidel teostataks regulaarselt ja sageli EKG-uuringut. Transitoorsed EKG muutused, nagu näiteks T-saki lamnemine, ST-segmendi depressioon ja healoomulised arütmiaid, ei ole liposomaalse doksorubitsiiniga ravi katkestamise

kohustuslikuks näidustuseks. Olulisemaks kardiotoksilisusele viitavaks tunnuseks peetakse aga QRS-kompleksi lamenumist. Sellisel juhul tuleb kaaluda endomüokardiaalset biopsiat, et välistada antratsükliini esile kutsutud südamelihase kahjustust.

EKG-st spetsiifilisemad meetodid südamefunktsiooni hindamiseks ja monitoorimiseks on südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni ehk kardioograafiline määramine või eelistatavalt mitmevärviline radionukliidangiograafiline skaneerimine (*MULTI Gated Angiography*, MUGA). Nimetatud meetodeid tuleb kasutada rutiinselt nii enne ravi alustamist liposomaalse doksorubitsiiniga kui ka perioodiliselt ravi käigus. Juhul kui eluajal saadav kumulatiivne antratsükliini annus ületab  $450 \text{ mg/m}^2$ , peetakse südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni määramist enne iga täiendava liposomaalse doksorubitsiini annuse manustamist kohustuslikuks.

Ülalmainitud uuringuid südametegevuse monitoorimiseks tuleks antratsükliiniga ravi käigus kasutada toodud järjekorras: EKG monitoorimine, südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni määramine, endomüokardiaalne biopsia. Kui uuringu tulemus viitab liposomaalsest doksorubitsiinist tingitud südamekahjustusele, tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt kaaluda sellest saadava kasu ja südamelihase kahjustuse ohu vahekorda.

Südamehaigust põdevatele ja ravi vajavatele patsientidele tohib liposomaalset doksorubitsiini manustada üksnes juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu kaalub üles võimalikud ohud.

Liposomaalse doksorubitsiini manustamisel südamefunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Alati, kui kahtlustatakse kardiomüopaatiat, st kui südame vasema vatsakese väljutusfraktsioon on võrreldes ravieelsete näitajatega oluliselt vähenenud ja/või väiksem kui prognostiliselt oluline väärtus (nt < 45%), võib kaaluda endomüokardiaalset biopsiat ning tuleb hoolikalt hinnata ravi jätkamisest saadava kasu ja pöördumatu südamelihase kahjustuse ohu vahekorda.

Kardiomüopaatiast tingitud südame paispuudulikkus võib tekkida ootamatult, ilma eelnevate EKG muutusteta, ning ka mitu nädalat pärast ravi lõpetamist.

Varasemalt teisi antratsükliini saanud patsientidega tuleb olla ettevaatlik. Doksorubitsiinvesinikkloriidi koguannuse määramisel tuleb arvestada ka varasemat (või samaaegset) ravi kardiotoksiliste preparaatidega, näiteks teiste antratsükliinide/antrakinoonide või 5-fluoruratsiiliga. Patsientidel, kellel on eelnevalt teostatud mediastiinumi piirkonna kiiritusravi või kes saavad samaaegselt ravi tsüklofosfamiidiga, võib kardiotoksilisus tekkida ka väiksema kumulatiivse antratsükliiniannuse juures kui  $450 \text{ mg/m}^2$ .

Nii rinnanäärme- kui ka munasarjavähi korral soovitatava annustamisskeemi ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) kardiaalse ohutuse profiil on sarnane AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidele määratava  $20 \text{ mg/m}^2$  annuse profiiliga (vt lõik 4.8).

### Müelosupressioon

Paljudel liposomaalse doksorubitsiiniga ravitavatel patsientidel esineb müelosupressioon juba enne ravi alustamist, seda kas tingituna nt olemasolevast HIV-infektsioonist või paljude ravimpreparaatide varasemast või samaaegsest kasutamisest või kasvajatest, mis haaravad luuüdi. Munasarjavähiga patsientidel tehtud keskses uuringus, milles manustati annuseid  $50 \text{ mg/m}^2$ , oli müelosupressioon üldreeglina kerge kuni mõõdukas, pöörduv, ning seda ei seostatud neutroopeniast tingitud infektsiooni või sepsise episoodidega. Lisaks ilmnes kontrolliga kliinilises uuringus, milles võrreldi liposomaalset doksorubitsiini topotekaaniga, et liposomaalset doksorubitsiini saanud munasarjavähiga patsientidel oli raviga seotud sepsise sagedus oluliselt väiksem võrreldes topotekaaniga saanud patsientidega. Ka metastaatilise rinnanäärmevähi korral esmavaliku ravina liposomaalset doksorubitsiini saanud patsientidel oli kliinilises uuringus müelosupressiooni esinemissagedus sama madal. Erinevalt rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidest on AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel müelosupressioon annust piiravaks kõrvaltoimeks (vt lõik 4.8). Tingituna võimalikust luuüdi



supressioonist tuleb ravi ajal liposomaalse doksorubitsiiniga perioodiliselt kontrollida vererakkude arvu ja vähemalt enne liposomaalse doksorubitsiini iga manustamiskorda.

Püsiv raske müelosupressioon võib põhjustada superinfektsiooni või hemorraagiat.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel tehtud kontrolliga kliinilistes uuringutes, milles ravimit võrreldi bleomütsiini/vinkristiini sisaldava skeemiga, täheldati liposomaalset doksorubitsiini saanud patsientidel tunduvalt sagedamini oportunistlikke infektsioone. Nii patsiendid kui ka arstid peavad suurema esinemissagedusega arvestama ja vajaduse korral võtma tarvitusele vastavad ettevaatusabinõud.

#### Sekundaarsed hematoloogilised pahaloomulised kasvaja

Sarnaselt teistele DNA-d kahjustavatele antineoplastilistele ainetele on ka kombineeritud raviskeemides doksorubitsiini saanud patsientidel teatatud sekundaarsest ägedast müeloidsest leukeemiast ja müelodüsplaasiast. Seetõttu vajab iga doksorubitsiiniga ravitav patsient hematoloogilist jälgimist.

#### Sekundaarsed suuõõne kasvaja

Väga harvadel juhtudel on teatatud suuõõnevähist patsientidel, kelle ekspositsioon liposomaalse doksorubitsiinile oli olnud pikaajaline (rohkem kui üks aasta) või kelle liposomaalse doksorubitsiini kumulatiivne annus ületas 720 mg/m<sup>2</sup>. Sekundaarse suuõõnevähi juhtusid diagnoositi nii ravi ajal liposomaalse doksorubitsiiniga kui ka kuni 6 aastat pärast viimase annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarsete ajavahemike järel kontrollida suuhaavandite või suus esineva mis tahes ebamugavustunde suhtes, mis võib viidata võimalikule sekundaarsele suuõõnevähile.

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Juba esimeste minutite jooksul pärast infusiooni alustamist Celdoxome pegylated liposomaliga võivad tekkida tõsised ja vahel ka eluohtlikud allergilised või anafülaktoidsed reaktsioonid, mille sümptomid on muu hulgas astma, õhetus, nõgeslööve, valu rindkeres, palavik, hüpertensioon, tahhükardia, kihelus, higistamine, õhupuudustunne, näopiirkonna turse, külmavärinad, seljavalu, pitsitustunne rindkeres ja kurgus ja/või hüpotensioon. Väga harva on seoses infusioonireaktsioonidega täheldatud ka krampe. Infusiooni katkestamisel kaovad need nähud tavaliselt iseenesest ilma täiendava ravita. Siiski peavad sümptomite raviks vajalikud ravimid (nt antihistamiinid, kortikosteroidid, adrenaliin ja krambivastased ravimid) ja esmaabivahendid kohe käepärast olema. Enamikul patsientidest saab nimetatud sümptomite möödumisel ravi jätkata ilma, et infusioonireaktsioon korduks. Pärast esimest ravitsükli korduvad infusiooniga seotud reaktsioonid harva järgnevatel manustamistel. Vähendamaks infusioonireaktsioonide riski, ei tohi algannuse infusioonikiirus olla suurem kui 1 mg/minutis (vt lõik 4.2).

#### Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPE)

PPE puhul esineb iseloomulik valulik makuloosne punetav nahalööve. See kõrvaltoime avaldub patsientidel üldjuhul kahe või kolme ravitsükli järel. Paranemine toimub tavaliselt 1...2 nädalaga, mõnedel juhtudel võib täielikuks taandumiseks kuluda kuni 4 nädalat või kauem. PPE profülaktikaks ja raviks on kasutatud püridoksiini annuses 50...150 mg ööpäevas ja kortikosteroidide, kuid neid raviviise ei ole siiski hinnatud III faasi uuringutes. PPE ennetamise ja ravi teiste strateegiate hulka kuuluvad käte ja jalgade jahedana hoidmine, näiteks jaheda veega (vees hoidmine, vannid või ujumine), liigse kuumuse/kuuma vee vältimine, igasuguse surve vältimine (ei kannu sokke, kindaid ega kitsaid jalanõusid). PPE on ilmselt põhiliselt seotud annustamisskeemiga ja seda saab vähendada, pikendades annuste manustamise vahelisi intervalle 1...2 nädala võrra (vt lõik 4.2). Mõnedel patsientidel võib see kõrvaltoime siiski olla raske ja nõrgestav ning võib vajada ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

Interstitsiaalset kopsuhaigust (ILD), millel võib olla äge algus, on täheldatud patsientidel, kes saavad pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini, sealhulgas on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid (vt lõik 4.8). Kui patsientidel süvenevad respiratoorsed sümptomid, nagu düspnoe, kuiv köha ja palavik, tuleb Celdoxome pegylated liposomal'i manustamine katkestada ja patsienti tuleb viivitamatult uurida. Kui ILD leiab kinnitust, tuleb Celdoxome pegylated liposomal'i manustamine lõpetada ja patsienti tuleb asjakohaselt ravida.

### Ekstravasatsioon

Ehkki ekstravasatsiooni järel tekkinud paiksest nekroosist on teatatud väga harva, peetakse Celdoxome pegylated liposomal'i ärritavaks. Loomkatsed näitavad, et doksorubitsiinvesinikkloriidi manustamine liposomaalse ravimvormina vähendab ekstravasatsioonikahjustuste tekkevõimalust. Ekstravasatsiooni mis tahes nähtude või sümptomite tekkimisel (nt torkimistunne, erüteem) tuleb infusioon kohe lõpetada ja alustada seda uuesti teise veeni kaudu. Lokaalse reaktsiooni leevendamisel võib olla abi jää hoidmisest ekstravasatsiooni piirkonnas ligikaudu 30 minuti jooksul. Celdoxome pegylated liposomal'i ei tohi manustada intramuskulaarselt ega subkutaanselt.

### Diabeediga patsiendid

Palun arvestage, et iga Celdoxome pegylated liposomal'i vial sisaldab sahharoosi ja annus manustatakse 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses.

Andmeid sageli esinevate kõrvaltoimete kohta, mis põhjustasid annuse muutmist või ravimi ärajätmist, vt lõik 4.8.

### Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ravimpreparaatide koostoimeid liposomaalse doksorubitsiiniga ei ole uuritud, ehkki pahaloomuliste günekoloogiliste kasvajatega patsientidel on tehtud II faasi uuringud kombinatsioonravi kohta tavapäraste kemoterapeutikumidega. Manustamisel koos ravimpreparaatidega, millele teadaolevalt esinevad koostoimed standardse doksorubitsiinvesinikkloriidiga, tuleb olla ettevaatlik. Sarnaselt doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavatele teistele ravimitele võib Celdoxome pegylated liposomal suurendada teiste vähivastaste preparaate toksilisust. Soliidtuumoritega patsientidel (sealhulgas rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel) tehtud kliinilistes uuringutes, milles samaaegselt manustati tsüklofosfamiidi või taksaane, ei täheldatud aditiivset toksilisust. AIDS-iga patsientidel on standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi manustamisel teatatud tsüklofosfamiidist tingitud hemorraagilise tsüstiidi ägenemisest ja 6-merkaptopuriini maksatoksisuse suurenemist. Teiste tsütotoksiliste, eriti müelotoksiliste ravimite samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada hoiduda rasestumisest ajal, mil nad ise või nende meespartner saavad ravi Celdoxome pegylated liposomaliga, ning 6 kuu vältel pärast Celdoxome pegylated liposomaliga ravi lõppu (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Doksorubitsiinvesinikkloriidi kasutamine raseduse ajal võib põhjustada tõsiseid väärenguid. Seetõttu

ei tohi Celdoxome pegylated liposomal kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see ei ole hädavajalik.

### Imetamine

Ei ole teada, kas doksorubitsiinvesinikkloriid eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimpreparaadid, sh antratsükliinid, erituvad rinnapiima ning arvestades imetataval lapsel potentsiaalselt tekkida võivaid tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb rinnaga toitmine enne ravi alustamist doksorubitsiinvesinikkloriidiga lõpetada. Tervisespetsialistid soovivad, et HIV-infektsiooniga naised ei tohi ühelgi juhul oma lapsi rinnaga toita, et vältida HIV ülekandumist emalt lapsele.

### Fertiilsus

Doksorubitsiinvesinikkloriidi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Doksorubitsiinvesinikkloriid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on tänaseks tehtud kliinilistes uuringutes doksorubitsiinvesinikkloriidiga harvadel juhtudel (< 5%) täheldatud peeringlust ja unisust. Patsiendid, kellel nimetatud kõrvaltoimeid esinevad, peavad autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduma.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ ) olid neutropeenia, iiveldus, leukopeenia, aneemia ja kurnatus.

Rasked kõrvaltoimed (3/4. astme kõrvaltoimed, mis esinevad  $\geq 2\%$  patsientidest) olid neutropeenia, PPE, leukopeenia, lümfopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, stomatiit, kurnatus, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, palavik, düspnoe ja pneumoonia. Harvem teatatud raskete kõrvaltoimete hulka kuulusid *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, kõhuvalu, tsütomegaloviirusinfektsioon, kaasa arvatud tsütomegaloviiruskorioretiniit, asteenia, südameseiskus, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kopsuemboolia, tromboflebiit, venoosne tromboos, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 5 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid 4231 patsiendil, kes said Celdoxome pegylated liposomal rinnanäärmevähi, munasarjavähi, hulgmüeloomi ja AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi raviks. Kaasatud on ka turuletulekujärgsed kõrvaltoimed, mis on tähistatud viitemärgiga <sup>a,b</sup>. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras, kui see on asjakohane.

**Tabel 5. Kõrvaltoimed Celdoxome pegylated liposomaliga ravitud patsientidel**

Organsüsteemi klass	Kõigi astmete esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Sepsis
		Pneumoonia
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia
		Tsütomegaloviirusinfektsioon, kaasa arvatud tsütomegaloviiruskorioretiniit
		<i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksi infektsioon
		Kandidiaas

		Vöötohatid
		Kusetee infektsioon
		Infektsioon
		Ülemiste hingamisteede infektsioon
		Suuõõne kandidiaas
		Follikuliit
		Farüngiit
		Nasofarüngiit
	Aeg-ajalt	Lihtherpes
		Seeninfektsioon
Harv	Oportunistlik infektsioon (kaasa arvatud <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i> ) <sup>a</sup>	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Äge müeloidne leukeemia <sup>b</sup>
		Müelodüsplastiline sündroom <sup>b</sup>
		Suu kasvaja <sup>b</sup>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Leukopeenia
		Neutropeenia
		Lümfopeenia
		Aneemia (kaasa arvatud hüpokroomne)
	Sage	Trombotsütopeenia
		Febriilne neutropeenia
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia
		Trombotsütoos
Harv	Luuüdi puudulikkus	
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
		Anafülaktiline reaktsioon
	Harv	Anafülaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Vähenenud söögiisu
	Sage	Kahheksia
		Dehüdratsioon
		Hüpokaleemia
		Hüponatreemia
		Hüpokaltseemia
Aeg-ajalt	Hüperkaleemia	
	Hüpomagneseemia	
Psühhiaatrilised häired	Sage	Segasusseisund
		Ärevus
		Depressioon
		Unetus
Närvisüsteemi häired	Sage	Perifeerne neuropaatia
		Perifeerne sensoorne neuropaatia
		Neuralgia
		Paresteesia
		Hüpesteesia
		Düsgeusia
		Peavalu
		Letargia
		Pearinglus
	Aeg-ajalt	Polüneuropaatia
		Krambid
		Sünkoop

		Düsesteesia
		Unisus
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit
	Aeg-ajalt	Hägune nägemine
		Suurenenud pisaravool
	Harv	Retiniit
Südame häired <sup>a</sup>	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
		Südameseiskus
		Südamepuudulikkus
		Südame paispuudulikkus
		Kardiomiopaatia
		Kardiotoksilisus
	Harv	Ventrikulaarne arütmia
		Hisi kimbu parema sääre blokaad
		Erutusjuhtehäire
Atrioventrikulaarne blokaad		
Tsüanoos		
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
		Hüpotensioon
		Õhetus
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia
		Infusioonikoha nekroos (kaasa arvatud pehmete kudede nekroos ja nahanekroos)
		Flebiit
		Ortostaatiline hüpotensioon
	Harv	Tromboflebiit
		Venoosne tromboos
		Vasodilatsioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
		Pingutusdüspnoe
		Ninaverejooks
		Köha
	Aeg-ajalt	Astma
		Ebamugavustunne rinnus
	Harv	Pigistus kurgus
	Teadmata	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Väga sage	Stomatiit
		Iiveldus
		Oksendamine
		Kõhulahtisus
		Kõhukinnisus
	Sage	Gastriit
		Aftoosne stomatiit
		Suuhaavandid
		Düspepsia
		Düsfaagia
		Ösofagiit
		Kõhuvalu
		Ülakõhuvalu
		Valu suus
		Suukuivus
	Aeg-ajalt	Kõhupuhitus
		Gingiviit
	Harv	Glossiit

		Huulehaavand
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom <sup>a</sup>
		Lööve (kaasa arvatud erütematoosne, makulopapuloosne ja papuloosne)
		Alopeetsia
	Sage	Naha eksfoliatsioon
		Villid
		Nahakuivus
		Erüteem
		Kihelus
		Hüperhidroos
		Naha hüperpigmentatsioon
	Aeg-ajalt	Dermatiit
		Eksfoliatiivne dermatiit
		Akne
		Nahahaavand
		Allergiline dermatiit
		Urtikaaria
		Nahavärvuse muutus
		Petehhiad
		Pigmentatsioonihäire
		Küünte kahjustus
Harv	Toksiline epidermaalne nekroos	
	Multiformne erüteem	
	Bulloosne dermatiit	
	Lihhenoidne keratoos	
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>b</sup>	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu (kaasa arvatud lihaste ja luustiku valu rindkere piirkonnas, seljavalu, valu jäsemetes)
	Sage	Lihasespasmid
		Müalgia
		Artralgia
	Luuvalu	
Aeg-ajalt	Lihasenõrkus	
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Düsuuria
Reproduktiivse süsteemi häired	Aeg-ajalt	Rinnanäärme valu
	Harv	Tupe infektsioon
		Skrootumi erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik
		Kurnatus
	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon
		Valu
		Valu rindkeres
		Gripilaadne haigus
		Külmavärinad
		Limaskestapõletik
		Asteenia
		Haiglane tunne
		Tursed
		Perifeersed tursed
	Aeg-ajalt	Ekstravasatsioon manustamiskohas
		Süstekoha reaktsioon
		Näoturse
Hüpertermia		

	Harv	Limaskestast kahjustus
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Väljutusfraktsiooni vähenemine
	Harv	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid (kaasa arvatud vere bilirubiinisalduse suurenemine,alaniini aminotransferaasi ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
		Vere kreatiniinisalduse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kiiritusravi tagasilöögi fenomen <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

<sup>b</sup> Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Palmaar-plantaarne erütrodüesesteesia

Rinnanäärmevähi/munasarjavähi kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli palmaar-plantaarne erütrodüesesteesia (PPE). PPE-st teatamise üldine esinemissagedus oli munasarjavähi ja rinnanäärmevähi kliinilistes uuringutes vastavalt 41,3% ja 51,1%. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerged, rasketest (3. aste) juhtudest teatati 16,3% ja 19,6% patsientidest. Eluohtlikest (4. aste) kõrvaltoimetest teatati sagedusega < 1%. PPE tõttu katkestati alatiseks ravi harva (1,9% ja 10,8%). PPE-st teatati 16% hulgimüeloomiga patsientidest, kes said kombinatsioonravi Celdoxome pegylated liposomali pluss bortesomiibiga. 3. astme PPE-st teatati 5% patsientidest. Ühestki 4. astme PPE juhust ei teatatud. PPE esinemissagedus oli oluliselt väiksem AIDS-iga seotud Kaposi sündroomiga patsientide populatsioonis (1,3% mis tahes astme, 0,4% 3. astme PPE, mitte ühtegi 4. astme PPE juhtu). Vt lõik 4.4.

#### Oportunistlikud infektsioonid

Liposomaalse doksorubitsiini kliinilistes uuringutes esines sageli hingamisteedega seotud kõrvaltoimeid, mis AIDS-iga patsientide populatsioonis võivad olla seotud oportunistlike infektsioonidega (OI). Oportunistlike infektsioone on täheldatud Kaposi sarkoomiga patsientidel pärast liposomaalse doksorubitsiini manustamist, samuti on neid tihti täheldatud HIV-st tingitud immuunpuudulikkusega patsientidel. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud OI-d olid kandidiaas, tsütomegaloviirus, lihtherpes, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia ja *Mycobacterium avium*<sup>3</sup> i kompleks.

#### Kardiotoksilisus

Doksorubitsiini manustamist eluajal saadavas kumulatiivses annuses üle 450 mg/m<sup>2</sup> või ka väiksemates annustes juhul, kui patsiendil esinevad kardiaalsed riskitegurid, seostatakse südame paispuudulikkuse tekkeriski suurenemisega. Üheksal kümnest AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsiendist, kes said liposomaalset doksorubitsiini kumulatiivses annuses üle 460 mg/m<sup>2</sup>, ei täheldatud endomüokardiaalsel biopsiauringul mingeid antratsükliinist tingitud kardiomüopaatiale viitavaid leide. Celdoxome pegylated liposomali soovitatav annus AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidele on 20 mg/m<sup>2</sup> iga kahe kuni kolme nädala tagant. Seega kuulub doksorubitsiini sellise kumulatiivse annuse saavutamiseks, mille korral kardiotoksilisus probleemiks võib muutuda (> 400 mg/m<sup>2</sup>), rohkem kui 20 Celdoxome pegylated liposomali ravitsükli 40...60 nädala jooksul.

Lisaks tehti endomüokardiaalne biopsia 8 soliidtuumoriga patsiendil, kellel oli antratsükliini kumulatiivne annus vahemikus 509 mg/m<sup>2</sup>...1680 mg/m<sup>2</sup>. Kardiotoksilisuse aste Billinghami skaalal oli nimetatud patsientidel 0...1,5, mis vastab kardiotoksilisuse puudumisele või kergele kardiotoksilisusele.

Keskses III faasi kliinilises uuringus võrreldes doksorubitsiiniga vastas 58/509 (11,4%) randomiseeritud patsienti (kellest 10 sai liposomaalset doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> iga 4 nädala tagant ja 48 standardset doksorubitsiini annuses 60 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala tagant) ravi ja/või jälgimisperioodi vältel uuringuplaanis defineeritud kardiotoksilisuse kriteeriumitele. Kardiotoksilisust defineeriti kui rahuolekus südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist 20 punkti võrra või enam võrreldes uuringu algusega, juhul kui väljutusfraktsioon rahulolekus jäi normi piiresse, või vasema vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist 10 punkti võrra või enam võrreldes uuringu algusega, juhul kui väljutusfraktsioon muutus anormaalseks (alla normi alampiiri). Mitte ühelgi kümnest liposomaalse doksorubitsiiniga ravitud patsiendist, kellel oli kardiotoksilisus eespool mainitud vasema vatsakese väljutusfraktsiooni kriteeriumite alusel, ei esinenud südame paispuudulikkuse nähte ega sümptomeid. Seevastu 10-l 48-st standardset doksorubitsiini saanud patsiendist, kellel oli kardiotoksilisus südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni kriteeriumite alusel, esinesid ka südame paispuudulikkuse nähud ja sümptomid.

Soliidtuumoritega patsientidel, sh rinnaäärme- ja munasarjavähiga patsientidel, keda raviti annusega 50 mg/m<sup>2</sup> ravitsükli kohta (elualajal saadav antratsükliini kumulatiivne annus kuni 1532 mg/m<sup>2</sup>), oli kliiniliselt oluliste südametegevuse häirete esinemissagedus väike. 418-st liposomaalse doksorubitsiini annusega 50 mg/m<sup>2</sup> ravitsükli kohta ravitud patsiendist, kellel oli enne ravi alustamist määratud südame vasema vatsakese väljutusfraktsioon ning tehtud vähemalt üks järelkontroll MUGA skaneerimisega, oli 88 patsiendil kumulatiivne antratsükliini annus > 400 mg/m<sup>2</sup>, st ekstspositsioonitase, mida konventsionaalse doksorubitsiini korral seostatakse suurenenud kardiovaskulaarse toksilisusega. Üksnes 13 patsiendil 88-st (15%) täheldati vähemalt ühte kliiniliselt olulist südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni muutuse episoodi, mis oli defineeritud kui väljutusfraktsiooni vähenemine alla 45% või vähemalt 20-punktiline vähenemine võrreldes uuringu algusega. Lisaks oli ainult üks patsient (antratsükliini kumulatiivse annusega 944 mg/m<sup>2</sup>) sunnitud ravi südame paispuudulikkuse kliiniliste sümptomite tõttu katkestama.

#### Kiiritusravi tagasilöögi fenomen

Aeg-ajalt on liposomaalse doksorubitsiini manustamisel täheldatud varasemast kiiritusravist tingitud nahareaktsioonide taastekkimist.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Doksorubitsiinvesinikkloriidi akuutne üleannustamine raskendab toksilisi toimeid nagu mukosiiti, leukopeeniat ja trombotsütopeeniat. Akuutse üleannustamise ravi raske müelosupressiooniga patsiendil hõlmab hospitaliseerimist, antibiootikumide manustamist, trombotsüütide ja granulotsüütide transfusiooni ja mukosiidi sümptomaatilist ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: tsütotoksilised antibiootikumid ja sarnased ained, antratsükliinid ja sarnased ained, ATC-kood: L01DB01

#### Toimemehhanism

Celdoxome pegylated liposomali toimeaine on doksorubitsiinvesinikkloriid, *Streptomyces peucetius* var. *Caesius*'est saadav tsütotoksiline antratsükliinide rühma kuuluv antibiootikum. Doksorubitsiini



kasvajavastase toime täpne mehhanism ei ole teada. Üldiselt arvatakse, et enamiku tsütotoksiliste toimete aluseks on DNA, RNA ja valkude sünteesi inhibeerimine, mis tuleneb antratsükliini tungimisest DNA kaksikheeliksi kõrvuti asetsevate nukleotiidipaaride vahele, takistades kaksikheeliksi lahtikeerdumist replikatsiooniprotsessis.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

509 metastaatilise rinnavähiga patsiendil viidi läbi randomiseeritud III faasi kliiniline uuring, milles liposomaalset doksorubitsiini võrreldi doksorubitsiiniga. Saavutati uuringuplaanipõhine eesmärk näidata liposomaalse doksorubitsiini mittehalemust võrreldes standardse doksorubitsiiniga: progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio*, HR) oli 1,00 (HR-i 95% usaldusvahemik (*Confidence Interval*, CI) 0,82...1,22). Ka prognostiliste muutujate suhtes kohandatud progressioonivaba elulemuse HR oli sarnane vastava näitajaga ravikavatsuslikus populatsioonis.

Kardiotoksilisuse esmane analüüs näitas, et kardiaalsete kõrvaltoimete risk kumulatiivse antratsükliiniansuse toimel oli liposomaalse doksorubitsiini korral oluliselt väiksem kui standardse doksorubitsiini korral (HR = 3,16;  $p < 0,001$ ). Liposomaalset doksorubitsiini saanud patsientidel ei täheldatud 450 mg/m<sup>2</sup> ületava kumulatiivse annuse korral mitte ühtegi kardiaalse kõrvaltoime juhtu.

Liposomaalse doksorubitsiini ja topotekaani III faasi võrdlevas kliinilises uuringus 474–l epiteliaalse munasarjavähiga patsiendil, kellel esmavaliku kemoterapia plaatinat sisaldava preparaadiga oli ebaõnnestunud, leiti, et liposomaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientide üldine elulemus (*Overall Survival*, OS) ületas topotekaaniga ravitud patsientide üldist elulemust, mida näitas riskitiheduste suhe (HR) 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478),  $p = 0,050$ . Elulemus 1., 2. ja 3. aastal oli liposomaalse doksorubitsiini puhul vastavalt 56,3%, 34,7% ja 20,2% võrreldes 54,0%, 23,6% ja 13,2%-ga topotekaani puhul.

Plaatinale tundliku haigusega patsientide alarühmas oli erinevus suurem: HR 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923),  $p = 0,017$ . Elulemus 1., 2. ja 3. aastal oli liposomaalse doksorubitsiini puhul vastavalt 74,1%, 51,2% ja 28,4% võrreldes 66,2%, 31,0% ja 17,5%-ga topotekaani puhul.

Plaatinale mittetundliku haigusega patsientide alarühmas olid ravitulemused sarnased: HR 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387),  $p = 0,618$ . Elulemus 1., 2. ja 3. aastal oli liposomaalse doksorubitsiini puhul vastavalt 41,5%, 21,1% ja 13,8%, võrreldes 43,2%, 17,2% ja 9,5%-ga topotekaani puhul.

646 patsiendiga viidi läbi III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust võrreldes bortesomiibi monoterapiiaga hulgemüeloomiga patsientidel, kes olid varem saanud vähemalt ühe ravi ja kelle haigus antratsükliinil põhineva ravi jooksul ei progresseerunud. Patsientidel, keda raviti liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsiooniga, esines märkimisväärne esmase tulemusnäitaja – aeg kuni progresseerumiseni (*Time To Progression*, TTP) – paranemine võrreldes bortesomiibi monoterapiiaga. Seda näitas riski vähenemine 35% (95% CI: 21...47%),  $p < 0,0001$ , mis põhines 407 TTP juhul. TTP mediaan ainult bortesomiibiga ravitud patsientidel oli 6,9 kuud võrreldes 8,9 kuuga liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel. Uuringuplaanis määratletud vaheanalüüsi (põhines 249 TTP juhul) tulemuste põhjal lõpetati uuring efektiivsuse tõttu varem. See vaheanalüüs näitas TTP riski vähenemist 45% (95% CI: 29...57%),  $p < 0,0001$ . TTP mediaan ainult bortesomiibiga ravitud patsientidel oli 6,5 kuud võrreldes 9,3 kuuga liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel. Need tulemused, ehkki mitte lõplikud, moodustasid uuringuplaanis määratletud lõppanalüüsi. Üldise elulemuse lõplik analüüs, mis viidi läbi pärast jälgimise mediaani 8,6 aastat, ei näidanud olulisi erinevusi kahe raviharu üldises elulemuses. Üldise elulemuse mediaan oli bortesomiibi monoterapiat saanud patsientidel 30,8 kuud (95% CI: 25,2...36,5 kuud) ja liposomaalse doksorubitsiini pluss bortesomiibi kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI: 28,9...37,1 kuud).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Celdoxome pegylated liposomal on pikka aega veres tsirkuleeriv doksorubitsiinvesinikkloriidi

liposomaalne vorm. Pegüleeritud liposoomide pinnale on kinnitunud hüdrofiilse polümeeri metokspüropüleenglükooli (MPEG) segmendid. Need lineaarsed MPEG-i rühmad eenduvad liposoomi pinnast, moodustades kaitsekihi, mis vähendab kahekihilise lipiidmembraani ja vereplasma komponentide vahelisi koostoimeid. Nimetatud omadused võimaldavad Celdoxome pegylated liposomali liposoomidel pikema aja vältel vereringes tsirkuleerida. Pegüleeritud liposoomid on piisavalt väikesed (keskmine diameeter on umbes 100 nm), et tungida intaktsetena läbi defektsete veresoonte kasvajakoesse. Pegüleeritud liposoomide penetreerumine läbi veresoonte seina ja akumulatsioon kasvajakoes on leidnud kinnitust C-26 jämesoolevähiga hiirtel ja Kaposi sarkoomi taoliste kasvajatega transgeensetel hiirtel. Lisaks sellele on pegüleeritud liposoomidel väikese permeaablusega lipiidmaatriksi ja sisemine veepõhine puhversüsteem, mis koos aitavad liposoomide tsirkuleerimise ajal doksorubitsiinvesinikkloriidi inkapsuleerununa hoida.

Liposomaalse doksorubitsiinvesinikkloriidi farmakokineetika inimesel erineb olulisel määral standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatide farmakokineetikast. Väiksemate annuste korral ( $10 \text{ mg/m}^2 \dots 20 \text{ mg/m}^2$ ) oli liposomaalse doksorubitsiinvesinikkloriidi farmakokineetika lineaarne. Annusevahemikus  $10 \text{ mg/m}^2 \dots 60 \text{ mg/m}^2$  oli liposomaalse doksorubitsiinvesinikkloriidi farmakokineetika mittelineaarne. Standardsele doksorubitsiinvesinikkloriidile on iseloomulik intensiivne jaotumine kudedesse (jaotusruumala:  $700 \dots 1100 \text{ l/m}^2$ ) ja kiire eritumine (kliirens  $24 \dots 73 \text{ l/h/m}^2$ ). Seevastu liposomaalse doksorubitsiinvesinikkloriidi farmakokineetika profiil näitab eelkõige selle püsivast vaskulaarse vedelikuruumis ja liposomaalsest kandjast sõltuvat doksorubitsiini kliirensit verest. Doksorubitsiin vabaneb alles pärast liposoomide tungimist läbi veresoonte kudedesse.

Ekvivalentsete annuste juures on liposomaalse doksorubitsiinvesinikkloriidi, mis sisaldab valdavalt pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiinvesinikkloriidi (90%...95% mõõdetud doksorubitsiinist), kontsentratsioon plasmas ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (*Area Under the Curve*, AUC) oluliselt suuremad kui standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatide kasutamisel.

Celdoxome pegylated liposomali ei tohi kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimpreparaatidega.

#### Populatsiooni farmakokineetika

Liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetika meetodiga 10 erinevas kliinilises uuringus osalenud 120 patsiendil. Liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika oli annusevahemikus  $10 \text{ mg/m}^2 \dots 60 \text{ mg/m}^2$  kõige paremini kirjeldatav kahekambriilise mittelineaarse mudeliga null-järgu sisendi ja Michaelise-Menteni eritumise kineetikaga. Liposomaalse doksorubitsiini keskmine loomulik kliirens oli  $0,030 \text{ l/h/m}^2$  (vahemik  $0,008 \dots 0,152 \text{ l/h/m}^2$ ) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala  $1,93 \text{ l/m}^2$  (vahemik  $0,96 \dots 3,85 \text{ l/m}^2$ ), mis vastab enam-vähem vereplasma mahule. Näiv poolväärtusaeg oli keskmiselt 73,9 tundi (vahemik  $24 \dots 231$  tundi).

#### Rinnanäärmevähiga patsiendid

Liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika oli sarnane 18 rinnanäärmevähiga patsiendil ning erinevate kasvajatega 120-st patsiendist koosnevas suuremas populatsioonis. Keskmine loomulik kliirens oli  $0,016 \text{ l/h/m}^2$  (vahemik  $0,008 \dots 0,027 \text{ l/h/m}^2$ ) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala  $1,46 \text{ l/m}^2$  (vahemik  $1,10 \dots 1,64 \text{ l/m}^2$ ). Keskmine näiv poolväärtusaeg oli 71,5 tundi (vahemik  $45,2 \dots 98,5$  tundi).

#### Munasarjavähiga patsiendid

Liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika oli sarnane 11 munasarjavähiga patsiendil ning erinevate kasvajatega 120-st patsiendist koosnevas suuremas populatsioonis. Keskmine loomulik kliirens oli  $0,021 \text{ l/h/m}^2$  (vahemik  $0,009 \dots 0,041 \text{ l/h/m}^2$ ) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala  $1,95 \text{ l/m}^2$  (vahemik  $1,67 \dots 2,40 \text{ l/m}^2$ ). Keskmine poolväärtusaeg oli 75,0 tundi (vahemik  $36,1 \dots 125$  tundi).

### AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsiendid

Liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetikat hinnati 23 Kaposi sarkoomiga patsiendil, kes said ühekordseid 20 mg/m<sup>2</sup> annuseid, mida manustati 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Liposomaalse doksorubitsiini (mis sisaldab eelkõige pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiinvesinikkloriidi ja üksnes vähesel määral kapseldamata doksorubitsiinvesinikkloriidi) farmakokineetika parameetrid, mida täheldati pärast 20 mg/m<sup>2</sup> annuse manustamist AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidele, on kokku võetud tabelis 6.

**Tabel 6. Farmakokineetika parameetrid liposomaalse doksorubitsiiniga ravitud AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel**

Parameeter	Keskmine ±standardviga
	20 mg/m <sup>2</sup> (n = 23)
Maksimaalne kontsentratsioon plasmas* (µg/ml)	8,34 ±0,49
Plasma kliirens (l/h/m <sup>2</sup> )	0,041 ±0,004
Jaotusruumala (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ±0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ±58,7
λ <sub>1</sub> poolväärtusaeg (tundi)	5,2 ±1,4
λ <sub>2</sub> poolväärtusaeg (tundi)	55,0 ±4,8

\* Määratud 30-minutilise infusiooni lõpus

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Katseloomadel tehtud korduva manustamisega uuringutes täheldatud liposomaalse doksorubitsiini toksilisuse profiil näib olevat väga sarnane sellele, mida on kirjeldatud inimestel, kellele on pika aja vältel infundeeritud standardset doksorubitsiinvesinikkloriidi. Siiski on liposomaalse doksorubitsiini kui pegüleeritud liposoomidesse inkapsuleeritud doksorubitsiinvesinikkloriidi kasutamisel nimetatud toimed mõnevõrra vähem väljendunud, nagu allpool kirjeldatud.

#### Kardiotoksilisus

Küülikutega tehtud uuringud on näidanud, et võrreldes konventsionaalsete doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatidega on liposomaalse doksorubitsiini kardiotoksilisus väiksem.

#### Nahatoksilisus

Liposomaalse doksorubitsiini korduval manustamisel rottidele ja koertele on kliiniliselt oluliste annuste puhul uuringutes täheldatud tõsist nahapõletikku ja haavandite tekkimist. Koertel tehtud uuringus vähenes nimetatud kahjustuste esinemissagedus ja raskusaste annuse vähendamisel või manustamiste vaheliste intervallide pikendamisel. Sarnaseid nahakahjustusi, mida nimetatakse palmaar-plantaarseks erütrodüesesteesiaks, on pikaajase intravenoosse infusiooni korral täheldatud ka inimestel (vt lõik 4.8).

#### Anafülaktoidsed reaktsioonid

Korduvtoksilisuse uuringutes koertel täheldati pegüleeritud liposoomide (platseebo) manustamisel ägedat reaktsiooni, mida iseloomustasid hüpotensioon, limaskestade kahvatus, süljevoolus, oksendamine ja hüperaktiivsuse perioodid, millele järgnesid hüpoaktiivsus ja letargia. Analoogset, kuid vähem väljendunud reaktsiooni on kirjeldatud koertel ka ravi korral liposomaalse doksorubitsiini ning standardse doksorubitsiiniga.

Hüpotensiivse reaktsiooni intensiivsus vähenes, kui eelnevalt manustati antihistamiine. Need reaktsioonid ei olnud siiski eluohtlikud ja ravi katkestamisel taandusid kiiresti.

#### Lokaalne toksilisus

Subkutaanse manustamise talutavuse uuringud näitavad, et võrreldes standardse doksorubitsiinvesinikkloriidiga põhjustab liposomaalne doksorubitsiin võimaliku ekstravasatsiooni korral väiksema kohaliku koeärrituse või -kahjustuse.

### Mutageensus ja kartsinogeensus

Kuigi vastavaid uuringuid ei ole liposomaalse doksorubitsiiniga tehtud, on Celdoxome pegylated liposomali toimeaine doksorubitsiinvesinikkloriid mutageense ja kartsinogeense toimega. Pegüleeritud platseeboliposoomid ei ole ei mutageensed ega genotoksilised.

### Reproduktsioonitoksilisus

Liposomaalse doksorubitsiini ühekordne manustamine hiirtele annuses 36 mg/kg kutsus esile kerge kuni mõõduka munasarjade ja munandite atroofia. Rottidel täheldati korduval manustamisel annuses  $\geq 0,25$  mg/kg ööpäevas munandite massi vähenemist ja hüpospermiat ning koertel annuse 1 mg/kg ööpäevas korduval manustamisel seemnetorukeste difuusset degeneratsiooni ning spermatogeneesi väljendunud pärssumist (vt lõik 4.6).

### Neerutoksilisus

Üks uuring on näidanud, et liposomaalse doksorubitsiini ühekordne, kliinilisest annusest kaks korda suurema annuse intravenoosne manustamine põhjustab ahvidel neerutoksilisust. Neerutoksilisust on rottidel ja küülikutel täheldatud isegi doksorubitsiinvesinikkloriidi väiksemate ühekordsete annuste manustamise järgselt. Liposomaalset doksorubitsiini manustavate patsientide andmeid hõlmava turuletulekujärgse ohutusalase andmebaasi hindamisel ei täheldatud liposomaalsel doksorubitsiinil märkimisväärset neerutoksilisuse potentsiaali, mistõttu ei pruugi ahvidel ilmnenud omada tähtsust patsientide riski hindamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)-[1,2-distearüül-*sn*-glütsero-3 fosfoetanolamiini naatriumsool (MPEG-DSPE)  
Fosfatidüülkoliin, hüdrogeenitud (sojaoast) (HSPC)  
Kolest-5- $\beta$ -3-ool (3 $\beta$ )  
Ammooniumsulfaat  
Sahharoos  
Histidiin  
Süstevesi  
Soolhape (pH kohandamiseks)  
Naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

18 kuud.

#### Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasviaal bromobutüülkummist punnkorgi ning alumiiniumist ja PP-st äratõmmatava korgiga sisaldab 10 ml (20 mg) või 25 ml (50 mg).

##### Pakendi suurus

1 viaal  
10 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ravimit ei tohi kasutada, kui selles esineb sade või muud nähtavad aineosad.

Celdoxome pegylated liposomali dispersiooni käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. Kindlasti tuleb kanda kindaid. Kui Celdoxome pegylated liposomali puutub kokku naha või limaskestaga, tuleb vastav piirkond kohe rohke vee ja seebiga puhtaks pesta. Celdoxome pegylated liposomali tuleb käsitseda ja utiliseerida sarnaselt teistele vähivastastele preparaatidele kohalike nõuete kohaselt.

Celdoxome pegylated liposomali manustatava annuse suurus tuleb määrata lähtudes soovitatavast terapeutilisest annusest ja patsiendi kehapindala suuruselt. Vajalik kogus Celdoxome pegylated liposomali infusioonilahuse kontsentrati tuleb tõmmata steriilsesse süstlasse, järgides hoolikalt aseptikanõudeid, kuna Celdoxome pegylated liposomali ei sisalda säilitus- ega bakteriostaatilisi aineid. Celdoxome pegylated liposomali vajalik annus peab enne manustamist olema lahjendatud 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses. Celdoxome pegylated liposomali tuleb annuse < 90 mg korral lahjendada 250 ml-s ja annuse ≥ 90 mg korral 500 ml-s. Kasutamiskõlblik lahendus infundeeritakse kas 60 või 90 minuti vältel (vt lõik 4.2).

Mis tahes muu kui 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuse kasutamine lahjendamiseks või mistahes bakteriostaatilise aine (nagu näiteks bensüülalkohol) lisamine võib põhjustada Celdoxome pegylated liposomali väljasadenemise.

On soovitatav, et Celdoxome pegylated liposomali infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud 5% (50 mg/ml) glükoosilahusega täidetud intravenoosse infusioonisüsteemiga. Infundeerida võib perifeersesse veeni. Mitte manustada voolikusiseste filtritega infusioonisüsteemiga.

Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15 septembril 2022

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Saksamaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat  
doksorubitsiinvesinikkloriid (*doxorubicini hydrochloridum*)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml infusioonidispersiooni kontsentraati sisaldab 2 mg pegüleeritud liposomaalset  
doksorubitsiinvesinikkloriidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)1,2-distearüül-*sn*-glütsero-3  
fosfoetanoolamiini naatriumsoola, fosfatidüülkoliini, hüdrokeenitud (sojaoast), kolest-5-*een*-3-ooli  
(3β), ammooniumsulfaati, sahharoosi, histidiini, süstevett, soolhapet ja naatriumhüdrosiidi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

##### Infusioonidispersiooni kontsentraat

20 mg / 10 ml

1 viaal

10 viaali

50 mg / 25 ml

1 viaal

10 viaali

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ravimit ei tohi kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi ravimvormidega.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Tsütotoksiline

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KLAASVIAAL (25 ml)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Celdoxome pegylated liposomal steriilne kontsentraat  
doksorubiitsiinikloriidi (*doxorubicini hydrochloridum*)

i.v. pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg / 25 ml

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KLAASVIAAL (10 ml)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Celdoxome pegylated liposomal sterile concentrate

doksorubiinvesinikkloriid (*doxorubicini hydrochloridum*)

i.v. pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

20 mg / 10 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat doksorubitsiinvesinikkloriid (*doxorubicini hydrochloridum*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Celdoxome pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Celdoxome pegylated liposomal kasutamist
3. Kuidas Celdoxome pegylated liposomal kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Celdoxome pegylated liposomal säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Celdoxome pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse

Celdoxome pegylated liposomal on kasvajatevastane aine.

Celdoxome pegylated liposomal kasutatakse rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kellel esineb südamekahjustuse risk. Samuti kasutatakse Celdoxome pegylated liposomal munasarjavähi raviks. See hävitab vähirakke, vähendab kasvaja mõõtmeid, pidurdab kasvaja arengut ja pikendab patsientide eluiga.

Celdoxome pegylated liposomal kasutatakse ka kombinatsioonis teise ravimi bortesomiibiga hulgiüeloomi (verevähi) ravis patsientidel, kes on varem saanud vähemalt üht ravi.

Celdoxome pegylated liposomal kasutatakse ka Kaposi sarkoomi raviks, sh kasvaja pinna lamendamiseks, kasvaja kaalu ja koguni mõõtmete vähendamiseks. Ka teised Kaposi sarkoomi sümptomid (näiteks turse kasvaja ümber) võivad väheneda või kaduda.

Celdoxome pegylated liposomal sisaldab toimeainena doksorubitsiinvesinikkloriidi, mis hävitab organismis valikuliselt kasvajarakke. Celdoxome pegylated liposomal sisalduv doksorubitsiinvesinikkloriid on kapseldatud väikestes kerajatesse moodustistesse, mida nimetatakse pegüleeritud liposoomideks. Need aitavad transportida ravimit vereringest pigem kasvajakoesse, mitte tervetesse normaalsesse kudedesse.

#### 2. Mida on vaja teada enne Celdoxome pegylated liposomal kasutamist

##### Celdoxome pegylated liposomal ei tohi kasutada

- kui olete doksorubitsiinvesinikkloriidi, maapähkli, soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Celdoxome pegylated liposomal saamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te saate mis tahes ravi südame- või maksahaiguse tõttu;
- kui te põete suhkurtõbe, sest Celdoxome pegylated liposomal sisaldab suhkrut. Seetõttu võib teie suhkurtõve ravi vajada kohandamist;

- kui teil on diagnoositud Kaposi sarkoom ja teil on eemaldatud põrn;
- kui te märkate haavandeid, värvuse muutust või ükskõik millist ebamugavustunnet suus.

Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud patsientidel on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtumeid, sealhulgas on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid. Interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomid on köha ja hingeldus, mõnikord palavikuga, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest. Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb sümptomeid, mis võivad olla interstitsiaalse kopsuhaiguse nähud.

### **Lapsed ja noorukid**

Celdoxome pegylated liposomal ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

### **Muud ravimid ja Celdoxome pegylated liposomal**

Teatage oma arstile või apteekrile

- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid;
- kõigist teistest kasvajavastastest ravimitest, mida te hetkel kasutate või olete varem kasutanud, ning eriti ravimitest, mis vähendavad vere valgeliblede arvu, kuna sellisel juhul võib vere valgeliblede arv veelgi väheneda. Kui te ei ole kindel, mis ravimeid te olete kasutanud või mis haigusid te olete põdenud, siis pidage nõu oma arstiga.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Celdoxome pegylated liposomal toimeaine doksorubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada loote väärarendeid. Seetõttu on oluline oma arstile võimalikust rasedusest teatada. Vältige rasestumist ajal, kui teie ise saate või teie partner saab ravi Celdoxome pegylated liposomaliga ja 6 kuu vältel pärast Celdoxome pegylated liposomaliga ravi lõpetamist.

Arvestades asjaolu, et doksorubitsiinvesinikkloriid võib olla imikutele ohtlik, peavad naised lõpetama rinnaga toitmise enne Celdoxome pegylated liposomaliga ravi alustamist. HIV-infektsiooniga naised ei tohi ühelgi juhul oma imikuid rinnaga toita, et vältida HIV ülekandumist emalt lapsele.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ärge juhtige autot ja hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest, kui te tunnete end ravi ajal Celdoxome pegylated liposomaliga väsinuna või unisena.

### **Celdoxome pegylated liposomal sisaldab sojaõli ja naatriumi**

Celdoxome pegylated liposomal sisaldab sojaõli. Kui te olete maapähkli või soja suhtes allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada. Vt lõik „Celdoxome pegylated liposomal ei tohi kasutada“.

Celdoxome pegylated liposomal sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Celdoxome pegylated liposomal kasutada**

Celdoxome pegylated liposomal on unikaalne ravimvorm. Seetõttu ei tohi seda kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimpreparaatidega.

### **Kui palju Celdoxome pegylated liposomal teile manustatakse**

Kui te saate ravi rinnanäärme- või munasarjavähi tõttu, siis manustatakse teile Celdoxome pegylated liposomal annuses 50 mg kehapindala ruutmeetri kohta, mis arvutatakse välja teie pikkuse ja kehakaalu alusel. Nimetatud annuse manustamist korratakse iga 4 nädala tagant niikaua, kuni haigus ei progresseeru ja teie suudate ravi taluda.

Kui teil ravitakse hulgimüeloomi ja te olete juba varem saanud vähemalt ühte ravi, manustatakse teile

Celdoxome pegylated liposomali annuses 30 mg kehapiindala ruutmeetri kohta (arvestades teie pikkust ja kehakaalu) ühetunnise veenisese infusioonina bortesomiibi manustamise kolmenädalase raviskeemi 4-ndal päeval kohe pärast bortesomiibi infusiooni. Annuse manustamist korratakse niikaua, kuni ravivastus on rahuldav ja te talute ravi.

Kui te saate ravi Kaposi sarkoomi tõttu, siis manustatakse teile Celdoxome pegylated liposomali annuses 20 mg kehapiindala ruutmeetri kohta, mis arvutatakse välja teie pikkuse ja kehakaalu alusel. Nimetatud annuse manustamist korratakse 2...3 kuu vältel iga 2...3 nädala tagant ning seejärel nii sageli kui vajalik, et säilitada teie seisundi paranemist.

#### **Kuidas Celdoxome pegylated liposomali manustatakse**

Celdoxome pegylated liposomali manustab arst teile tilkinfusioonina veeni. Sõltuvalt annusest ja näidustusest võib infusioon kesta 30 minutit kuni üle ühe tunni (st 90 minutit).

#### **Kui te kasutate Celdoxome pegylated liposomali rohkem, kui ette nähtud**

Akuutne üleannustamine raskendab kõrvaltoimeid, nagu haavandid suu limaskestal või vere valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemine. Üleannustamise korral manustatakse antibiootikume, tehakse vereliistakute ülekannet, manustatakse vere valgeliblede teket stimuleerivaid faktoreid ja rakendatakse suu limaskesta haavandite sümptomaatilist ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Infusiooni ajal**

Celdoxome pegylated liposomali infusiooni ajal võivad tekkida järgmised sümptomid:

- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu turse; neelamis- või hingamisraskus; sügelev lööve (nõgeslööve)
- hingamisteede põletik ja ahenemine kopsudes, mis põhjustab köha, vilisevat hingamist ja hingeldust (astma)
- õhetus, higistamine, külmavärinad või palavik
- valu või ebamugavustunne rindkeres
- seljavalu
- kõrge või madal vererõhk
- kiire südame löögisagedus
- tõmbused (krampid)

Võimalik on süstevedeliku lekkimine veenist ümbritsevasse nahaalustesse kudedesse. Kui teil tekib Celdoxome pegylated liposomali infusiooni ajal kipitus- või valutunne, teatage sellest kohe oma arstile.

##### **Tõsised kõrvaltoimed**

Otsekohe tuleb pöörduda arsti poole, kui märgatakse mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

- teil tekivad palavik, väsimustunne või teil esineb verevalumite või veritsuse nähete (väga sage)
- punetus, turse, ketendus või hellus, põhiliselt labakätel või -jalgadel (nn käe-jala sündroom). Neid kõrvaltoimeid esineb väga sageli ja mõnikord on need rasked. Rasketel juhtudel võivad need kõrvaltoimed häirida teatud igapäevategevusi ning kesta 4 nädalat või kauem, enne kui need täielikult taanduvad. Arst võib soovida järgmise ravikorra edasi lükata ja/või vähendada järgmise ravikorra annust (vt allpool lõik „Käe-jala sündroomi vältimine ja ravi hõlmab“)
- haavandid suus, raske kõhulahtisus või oksendamine või iiveldus (väga sage)

- infektsioonid (sage), kaasa arvatud kopsuinfektsioonid (kopsupõletik) või nägemist kahjustada võivad infektsioonid
- hingeldus (sage)
- tugev kõhuvalu (sage)
- suur nõrkus (sage)
- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu turse; neelamis- või hingamisraskus; sügelev lööve (nõgestõbi) (aeg-ajalt)
- südameseiskus (süda ei löö enam); südamepuudulikkus, mille korral süda ei suuda pumbata piisavalt verd keha ülejäänud osadesse, mille tõttu tekib hingeldus ning võivad tekkida jalatursed (aeg-ajalt)
- verehüüve, mis liigub kopsudesse, põhjustades valu rindkeres ja hingeldust (aeg-ajalt)
- jala pehmete kudede paistetus, kuumatunne või hellus, mõnikord ka kaasneva valuga, mis süveneb, kui te seisate või kõnnite (harv)
- raske või eluohtlik lööve koos villide tekkimise ja naha irdumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom) või üle kogu keha (toksiline epidermaalne nekrolüüs) (harv)

### **Muud kõrvaltoimed**

Infusioonide vahepeal võivad ilmnedä järgmised nähud.

#### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine, mis võib suurendada infektsioonide tekkeohtu. Harvadel juhtudel võib vere valgeliblede arvu vähesuse tõttu tekkida raske infektsioon. Aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine) võib põhjustada väsimust ja vereliistakute arvu vähenemine veres võib suurendada veritsuse riski. Nende võimalike muutuste pärast vererakkudes tehakse teile regulaarselt vereanalüüse;
- vähenenud söögiisu;
- kõhukinnisus;
- nahalööve, kaasa arvatud nahapunetus, allergiline nahalööve, punetav või nahapinnast kõrgem lööve;
- juuste väljalangemine;
- valu, kaasa arvatud lihasvalu ja rindkerelihaste valu, liigesevalu, valu kätes või jalgades;
- suur väsimustunne.

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- infektsioonid, kaasa arvatud rasked infektsioonid kogu organismis (sepsis); kopsuinfektsioonid; vöötohatis viirusinfektsioonid (*Herpes zoster*); teatud tüüpi bakteriaalne infektsioon (*Mycobacterium avium*'i kompleksi infektsioon); kuseteede infektsioon; seeninfektsioonid (kaasa arvatud soor ja suusoor suuõõnes); karvanääpsuinfektsioon; kurguinfektsioon või -ärritus; nina, siinuste või kurgu infektsioon (külmetushaigus);
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine, koos palavikuga;
- kehakaalu oluline vähenemine ja lihaste kõhetumine; vedelikupuudus organismis (dehüdratsioon); kaaliumi-, naatriumi- või kaltsiumisisalduse vähenemine veres;
- segasustunne; ärevustunne; depressioon; unehäired;
- närvikahjustus, mis võib põhjustada kipitust, tuimust, valu või valutundlikkuse kaotust, närvivalu, ebatavalist tunnet nahal (nt torkimistunnet või sipelgate jooksmise tunnet), vähenenud tundlikkust, eeskätt nahal;
- maitsetundlikkuse muutus; peavalu; väga suur unisus koos energiapuudusega; pearinglustunne;
- silmapõletik (konjunktiviit);
- kiire südame löögisagedus;
- kõrge või madal vererõhk, õhetus;
- hingeldus, mis võib tekkida füüsilisel koormusel; ninaverejooksud; köha;
- mao või söögitoru limaskesta põletik; haavandid suus; seedeäired; neelamisraskus; suuvalu; suukuivus;
- nahaprobleemid, kaasa arvatud ketendav või kuiv nahk; nahapunetus; villid või haavandid nahal; sügelus; tumedad laigud nahal;
- liigne higistamine;

- lihasespasmid või -valud;
- valu, kaasa arvatud lihastes, luudes või seljas;
- valu urineerimisel;
- allergiline reaktsioon ravimi infusioonile; gripilaadne haigus; külmavärinad; kehaõnte limaskestade (nt ninas, suus või hingetorus) põletik; nõrkustunne; üldine halb enesetunne; tursed vedeliku kogunemisest organismi; paistes käed, pahklud või labajalad;
- kehakaalu vähenemine.

Kui Celdoxome pegylated liposomal kasutatakse eraldi, on mõnede nimetatud toimete esinemine vähem tõenäoline ning mõningaid neist ei ole üldse esinenud.

#### **Aega-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- herpesviirusinfektsioonid (külmavillid või suguelundite herpes), seeninfektsioon;
- kõigi vererakkude arvu vähenemine; vereleüldistakute (rakud, mis aitavad kaasa vere hüübimisele) arvu suurenemine;
- allergiline reaktsioon;
- vere kaaliumisisalduse suurenemine; vere magneesiumisisalduse vähenemine;
- närvikahjustus, mis haarab rohkem kui ühte kehapiirkonda;
- tõmbused (krambihood); minestus;
- ebameeldiv või valulik tunne, eriti puudutamisel; unisus;
- hägune nägemine; vesised silmad;
- südamelöögid tunduvad kiirete või ebaühtlastena (südamepekslemine); südamelihase haigus; südamekahjustus;
- koekahjustus (nekroos) süstekohas; veenipõletik, mis põhjustab turset ja valu; peapööritustunne istuma või püsti tõustes;
- ebamugavustunne rindkeres;
- kõhugaaside väljumine; igemete paistetuse (gingiviit);
- nahaprobleemid või lööbed, kaasa arvatud nahaketendus või -irdumine, allergiline nahalööve, haavandid või nõgeslööve nahal; naha värvuse muutus; naha loomuliku värvi (pigmenti) muutus; väikesed punased või lillad täpid, mis tekivad nahaaluse veritsuse tõttu; küünekahjustused; akne;
- lihaseõrkus;
- valu rinnanäärmes;
- ärritus või valu süstekohas;
- näoturse; kõrge kehatemperatuur;
- sümptomid (nagu põletik, punetus või valu) tekivad taas kehapiirkonnas, kuhu on varem tehtud kiiritusravi või kus on varem esinenud kemoterapia ravimi veeni süstimisest tingitud kahjustus.

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- nõrga immuunsüsteemiga inimestel tekkiv infektsioon;
- luuüdis toodetavate vererakkude arvu vähesus;
- silma võrkkesta põletik, mis võib halvendada nägemist või põhjustada pimesust;
- ebanormaalne südamerütm, kõrvalekaldeid südame töö registreerimisel EKG-l (elektrokardiogramm) ja võimalik kaasnev aeglane südame löögisagedus; südameprobleem, mis põhjustab südamelöökide ja südamerütmi häireid; naha ja limaskestade värvumine sinakaks, mis on tingitud hapniku vähesusest veres;
- veresoonte laienemine;
- pigistustunne kurgus;
- keele valu ja turse; haavand huulel;
- nahalööve koos vedelikuga täidetud villidega;
- tupeinfektsioon; munandikoti punetus;
- kehaõnte limaskesta (näiteks ninas, suus või hingetorus) probleemid;
- kõrvalekaldeid maksafunktsiooni peegeldavate vereanalüüside tulemustes; kreatiniinisalduse suurenemine veres.

#### **Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verevähk, mis areneb kiiresti ja kahjustab vererakkusid (äge müeloidne leukeemia); luuüdi

- haigus, mis kahjustab vererakkusid (müelodüsplastiline sündroom); suu või huule vähk.
- köhimine ja hingeldus, millega võib kaasneda palavik, mida ei ole kutsunud esile füüsiline koormus (interstitiaalne kopsuhaigus).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### Käe-jala sündroomi vältimine ja ravi hõlmab

- igal võimalikul juhul käte ja/või jalgade külmas vees hoidmist (nt televiisorit vaadates, lugedes, raadiot kuulates);
- käte ja jalgade paljana hoidmist (ärge kandke kindaid ega sokke jne);
- jahedas olemist;
- kuuma ilmaga jahedas vannis käimist;
- hoidumist sportlikest tegevustest, mis võivad põhjustada jalgade traumata (nt tervisejooks);
- hoidumist kokkupuutest kuuma veega (ärge käige mullivannis ega saunas);
- liiga kitsaste või kõrge kontsaga jalanõude kandmise vältimist.

### *Püridoksiin (B<sub>6</sub>-vitamiin)*

- B<sub>6</sub>-vitamiin on apteegis saadaval ilma retseptita;
- kohe, kui tekivad esimesed nahapunetuse või –kipituse sümptomid, hakake võtma vitamiini 50...150 mg ööpäevas.

## **5. Kuidas Celdoxome pegylated liposomal säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil.

### Avamata viaal

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

### Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C. Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles sadet või muid nähtavaid aineosi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Celdoxome pegylated liposomal sisaldab**

- Toimeaine on doksorubitsiinvesinikkloriid. Üks ml Celdoxome pegylated liposomal sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi pegüleeritud liposomaalse ravimvormina.
- Teised koostisosad on N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)-[1,2-distearüül-sn-

glütsero-3 fosfoetanolamiini naatriumsool (MPEG-DSPE); fosfatidüülkoliin, hüdrogeenitud (sojaoast) (HSPC); kolest-5-een-ool (3β); ammooniumsulfaat; sahharoos; histidiin; süstevesi; soolhape (pH kohandamiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks). Vt lõik 2 „Celdoxome pegylated liposomal sisaldab sojaõli ja naatriumi“.

### **Kuidas Celdoxome pegylated liposomal välja näeb ja pakendi sisu**

Infusioonidispersiooni kontsentratsioon on steriilne, läbipaistev ja punase värvusega, selle pH on 6.5. Celdoxome pegylated liposomal on saadaval 10 ml (20 mg) või 25 ml (50 mg) klaasviaalides.

Üks pakend sisaldab 1 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Saksamaa

### **Infoleht on viimati uuendatud .**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele (vt lõik 3):

Celdoxome pegylated liposomal käsitsemisel tuleb olla ettevaatlik. Kindlasti tuleb kanda kindaid. Kui Celdoxome pegylated liposomal puutub kokku naha või limaskestaga, tuleb vastav piirkond koheselt rohke vee ja seebiga puhtaks pesta. Celdoxome pegylated liposomal tuleb käsitseda ja utiliseerida sarnaselt teistele vähivastastele preparaatidele.

Määrake manustatava Celdoxome pegylated liposomal annuse suurus, lähtudes soovitatavast terapeutilisest annusest ja patsiendi kehapindala suurusest. Võtke vajalik kogus Celdoxome pegylated liposomal infusioonilahuse kontsentrati steriilsesse süstlasse, järgides hoolikalt aseptikanõudeid, kuna Celdoxome pegylated liposomal ei sisalda säilitus- ega bakteriostaatilisi aineid. Vajalik Celdoxome pegylated liposomal annus peab enne manustamist olema lahjendatud 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuses. Lahjendage Celdoxome pegylated liposomal annuse < 90 mg korral 250 ml-s ja annuse ≥ 90 mg korral 500 ml-s.

Infusioonireaktsioonide riski vähendamiseks ei tohi algannust manustada kiiremini kui 1 mg minutis. Kui infusioonireaktsiooni ei täheldata, võib järgnevat Celdoxome pegylated liposomal annust manustada 60 minuti vältel.

Rinnanäärmevähi kliiniliste uuringute programmis oli patsientidel, kellel manustamise käigus tekkis infusioonireaktsioon, lubatud annust modifitseerida alljärgnevalt: 5% koguanusest infundeeriti aeglaselt esimese 15 minuti vältel. Kui patsient talus seda annust ilma mingi reaktsioonita, siis

kahekordistati infusioonikiirus järgnevas 15 minutiks. Kui ka siis mingit reaktsiooni ei tekkinud, manustati järelejäänud annus 60 minuti vältel nii, et manustamise kogukestus oli 90 minutit.

Kui patsiendil ilmnevad varased infusioonireaktsiooni nähud või sümptomid, tuleb infusioon kohe katkestada, manustada asjakohast eelravimit (antihistamiini ja/või lühitoimelist kortikosteroidi) ning taas alustada seejärel infusiooni aeglasema kiirusega.

Mis tahes muu kui 5% (50 mg/ml) glükoosi infusioonilahuse kasutamine lahjendamiseks või mistahes bakteriostaatilise aine (nagu näiteks bensüülalkohol) lisamine võib põhjustada Celdoxome pegylated liposomali väljasadenemise.

On soovitatav, et Celdoxome pegylated liposomali infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud 5% (50 mg/ml) glükoosilahusega täidetud intravenoosse infusioonisüsteemiga. Infundeerida võib perifeersesse veeni. Manustada ei tohi voolikusiseste filtritega infusioonisüsteemiga.



**IV LISA**  
**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE**  
**ALUSED**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet doksorubitsiini perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid interstitsiaalse kopsuhaiguse kohta kirjandusest ning spontaansetest teadetest, sealhulgas mõnedel juhtudel lähedasest ajalisest seosest, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslik seos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja interstitsiaalse kopsuhaiguse vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt parandada.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Doksorubitsiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et doksorubitsiini sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.