

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin millilitra infuusiokonsentraattia, dispersiota varten, sisältää 2 mg pegyloitua liposomaalista doksorubisiinihydrokloridia.

Celdoxome pegylated liposomal infuusiokonsentraatissa, dispersiota varten, doksorubisiinihydrokloridi on kapseloitu liposomeihin, joiden pintaan on liitetty metoksipolyetyleeniglykolia (MPEG). Tämä pegylaationa tunnettu menetelmä suojaa liposomeja niin, ettei mononukleaarinen fagosyyttijärjestelmä (MPS) havaitse niitä, jolloin niiden esiintymisaika verenkierrossa pitenee.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Kukin millilitra infuusiokonsentraattia, dispersiota varten, sisältää 9,6 mg täysin hydrattua soijafosfatidyylkoliinia (soijapavuista) (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten (steriili konsentraatti)

Läpikuultava punainen suspensio, jonka pH on 6,5

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Celdoxome pegylated liposomal on tarkoitettu aikuisille:

- monoterapiana metastasoituneen rintasyövän hoitoon, kun tilaan liittyy lisääntynyt sydänkomplikaatioiden riski.
- edenneen munasarjasyövän hoitoon naisille, joilla ensisijainen kemoterapia platinavalmisteella ei ole tehonnut.
- yhdessä bortetsomibin kanssa etenevän multippelin myelooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty luuydinsiirto tai joille luuydinsiirto ei sovellu.
- AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman (KS) hoitoon potilaille, joiden CD4-positiivisten lymfosyyttien määrä on alentunut (< 200 solua/mm<sup>3</sup>) ja joilla on laaja-alainen mukokutaaninen tai viskeraalinen sairaus.

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta voidaan käyttää joko ensisijaisena tai toissijaisena systeemisenä kemoterapiana niille AIDS-KS-potilaille, joiden tauti on edennyt systeemisestä yhdistelmähoidosta huolimatta tai jotka eivät ole sitä sietäneet. Aikaisempaan systeemiseen yhdistelmähoidoon on kuulunut vähintään kaksi seuraavista lääkeaineista: vinka-alkaloidi, bleomysiini ja tavanomainen doksorubisiini (tai muu antrasykliini).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta tulee antaa vain sytotoksisten aineiden käyttöön perehtyneen kokeneen onkologin valvonnassa.

Celdoxome pegylated liposomal -valmisteella on ainutlaatuiset farmakokineettiset ominaisuudet eikä sitä tule käyttää vaihdellen toisentyyppisten doksorubiinihydrokloridivalmisteiden kanssa.

### Annostus

#### Rintasyöpä/munasarjasyöpä

Celdoxome pegylated liposomal on annettava laskimoon 50 mg/m<sup>2</sup> annoksena joka neljäs viikko niin kauan kuin tauti ei etene ja potilas sietää hoidon.

#### Multipple myelooma

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta on annettava 30 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon pituisen bortetsomibi-hoitojakson neljäntenä päivänä yhden tunnin kestoisena infuusiona heti bortetsomibi-infusion jälkeen. Bortetsomibi-hoito käsittää 1,3 mg/m<sup>2</sup>:n annokset päivinä 1, 4, 8 ja 11 kolmen viikon välein. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas saa tyydyttävän vasteen ja sietää hoidon. Neljäntenä annospäivänä kummankin lääkkeen antoa voidaan lykätä enintään 48 tuntia lääketieteellisen tarpeen mukaan. Bortetsomibi-annosten välin tulee olla vähintään 72 tuntia.

#### AIDSiin liittyvä KS

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta on annettava 20 mg/m<sup>2</sup> laskimoon joka toinen tai kolmas viikko. Annosten välin on oltava vähintään 10 vuorokautta, koska muutoin lääke saattaa kumuloitua ja toksisuuden mahdollisuus kasvaa. Hoitoa suositellaan annettavan kahdesta kolmeen kuukautta terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi. Hoitoa on jatkettava tarpeen mukaan vasteen ylläpitämiseksi.

#### Kaikki potilaat

Jos potilaalle ilmaantuu varhaisia infuusioreaktion oireita tai merkkejä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), infuusio on keskeytettävä välittömästi, asianmukaista esilääkitystä (antihistamiini ja/tai lyhytvaikutteinen kortikosteroidi) annettava ja infuusio käynnistettävä uudelleen hitaammalla nopeudella.

#### Ohjeet Celdoxome pegylated liposomal -annoksen muuttamisesta

Annosta voidaan pienentää tai myöhentää, jotta haittavaikutukset, kuten palmoplantaarinen erytrodysestesia (PPE), stomatiitti tai hematologinen toksisuus, saadaan hallintaan. Ohjeet Celdoxome pegylated liposomal -annoksen muuttamisesta haittavaikutuksen perusteella annetaan alla olevassa taulukossa. Näissä taulukoissa toksisuuden luokittelu perustuu NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -kriteereihin.

Taulukon ohjeet annoksen muuttamiseksi PPE:n (taulukko 1) ja stomatiitin (taulukko 2) vuoksi noudattavat kliinisissä tutkimuksissa rinta- tai munasarjasyövän hoidossa käytettyä annoksen muuttamista (suositellun 4 viikon hoitosyklin muuttaminen); jos näitä haittavaikutuksia todetaan AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla, suositeltua 2–3 viikon hoitosykliä voidaan muuttaa vastaavalla tavalla.

Taulukon ohjeet annoksen muuttamiseksi hematologisen toksisuuden vuoksi (taulukko 3) noudattavat kliinisissä tutkimuksissa ainoastaan rinta- tai munasarjasyöpäpotilaiden hoidossa käytettyä annoksen muuttamista. Annoksen muuttaminen AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla on esitetty taulukon 4 jälkeen.

#### **Taulukko 1. Palmoplantaarinen erytrodysestesia**

	<b>Viikkoa edellisen Celdoxome pegylated liposomal -annoksen jälkeen</b>		
<b>Haittavaikutuksen aste nykyisen arvion mukaan</b>	<b>Viikko 4</b>	<b>Viikko 5</b>	<b>Viikko 6</b>

<b>Luokka 1</b> (lievä punoitus, turvotus tai hilseily, joka ei häiritse päivittäisiä toimia)	<b>Uusi annos, ellei</b> potilaalla ole ollut luokan 3 tai 4 iho-oireita. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	<b>Uusi annos, ellei</b> potilaalla ole ollut luokan 3 tai 4 iho-oireita. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	<b>Pienennä annosta 25 %; palaa 4 viikon väliaikoihin</b>
<b>Luokka 2</b> (punoitus, hilseily tai turvotus, joka häiritsee, mutta ei estä normaalien fyysisten toimintojen suorittamista; pieniä rakkuloita tai haavaumia, joiden läpimitta alle 2 cm)	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Pienennä annosta 25 %; palaa 4 viikon väliaikoihin</b>
<b>Luokka 3</b> (rakkuloita, haavaumia tai turvotusta, jotka häiritsevät kävelyä tai normaaleja päivittäisiä toimintoja; tavanomaisten vaatteiden käyttäminen ei mahdollista)	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Lopeta hoito</b>
<b>Luokka 4</b> (leviävät tai paikalliset oireet, jotka aiheuttavat infektiokomplikaatioita, tai potilas on vuoteenomana tai sairaalahoidossa)	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Lopeta hoito</b>

**Taulukko 2. Stomatiitti**

	<b>Viikkoa edellisen Celdoxome pegylated liposomal -annoksen jälkeen</b>		
<b>Haittavaikutuksen aste nykyisen arvion mukaan</b>	<b>Viikko 4</b>	<b>Viikko 5</b>	<b>Viikko 6</b>
<b>Luokka 1</b> (kivuttomia haavaumia, punoitusta tai lievää arkuutta)	<b>Uusi annos, ellei</b> potilaalla ole ollut luokan 3 tai 4 stomatiittia. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	<b>Uusi annos, ellei</b> potilaalla ole ollut luokan 3 tai 4 stomatiittia. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	<b>Pienennä annosta 25 %; palaa 4 viikon väliaikoihin</b> tai lopeta hoito lääkärin harkinnan mukaan.
<b>Luokka 2</b> (kivuliasta punoitusta, turvotusta tai haavaumia, mutta potilas voi syödä)	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Pienennä annosta 25 %; palaa 4 viikon väliaikoihin</b> tai lopeta hoito lääkärin harkinnan mukaan
<b>Luokka 3</b> (kivuliasta punoitusta, turvotusta tai haavaumia, mutta potilas ei voi syödä)	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Lopeta hoito</b>

<b>Luokka 4</b> (tarvitaan parenteraalista tai enteraalista tukihoidoa)	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Odota vielä yksi viikko</b>	<b>Lopeta hoito</b>
--	------------------------------------	------------------------------------	---------------------

**Taulukko 3. Hematologinen toksisuus (neutrofiilit tai trombosyytit) - rinta- tai munasarjasyöpöpotilaiden hoito**

LUOKKA	NEUTROFIILIT (ANC)	TROMBOSYYTIT	ANNOKSEN MUUTTAMINEN
<b>Luokka 1</b>	1 500-1 900	75 000-150 000	Jatka hoitoa annosta pienentämättä.
<b>Luokka 2</b>	1 000-< 1 500	50 000-< 75 000	Odota kunnes ANC $\geq$ 1 500 ja trombosyytit $\geq$ 75 000; uusi annos annosta pienentämättä.
<b>Luokka 3</b>	500-< 1 000	25 000-< 50 000	Odota kunnes ANC $\geq$ 1 500 ja trombosyytit $\geq$ 75 000; uusi annos annosta pienentämättä
<b>Luokka 4</b>	< 500	< 25 000	Odota kunnes ANC $\geq$ 1 500 ja trombosyytit $\geq$ 75 000; pienennä annosta 25 % tai jatka täydellä annoksella yhdessä kasvutekijätukihoidon kanssa.

Multippelia myeloomaa sairastaville potilaille, jotka saavat Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta yhdessä bortetsomibin kanssa ja joille ilmaantuu PPE tai stomatiitti, Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen annosta muutetaan yllä olevien taulukoiden 1 ja 2 mukaisesti. Taulukossa 4 (alla) on aikataulu muille kliinisessä tutkimuksessa tehdyille annosmuutoksille multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ja bortetsomibia yhdistelmähoitona. Yksityiskohtaisempaa tietoa bortetsomibin annostuksesta ja annoksen muuttamisesta löytyy bortetsomibin valmisteyhteenvedosta.

**Taulukko 4. Annoksen muuttaminen Celdoxome pegylated liposomal + bortetsomibi - yhdistelmähoitossa – multippelia myeloomaa sairastavat potilaat**

Potilaan tila	Celdoxome pegylated liposomal	Bortetsomibi
Kuume $\geq$ 38°C ja ANC < 1 000/mm <sup>3</sup>	Älä anna tätä sykliä, jos potilaan tila on tämä ennen päivää 4; jos potilaan tila on tämä päivän 4 jälkeen, pienennä seuraavaa annosta 25 %.	Pienennä seuraavaa annosta 25 %.
Missä tahansa syklin vaiheessa päivän 1 jälkeen: Trombosyytit < 25 000/mm <sup>3</sup> Hemoglobiini < 8 g/dl ANC < 500/mm <sup>3</sup>	Älä anna tätä sykliä, jos potilaan tila on tämä ennen päivää 4; jos potilaan tila on tämä päivän 4 jälkeen, pienennä seuraavaa annosta 25 % myöhemmissä sykleissä jos bortetsomibin annosta pienennetään hematologisen toksisuuden vuoksi.*	Älä anna annosta; jos 2 tai useampi annos syklissä jää antamatta, pienennä annosta myöhemmissä sykleissä 25 %.
Luokan 3 tai 4 ei-hematologista, lääkkeeseen liittyvää toksisuutta	Älä anna annosta ennen kuin tila korjaantunut luokkaan < 2 ja pienennä kaikkia seuraavia annoksia 25 %.	Älä anna annosta ennen kuin tila korjaantunut luokkaan < 2 ja pienennä kaikkia seuraavia annoksia 25 %.
Neuropatiakipua tai perifeeristä neuropatiaa	Ei annosmuutoksia.	Katso bortetsomibin valmisteyhteenvedo.

\* katso lisätietoja bortetsomibin annostuksesta ja annoksen muuttamisesta bortetsomibin valmisteyhteenvedosta

Celdoxome pegylated liposomal -hoitoa saavilla AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla hematologinen toksisuus saattaa vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tai hoidon siirtämistä myöhempään ajankohtaan. Liposomaalinen doksorubisiinihoito on väliaikaisesti lopetettava potilailla, joiden absoluuttinen neutrofiilimäärä on  $< 1\,000/\text{mm}^3$  ja/tai verihiutalemäärä on  $< 50\,000/\text{mm}^3$ . G-CSF (tai GM-CSF) -kasvutekijää voidaan antaa seuraavissa sykleissä samanaikaisena tukihoidona verenkuvamuutoksiin, kun neutrofiilimäärä on  $< 1\,000/\text{mm}^3$  ( $< 1 \times 10^9/\text{l}$ ).

#### Maksan vajaatoiminta

Liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka oli samanlainen pienellä potilasjoukolla, joiden bilirubiiniarvot olivat koholla, kuin niillä potilailla, joilla kokonaisbilirubiini oli normaali. Siihen saakka, kunnes asiasta saadaan lisää tietoa, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Celdoxome pegylated liposomal -annosta on syytä pienentää. Annoksen pienentäminen perustuu rint- ja munasarjasyöpöpotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin seuraavasti: hoidon alussa, jos bilirubiiniarvo on 1,2-3,0 mg/dl, ensimmäistä annosta pienennetään 25 %. Jos bilirubiiniarvo on yli 3,0 mg/dl, ensimmäistä annosta pienennetään 50 %. Jos potilas sietää ensimmäisen annoksen ilman seerumin bilirubiiniarvon tai maksaentsyymien nousua, toisen hoitosyklin annos voidaan nostaa seuraavalle annostasolle. Toisin sanoen, jos ensimmäistä annosta pienennettiin 25 %, toisen syklin annos voidaan nostaa täyteen annokseen. Jos ensimmäistä annosta pienennettiin 50 %, toisen syklin annos voidaan nostaa 75 %:iin täydestä annoksesta. Seuraavissa sykleissä annos voidaan nostaa täyteen annokseen, jos potilas sietää sen. Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta voidaan antaa potilaille, joilla on maksametastaaseja ja joiden bilirubiini- ja maksaentsyymiarvot ovat samanaikaisesti kohonneet enintään 4 kertaa normaaliarvon ylärajan tasolle. Ennen Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen antoa maksan toiminta on arvioitava tavanomaisin maksan toimintakokein, esim. ALAT/ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Koska doksorubisiini metaboloituu maksassa ja erittyy sappeen, annoksen säätö ei liene tarpeen. Populaatiofarmakokineettiset tiedot (määritetty kreatiniinipuhdistuma välillä 30-156 ml/min) osoittavat, että munuaisten toiminta ei vaikuta liposomaalisen doksorubisiinin puhdistumaan. Farmakokineettistä tietoa ei ole saatavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min.

#### AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavat potilaat, joilta on poistettu perna

Koska Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen käytöstä näillä potilailla ei ole kokemusta, sen käyttöä ei suositella.

#### Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi on vain vähän. Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

#### Iäkkäät

Populaatioon perustuva analyysi osoittaa, että tutkitulla vaihteluvälillä (21-75 vuotta) ikä ei muuttanut merkittävästi Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa.

#### Antotapa

Celdoxome pegylated liposomal on annettava infuusiona laskimoon. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja muut lääkkeen käsittelyssä huomioon otettavat varotoimet.

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa boluksena eikä laimentamattomana dispersiona. Celdoxome pegylated liposomal -infuusioletku on suositeltavaa yhdistää 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuporttiin lisälaimennuksen aikaansaamiseksi sekä tromboosi- ja ekstravasaatiovaaran minimoimiseksi. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Laskimolinjassa ei saa käyttää suodattimia. Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle (ks. kohta 6.6).

Jos annos < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal on laimennettava 250 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

Jos annos ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal on laimennettava 500 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

#### Rintasyöpä / munasarjasyöpä / multippeli myelooma

Infuusioreaktioiden vaaran vähentämiseksi ensimmäinen annos on annettava enintään nopeudella 1 mg/minuutti. Jos infuusioreaktioita ei havaita, seuraavat Celdoxome pegylated liposomal -infusiot voidaan antaa 60 minuutin infusioina.

Niille potilaille, joille ilmaantuu infuusioreaktio, infuusion antamista muutetaan seuraavasti: 5 % kokonaisannoksesta annetaan hitaana infusiona ensimmäisten 15 minuutin aikana. Jos potilas sietää tämän ilman reaktioita, infuusionopeus voidaan kaksinkertaistaa seuraavien 15 minuutin ajaksi. Jos potilas edelleen sietää tämän, loput infusiosta voidaan antaa seuraavan tunnin aikana, jolloin infuusion kokonaiskesto on 90 minuuttia.

#### AIDSiin liittyvä KS

Celdoxome pegylated liposomal -annos on laimennettava 250 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä ja annetaan 30 minuutin infusiona laskimoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää sellaisen AIDS-KS:n hoidossa, jota pystytään tehokkaasti hoitamaan joko paikallisesti käytettävien lääkkein tai systeemisellä alfa-interferonilla.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Ottaen huomioon erot farmakokineettisissä profiileissa ja annostusaikatauluissa, Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei tule käyttää vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridin muotojen kanssa.

#### Sydämeen kohdistuva toksisuus

Kaikilta liposomaalista doksorubisiinia saavilta potilailta on suositeltavaa ottaa EKG säännöllisin väliajoin. Tilapäiset EKG-muutokset, kuten T-aallon madaltuminen, ST-segmentin lasku tai hyvänlaatuiset rytmihäiriöt, eivät vaadi liposomaalisen doksorubisiinihoidon keskeyttämistä. QRS-aallon madaltumista pidetään selkeämpänä merkinä kardiotoksisuudesta. Jos tällainen muutos huomataan, tulee harkita sydänlihaskiopsiaa, jolla voidaan varmimmin todeta antrasykliinin aiheuttama sydänlihaskiopsia.

EKG:tä tarkempia menetelmiä sydämen toiminnan arvioinnissa ja monitoroinnissa ovat vasemman kammion ejektiofraktion mittaaminen kaikukardiografialla tai mieluummin isotooppiventrikulografialla (MUGA). Näitä menetelmiä on käytettävä aina ennen liposomaalisen doksorubisiinihoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana. Vasemman kammion toiminta on arvioitava ennen jokaista liposomaalista doksorubisiiniannosta, kun antrasykliinin elinaikainen kumulatiivinen annos on ylittänyt 450 mg/m<sup>2</sup>.

Yllä mainitut sydämen toiminnan seurantamenetelmät antrasykliinihoidon aikana on otettava käyttöön seuraavassa järjestyksessä: EKG, vasemman kammion ejektiofraktion mittaaminen, sydänlihaskiistos. Jos testien tulokset viittaavat liposomaalisen doksorubisiiniin käyttöön liittyvään sydänvaurioon, hoidon jatkamisen hyötyjä on punnittava huolellisesti suhteessa sydänlihaskiiston vaurioon.

Jos potilaalla on hoitoa vaativa sydänsairaus, liposomaalista doksorubisiinia pitäisi antaa vain, jos siitä saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun liposomaalista doksorubisiinia annetaan potilaille, joiden sydämen toiminta on heikentynyt.

Kun epäillään kardiomyopatiaa, eli kun vasemman kammion ejektiofraktio on huomattavasti alempi kuin hoitoa edeltänyt arvo ja/tai alempi kuin ennusteen kannalta relevantti arvo (esim. < 45 %), sydänlihaskiistos tulee harkita. On myös syytä arvioida tarkoin hoidon jatkamisesta saatavaa hyötyä suhteessa palautumattoman sydänvaurion vaurioon.

Kardiomyopatian aiheuttamaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa saattaa ilmetä äkillisesti ilman edeltäviä EKG-muutoksia ja jopa viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa valmistetta potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet muita antrasykliinejä. Doksorubisiinihydrokloridin kokonaisuudesta arvioitaessa tulee myös ottaa huomioon aiempi (tai samanaikainen) hoito kardiotoxisilla lääkeaineilla kuten muilla antrasykliineillä/antrakinoneilla tai esimerkiksi 5-fluorourasiililla. Kardiotoxisuutta voi myös esiintyä kumulatiivisilla alle 450 mg/m<sup>2</sup>:n antrasykliiniannoksilla potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet mediastinaalista sädetystä tai potilaille, jotka saavat samanaikaista syklofosfamidihoitoa.

Sekä rinta- että munasarjasyövän hoidossa suositellun annoksen (50 mg/m<sup>2</sup>) kardiotoxisinen turvallisuusprofiili vastaa AIDS-KS-potilaiden 20 mg/m<sup>2</sup>:n annosta (ks. kohta 4.8).

### Luuydinsuppressio

Monet liposomaalista doksorubisiinia saavat potilaat kärsivät luuydinsuppressiosta, joka johtuu aikaisemmasta HIV-infektioista tai monista samanaikaisista tai aiemmista lääkevalmisteista, tai luuytimeen liittyvistä kasvaimista. Munasarjasyöpöpotilaille tehdyssä keskeisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin 50 mg/m<sup>2</sup> annosta, luuydinsuppressio oli pääosin lievää tai kohtalaista ja palautuvaa, eikä siihen liittynyt neutropeenisiä infektioita tai sepsistä. Lisäksi kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa liposomaalista doksorubisiinia verrattiin topotekaaniin, hoitoon liittyvän sepsiksen ilmaantuvuus oli huomattavasti alhaisempi liposomaalista doksorubisiinia saaneilla munasarjasyöpöpotilaille kuin topotekaaniryhmässä. Samanlainen luuydinsuppression alhainen ilmaantuvuus havaittiin metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilaille, jotka saivat liposomaalista doksorubisiinia ensilinjan hoidon kliinisessä tutkimuksessa. Toisin kun kokemukset rinta- tai munasarjasyöpöpotilaille osoittavat, luuydinsuppressio näyttää olevan AIDS-KS-potilaille annosta rajoittava haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Luuydinsuppressoriskin vuoksi verenkuvan tulee tarkistaa useasti liposomaalisen doksorubisiinihoidon aikana ja vähintään ennen jokaista liposomaalista doksorubisiiniannosta.

Jatkuva vaikea luuydinsuppressio saattaa johtaa superinfektioon tai verenvuotoon.

Kun liposomaalista doksorubisiinihoitoa verrattiin bleomysiini/vinkristiinihoitoon kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa AIDS-KS-potilaille, opportunistisia infektioita todettiin useammin liposomaalista doksorubisiinia saaneilla potilaille. Tämä tulee tiedostaa ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.

### Sekundaariset hematologiset maligniteetit

Kuten muillakin DNA:ta vahingoittavilla antineoplastisilla lääkeaineilla, sekundaarisia akuutteja myelooisia leukemioita ja myelodysplasioita on esiintynyt potilaille, jotka ovat saaneet



yhdistelmähoitoa doksorubisiinin kanssa. Siksi jokaisen doksorubisiinia saavan potilaan veriarvoja on seurattava.

### Sekundaariset suun kasvaimet

Sekundaarisia suun kasvaimia on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka ovat altistuneet pitkäaikaisesti liposomaaliselle doksorubisiinille (hoito on kestänyt yli vuoden) tai jotka ovat saaneet yli 720 mg/m<sup>2</sup>:n kumulatiivisen liposomaalisen doksorubisiiniannoksen. Sekundaarisia suusyöpiä on todettu sekä liposomaalisen doksorubisiinihoidon aikana että jopa kuuden vuoden kuluttua viimeisestä annoksesta. Potilaat pitää tutkia säännöllisesti sellaisten suun haavaumien tai oireiden varalta, jotka voivat viitata sekundaariseen suusyöpään.

### Infuusion aiheuttamat reaktiot

Muutamia minuutteja Celdoxome pegylated liposomal -infuusion aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä vakavia ja toisinaan hengenvaarallisia infuusioreaktioita, joille on tunnusomaista allergian tai anafylaksian kaltaiset reaktiot. Niiden oireita ovat astma, punastelu, urtikariatyyppinen ihottuma, rintakipu, kuume, hypertensio, takykardia, kutina, hikoilu, hengästyminen, kasvojen turvotus, vilunväreet, selkäkipu, kiristävä tunne rinnassa ja kirkussa ja/tai hypotensio. Erittäin harvoin on infuusioreaktioiden yhteydessä havaittu myös kouristuskohtauksia. Oireet häviävät yleensä keskeyttämällä infuusio väliaikaisesti, eikä muuta lääkitystä tarvita. Näiden oireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. antihistamiineja, kortikosteroideja, adrenaliinia ja antikonvulsanteja) sekä ensiapuvälineet tulee kuitenkin olla välittömästi saatavilla. Useimmilla potilailla hoitoa voidaan jatkaa, kun kaikki oireet ovat hävinneet ilman uusiutumista. Infuusioreaktiot uusiutuvat harvoin ensimmäisen hoitosyklin jälkeen. Infuusioreaktioiden vaaran vähentämiseksi ensimmäinen annos tulee antaa enintään nopeudella 1 mg/minuutti (ks. kohta 4.2).

### Palmoplantaarinen erytrodysestesia (PPE)

Palmoplantaariselle erytrodysestesialle tyypillistä ovat kivuliaat ja punoittavat makulaariset iho-oireet. Mikäli potilaalle ilmaantuu tällaisia oireita, ilmenevät ne yleensä kahden tai kolmen hoitosyklin jälkeen. Oireet häviävät tavallisesti 1-2 viikossa, mutta joissakin tapauksissa niiden täydelliseen häviämiseen voi kulua 4 viikkoa tai pidempään. Palmoplantaarisen erytrodysestesian hoitona ja estohoitona on käytetty pyridoksiinia 50-150 mg päiväannostuksella sekä kortikosteroideja. Näitä hoitoja ei kuitenkaan ole tutkittu faasin III tutkimuksissa. Muita tapoja estää ja hoitaa palmoplantaarista erytrodysestesiaa ovat käsien ja jalkojen pitäminen viileinä viileän veden avulla (liottaminen, kylvyt tai uiminen), liiallisen lämmön tai kuumen veden välttäminen ja jalkoihin ja käsiin kohdistuvan paineen välttäminen (ei puristavia sukkiä, käsineitä tai kenkiä). Palmoplantaarinen erytrodysestesia näyttää liittyvän pääasiassa hoitoaikatauluun, joten oireyhtymää voidaan vähentää pidentämällä hoidon antoväliä 1-2 viikkoa (ks. kohta 4.2). Reaktio voi kuitenkin olla joillakin potilailla vaikea-asteinen ja invalidisoiva ja vaatia hoidon keskeyttämisen (ks. kohta 4.8).

### Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavilla potilailla on todettu interstitiaalista keuhkosairautta (ILD), joka voi alkaa äkillisesti. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt (ks. kohta 4.8). Jos potilailla esiintyy hengitystieoireiden kuten hengenahdistuksen tai kuivan yskän pahenemista tai kuumetta, Celdoxome pegylated liposomal -hoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava viipymättä. Jos interstitiaalinen keuhkosairaus varmistuu, Celdoxome pegylated liposomal -hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

### Ekstravasaatio

Vaikka ekstravasaation jälkeistä paikallista nekroosia on raportoitu hyvin harvoin, Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen katsotaan ärsyttävän kudoksia. Eläinkokeet osoittavat, että doksorubisiinihydrokloridin liposomaalisen koostumuksen käyttö vähentää ekstravasaatiiovamman todennäköisyyttä. Jos ekstravasaation oireita tai löydöksiä (esim. pistely, punoitus) ilmaantuu, infuusion anto on lopetettava heti ja aloitettava infuusio toiseen laskimoon. Ekstravasaatiokohtaan

voidaan laittaa jäitä noin 30 minuutin ajaksi paikallisen reaktion lievittämiseksi. Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle.

### Diabeetikopotilaat

Kukin Celdoxome pegylated liposomal -injektiopullo sisältää sakkaroosia, ja lääke annostellaan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteessä.

Yleiset haittatapahtumat, jotka vaativat annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista, ks. kohta 4.8.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Liposomaalisella doksorubisiinilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia lääkevalmisteiden kanssa, vaikkakin faasi II:n yhdistelmätutkimuksia tavanomaisilla syöpälääkkeillä on tehty potilailla, joilla on gynekologisia maligniteetteja. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin kanssa. Muiden doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden tavoin Celdoxome pegylated liposomal saattaa vahvistaa muiden syöpälääkkeiden toksisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli kiinteä kasvain (mukaan lukien rinta- ja munasarjasyöpä) ja jotka ovat saaneet samanaikaista syklofosfamidi- tai taksaanihoitoa, ei todettu uusia additiivisia haittavaikutuksia. Syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin ja 6-merkaptopuriinin aiheuttaman maksatoksisuuden pahenemista on kuvattu AIDS-potilailla tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti muita sytotoksisia, varsinkin luuydintoksisia, lääkkeitä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä, kun heitä tai heidän kumppaneitaan hoidetaan Celdoxome pegylated liposomal -valmisteella sekä 6 kuukauden ajan Celdoxome pegylated liposomal -hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

### Raskaus

Doksorubisiinihydrokloridin epäillään aiheuttavan vakavia sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskauden aikana. Sen vuoksi Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö doksorubisiinihydrokloridi ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkeaineet, mukaan lukien antrasykliinit, erittyvät äidinmaitoon ja koska valmiste saattaa aiheuttaa imeväiselle vakavia haittavaikutuksia, äitien on lopetettava imettäminen ennen doksorubisiinihydrokloridilääkityksen aloittamista. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat, että HIV-infektoituneet naiset eivät missään tilanteissa imettäisi lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n siirtyminen lapseen.

### Hedelmällisyys

Doksorubisiinihydrokloridin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3)

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Doksorubisiinihydrokloridilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta ja uneliaisuutta on kuitenkin todettu harvoin (< 5 %) tähänastisissa kliinisissä tutkimuksissa doksorubisiinihydrokloridin annon yhteydessä. Potilaiden, joilla on näitä oireita, on vältettävä autolla ajamista ja koneiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 20\%$ ) olivat neutropenia, pahoinvointi, leukopenia, anemia ja väsymys.

Vaikea-asteisia haittavaikutuksia (luokan 3/4 haittavaikutuksia, joita esiintyi  $\geq 2\%$ :lla potilaista) olivat neutropenia, palmoplantaarinen erytrodysestesia, leukopenia, lymfopenia, anemia, trombosytopenia, stomatiitti, väsymys, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, kuume, hengenahdistus ja keuhkokuume. Harvemmin raportoituja vaikea-asteisia haittavaikutuksia olivat *Pneumocystis jirovecii*-keuhkokuume, vatsakipu, sytomegalovirusinfektio, mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti, astenia, sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia, tromboflebiitti, laskimotromboosi, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 on yhteenveto haittavaikutuksista, joita esiintyi Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta saaneilla 4 231 potilaalla, jotka saivat valmistetta rintasyövän, munasarjasyövän, multippelin myelooman tai AIDSiin liittyvän KS:n hoitoon. Myös valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeiset haittavaikutukset mainitaan, ja ne on merkitty <sup>b</sup>. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

##### **Taulukko 5. Haittavaikutukset Celdoxome pegylated liposomal -hoitoa saaneilla potilailla**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintyvyys, kaikki vaikeusasteet	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Sepsis
		Keuhkokuume
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume
		Sytomegalovirusinfektio, mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti
		<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin infektiot
		Kandidiaasi
		Vyöruusu ( <i>Herpes zoster</i> )
		Virtsatieinfektio
		Infektio
		Ylähengitysteiden infektiot
		Sammas
		Folikuliitti
		Nielutulehdus
		Nenänien tulehdus
	Melko harvinainen	Yskänrokko ( <i>Herpes simplex</i> )
	Sieni-infektio	

	Harvinainen	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , stafylokokit, toksoplasma, tuberkuloosi) <sup>a</sup>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Akuutti myeloinen leukemia <sup>b</sup>
		Myelodysplastinen oireyhtymä <sup>b</sup>
		Suun kasvain <sup>b</sup>
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia
		Neutropenia
		Lymfopenia
		Anemia (mukaan lukien hypokrominen anemia)
	Yleinen	Trombosytopenia
		Kuumeinen neutropenia
	Melko harvinainen	Pansytopenia
Harvinainen	Trombosytoosi	
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Luuytimen vajaatoiminta
		Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Anafylaktoidinen reaktio
		Heikentynyt ruokahalu
		Kakeksia
		Dehydraatio
		Hypokalemia
		Hyponatremia
	Melko harvinainen	Hypokalsemia
		Hyperkalemia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Hypomagnesemia
		Sekavuustila
		Ahdistuneisuus
		Masennus
Hermosto	Yleinen	Unettomuus
		Perifeerinen neuropatia
		Perifeerinen sensorinen neuropatia
		Neuralgia
		Paraestesiät
		Hypestesia
		Makuhäiriö
		Päänsärky
	Letargia	
	Melko harvinainen	Huimaus
		Polyneuropatia
		Kouristukset
		Pyörtäminen
		Tuntohäiriö
Uneliaisuus		
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus
	Melko harvinainen	Näön sumeneminen
		Lisääntynyt kyynelvuoto
Harvinainen	Retiniitti	
Sydän <sup>a</sup>	Yleinen	Takykardia
	Melko harvinainen	Sydämentykytys
		Sydämenpysähdys
		Sydämen vajaatoiminta

		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
		Kardiomyopatia
		Sydäntoksisuus
	Harvinainen	Kammioperäiset rytmihäiriöt
		Oikea haarakatkos
		Johtumishäiriö
		Eteis-kammiokatkos
	Syanoosi	
Verisuonisto	Yleinen	Korkea verenpaine
		Matala verenpaine
		Kasvojen punoitus
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia
		Infuusiokohdan nekroosi (mukaan lukien pehmytkudosnekroosi ja ihonekroosi)
		Flebiitti
		Ortostaattinen hypotensio
	Harvinainen	Tromboflebiitti
		Laskimotromboosi
		Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
		Rasitushengenahdistus
		Nenäverenvuoto
		Yskä
	Melko harvinainen	Astma
		Epämukavat tunteet rintakehässä
	Harvinainen	Puristava tunne kurkussa
	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleinen	Stomatiitti
		Pahoinvointi
		Oksentelu
		Ripuli
		Ummetus
	Yleinen	Gastriitti
		Aftainen stomatiitti
		Suun haavaumat
		Dyspepsia
		Dysfagia
		Ruokatorvitulehdus
		Vatsakipu
		Ylävatsakipu
		Suun kipu
		Suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Ilmavaivat
		Ientulehdus
	Harvinainen	Kielitulehdus
		Huulen haavaumat
	Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen
Ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen ja papulaarinen)		
Alopesia		
Yleinen		Ihon kesiminen
		Rakkulat
		Kuiva iho
		Punoitus
	Kutina	

		Liikahikoilu	
		Ihon hyperpigmentaatio	
	Melko harvinainen		Ihotulehdus
			Kesivä ihottuma
			Akne
			Ihon haavauma
			Allerginen ihotulehdus
			Nokkosihottuma
			Ihon värimuutos
			Petekia
			Pigmenttihäiriö
			Kynsien häiriöt
	Harvinainen		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
		Erythema multiforme	
		Rakkulainen ihotulehdus	
		Likenoidi keratoosi	
Tuntematon		Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>b</sup>	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeetaalinen kipu (mukaan lukien muskuloskeetaalinen rintakehän kipu, selkäkipu, raajakipu)	
	Yleinen	Lihasspasmit	
		Myalgia	
		Artralgia	
	Luukipu		
Melko harvinainen		Lihasteikkous	
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Virtsamisvaivat	
Sukupuolielimet	Melko harvinainen	Rintakipu	
	Harvinainen	Emättimen infektiot	
		Kivespussin eryteema	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume	
		Väsymys	
	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio	
		Kipu	
		Rintakehän kipu	
		Influenssan kaltainen sairaus	
		Vilunväreet	
		Limakalvotulehdus	
		Astenia	
		Huonovointisuus	
		Turvotus	
	Raajojen turvotus		
	Melko harvinainen	Antokohdan ekstravasaatio	
		Injektiokohdan reaktio	
Kasvojen turvotus			
Hypertermia			
Harvinainen		Limakalvojen häiriö	
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku	
	Melko harvinainen	Pienentynyt ejektiofraktio	
	Harvinainen	Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa (mukaan lukien suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut alaniini-aminotransferaasipitoisuus ja suurentunut aspartaatti-aminotransferaasipitoisuus)	
		Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	

Vammat, myrkytykset ja hoito-komplikaatiot	Melko harvinainen	Sädehoidon aiheuttama ihoreaktio <sup>a</sup>
--	-------------------	---

<sup>a</sup> Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

<sup>b</sup> Valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen haittavaikutus

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Palmoplantaarinen erythrodysestesia*

Rintoja/munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli palmoplantaarinen erythrodysestesia. Palmoplantaarisen erythrodysestesian kokonaisilmaantuvuudeksi raportoitiin munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 41,3 % ja rintoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 51,1 %. Nämä haittavaikutukset olivat pääosin lieviä. Vaikea-asteisia (luokka 3) tapauksia raportoitiin 16,3 %:lla (munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa) ja 19,6 %:lla potilaista (rintoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa). Henkeä uhkaavien (luokka 4) haittavaikutusten raportoitu ilmaantuvuus oli < 1 %. Palmoplantaarinen erythrodysestesia johti hoidon keskeyttämiseen harvoin (1,9 % ja 10,8 %). Palmoplantaarista erythrodysestesiaa raportoitiin 16 %:lla multippleliä myeloomaa sairastavista potilaista, jotka saivat hoitona Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmää. Luokan 3 palmoplantaarista erythrodysestesiaa raportoitiin 5 %:lla potilaista. Luokan 4 palmoplantaarista erythrodysestesiaa ei raportoitu. Palmoplantaarisen erythrodysestesian esiintyvyys oli AIDSiin liittyvää KS:ää sairastavilla potilailla merkittävästi pienempi (kaikki luokat: 1,3 %, luokan 3 palmoplantaarinen erythrodysestesia: 0,4 %, luokan 4 palmoplantaarista erythrodysestesiaa ei esiintynyt). Ks. kohta 4.4.

#### *Opportunisti-infektiot*

Liposomaalisella doksorubisiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa esiintyi yleisesti hengityselimistön haittavaikutuksia, ja AIDS-potilailla ne saattoivat liittyä opportunisti-infektioihin. Opportunisti-infektioita havaitaan KS-potilailla liposomaalisen doksorubisiinin antamisen jälkeen, ja ne ovat yleisiä potilailla, joilla on HIV-infektiosta aiheutunut immuunikato. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaittuja opportunisti-infektioita olivat kandidiaasi, sytomegalovirus, yskänrokko (*herpes simplex*), *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume ja *Mycobacterium avium* -kompleksi.

#### *Sydäntoksisuus*

Doksorubisiinihoidon kumulatiivisiin, yli 450 mg/m<sup>2</sup>:n elinaikaisiin annoksiin tai jo alhaisempiin annoksiin liittyy kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan suurentunut ilmaantuvuus potilailla, joilla on sydänsairauksien riskitekijöitä. Yhdeksässä kymmenestä yli 460 mg/m<sup>2</sup> kumulatiivisen liposomaalisen doksorubisiiniannoksen saaneesta AIDS-KS-potilaasta otetussa sydänlihaskiopsiassa ei näkynyt merkkejä antrasykliiniin aiheuttamasta kardiomyopatiasta. Suositeltu Celdoxome pegylated liposomal -annos AIDS-KS-potilaille on 20 mg/m<sup>2</sup> kahden-kolmen viikon välein. Näille AIDS-KS-potilaille kardiotoxisuutta mahdollisesti aiheuttava kumulatiivinen annos (> 400 mg/m<sup>2</sup>) vastaa yli 20:ä Celdoxome pegylated liposomal -hoitajaksoa 40-60 viikon aikana.

Sydänlihaskiopsiat otettiin myös kahdeksalta potilaalta, joilla oli kiinteä kasvain ja jotka saivat kumulatiivisia antrasykliiniannoksia annostasolla 509 mg/m<sup>2</sup>-1 680 mg/m<sup>2</sup>. Billinghamin kardiotoxisen arvoasteikon pisteet olivat välillä 0-1,5. Nämä pistemäärät sopivat sekä puuttuvaan että lievään kardiotoxisuuteen.

Keskeisessä faasi III:n tutkimuksessa vertailuvalmisteenä oli doksorubisiini. 509 satunnaistetusta potilaasta 58 (11,4 %) täytti tutkimussuunnitelmassa määritellyt sydäntoksisuuden kriteerit hoidon ja/tai seurantavaiheen aikana (10 potilasta sai liposomaalista doksorubisiinia 50 mg/m<sup>2</sup> joka neljäs viikko ja 48 potilasta sai doksorubisiinia 60 mg/m<sup>2</sup> joka kolmas viikko). Sydäntoksisuus määritettiin vähintään 20 pisteen alenemana lähtöarvosta, jos lepotilan LVEF-arvo säilyi normaalirajoissa tai vähintään 10 pisteen alenemana, jos LVEF-arvo oli poikkeava (alle normaalin alarajan). Kenellekään

niistä 10:stä liposomaalista doksorubisiinia saaneesta potilaasta, joilla oli sydäntoksisuutta LVEF-arvoin määriteltynä, ei kehittynyt sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita. Sen sijaan 10:lle niistä 48:sta doksorubisiinia saaneesta potilaasta, joilla oli sydäntoksisuutta LVEF-arvoin määriteltynä, kehittyi myös sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita.

Niillä potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien rinta- ja munasarjasyöpäpotilaiden alaryhmä, joita hoidettiin annoksella 50 mg/m<sup>2</sup>/sykli ja joiden kumulatiivinen elinaikainen antrasykliiniannos oli enintään 1 532 mg/m<sup>2</sup>, kliinisesti merkittävien sydämen toimintahäiriöiden määrä oli vähäinen. Niistä 418 potilaasta, jotka saivat liposomaalista doksorubisiinia 50 mg/m<sup>2</sup>/sykli, joilla määritettiin vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) lähtöarvo ja joille tehtiin vähintään yksi seurantamittaus MUGA-menetelmällä, 88 sai kumulatiivisen yli 400 mg/m<sup>2</sup> annoksen antrasykliiniä. Tämä on altistumistaso, johon liittyy lisääntynyt kardiovaskulaarisen toksisuuden riski tavanomaisella doksorubisiinilla. Vain 13:lla näistä 88 potilaasta (15 %) todettiin vähintään yksi kliinisesti merkitsevä muutos LVEF-arvoissa, joksi määriteltiin enintään 45 %:n LVEF-arvo tai vähintään 20 pisteen aleneminen lähtöarvosta. Lisäksi vain yksi potilas (944 mg/m<sup>2</sup> kumulatiivinen antrasykliiniannos) keskeytti tutkimushoidon kliinisten sydämen vajaatoiminnan oireiden vuoksi.

#### Sädehoidon aiheuttama ihoreaktion uusiutuminen

Aikaisempi sädehoidon aiheuttama ihoreaktio on melko harvoissa tapauksissa uusiutunut liposomaalisen doksorubisiinihoidon yhteydessä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Akuutti doksorubisiinihydrokloridin yliannostus pahentaa toksisia vaikutuksia, kuten mukosiittia, leukopeniaa ja trombosytopeniaa. Akuutista yliannoksesta kärsivän vaikeasti luuydinsuppressoidun potilaan hoito tapahtuu sairaalassa. Hoitoon kuuluu antibioottien käyttö, verihäviö- ja granulosityytitransfuusiot ja mukosiitin oireenmukainen hoito.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, antibiootit ja vastaavat aineet, antrasykliinit ja vastaavat aineet, ATC-koodi: L01DB01.

#### Vaikutusmekanismi

Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen vaikuttava aine on doksorubisiinihydrokloridi. Se on sytotoksinen antrasykliiniantibiootti, jota tuottaa *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Doksorubisiinin tarkkaa antituumorivaikutuksen mekanismia ei tunneta. Yleisesti oletetaan, että DNA-, RNA- ja proteiinisynteesin esto aiheuttaa suurimman osan sytotoksisista vaikutuksista. Tämä johtuu todennäköisesti antrasykliinin asettumisesta vierekkäisten emäsparien väliin DNA:n kaksoiskierteessä ja siitä johtuvasta kaksoiskiirteen avautumisen estymisestä replikaation yhteydessä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Faasi III:n satunnaistetussa tutkimuksessa liposomaalista doksorubisiinia verrattiin doksorubisiiniin 509:llä metastasoitunutta rintasyöpää sairastavalla potilaalla. Tutkimussuunnitelmassa määritetty



tavoite osoittaa liposomaalisen doksorubisiinin ja doksorubisiinin yhdenvertaisuus (non-inferiority) saavutettiin. Taudin etenemisen pysähtymistä kuvaavan etenemisvapaan elinajan (PFS, *progression-free survival*) riskisuhde (HR, *hazard ratio*) oli 1,00 (95 % CI = 0,82-1,22). Hoidon PFS:n riskisuhde, kun se mukautettiin ennustaviin muuttujiin, oli yhtäpitävä ITT-perusjoukon PFS:n kanssa.

Sydäntoksisuutta arvioiva perusanalyysi osoitti sydäntapahtuman kehittymisen vaaran kumulatiivisen antrasykliiniannoksen funktiona olevan liposomaalisella doksorubisiinilla merkitsevästi alhaisempi kuin doksorubisiinilla (HR = 3,16,  $p < 0,001$ ). Kun kumulatiiviset annokset olivat suurempia kuin 450 mg/m<sup>2</sup>, liposomaalisella doksorubisiinilla ei havaittu sydänvaikutuksia.

Faasi III:n tutkimuksessa liposomaalista doksorubisiinia verrattiin topotekaaniin 474 potilaalla, joilla oli epiteliaalinen munasarjasyöpä ja joilla ensisijainen platinayhdisteeseen perustunut kemoterapiahoito oli epäonnistunut. Liposomaalista doksorubisiinia saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajassa (OS, *overall survival*) saavutettu hyöty oli suurempi kuin topotekaania saaneilla potilailla; tätä kuvasi riskisuhde 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478),  $p = 0,050$ . Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat liposomaalisella doksorubisiinilla 56,3 %, 34,7 % ja 20,2 % sekä topotekaanilla vastaavasti 54,0 %, 23,6 % ja 13,2 %.

Platinasensitiivisten potilaiden alaryhmässä ero oli suurempi: riskisuhde oli 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923),  $p = 0,017$ . Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat liposomaalisella doksorubisiinilla 74,1 %, 51,2 % ja 28,4 % sekä topotekaanilla vastaavasti 66,2 %, 31,0 % ja 17,5 %. Hoidot platinarefraktoristen potilaiden alaryhmässä olivat samanlaiset: riskisuhde oli 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387),  $p = 0,618$ . Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat liposomaalisella doksorubisiinilla 41,5 %, 21,1 % ja 13,8 % sekä topotekaanilla vastaavasti 43,2 %, 17,2 % ja 9,5 %.

646 potilaalla tehdyssä faasin III satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmä- ja monikeskustutkimuksessa verrattiin liposomaalisen doksorubisiinin ja bortetsomibin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa pelkkään bortetsomibiin multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa ja joilla tauti ei edennyt antrasykliinihoidon aikana. Ensisijaisena päätetapahtumana olleessa muuttujassa, ajassa taudin etenemiseen (TTP, *time to progression*), todettiin merkitsevä paraneminen potilailla, jotka saivat liposomaalisen doksorubisiinin ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkää bortetsomibia saaneisiin. Tämän osoitti riskin aleneminen (RR, *risk reduction*) 35 % (95 % CI: 21-47 %),  $p < 0,0001$  (perustui 407 TTP-tapahtumaan). Mediaani TTP oli 6,9 kuukautta pelkkää bortetsomibia saaneilla potilailla ja 8,9 kuukautta liposomaalisen doksorubisiinin ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Tutkimussuunnitelman mukainen välianalyysi (perustui 249 TTP-tapahtumaan) aiheutti tutkimuksen keskeyttämisen ennenaikaisesti tehon vuoksi. Tämä välianalyysi osoitti TTP:n riskin alenemaksi 45 % (95 % CI: 29-57 %),  $p < 0,0001$ . TTP:n mediaani oli 6,5 kuukautta pelkkää bortetsomibia saaneilla potilailla ja 9,3 kuukautta liposomaalista doksorubisiinia ja bortetsomibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla. Nämä tulokset, vaikka eivät olleetkaan täysiaikaisia, muodostivat tutkimussuunnitelmassa määritellyn loppuanalyysin. Seuranta-ajan (8,6 vuotta, mediaani) jälkeen tehty kokonaiselossaoloajan (OS) loppuanalyysi ei osoittanut kokonaiselossaoloajassa merkittäviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä. Bortetsomibimonoterapiaa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 30,8 kuukautta (95 % CI: 25,2-36,5 kuukautta), ja liposomaalista doksorubisiinia ja bortetsomibia yhdistelmähoitona saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 33,0 kuukautta (95 % CI: 28,9-37,1 kuukautta).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Celdoxome pegylated liposomal sisältää doksorubisiinihydrokloridia pitkävaikutteisessa pegyloidussa liposomaalisessa muodossa. Pegyloidun liposomin pinnalle on istutettu hydrofiilisiä metoksi-polyetyleeniglykolipolymeerijaksoja (MPEG). Nämä liposomipinnan lineaariset MPEG-ryhmät muodostavat suojaavan kerroksen, joka vähentää interaktioita lipidikaksoiskerroksen ja plasman komponenttien välillä. Tästä syystä Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen liposomit pysyvät kauemmin verenkierrossa. Pegyloidut liposomit ovat niin pieniä (keskimääräinen halkaisija noin 100 nm), että ne kulkeutuvat kokonaisina tuumorin vaurioituneen verisuonen seinämän läpi. Pegyloitujen liposomien on osoitettu penetroituvan verisuonista kudokseen ja kertyvän tuumoreihin

hiirten C26-paksusuolisyövässä sekä transgeenisissä hiirissä, joilla on KS:n kaltaisia leesioita. Pegyloiduilla liposomeilla on myös heikosti läpäisevä lipidimatriksi sekä sisäinen vesiliukoinen puskurisysteemi, jotka yhdessä pitävät doksorubisiinihydrokloridin kapseloituna liposomiin niin kauan kuin ne ovat verenkierrassa.

Liposomaalisen doksorubisiinihydrokloridin farmakokinetiikka plasmassa poikkeaa merkittävästi kirjallisuudessa esitetystä tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin kinetiikasta. Pienimmillä annoksilla (10-20 mg/m<sup>2</sup>) liposomaalisen doksorubisiinihydrokloridin farmakokinetiikka on lineaarista. Annosalueella 10-60 mg/m<sup>2</sup> liposomaalisen doksorubisiinihydrokloridin farmakokinetiikka osoittautui epälineaariseksi. Tavanomainen doksorubisiinihydrokloridi jakautuu laajasti kudoksiin (jakautumistilavuus 700-1 100 l/m<sup>2</sup>), ja sillä on nopea puhdistuma (24-73 l/h/m<sup>2</sup>). Liposomaalisen doksorubisiinihydrokloridin farmakokineettinen profiili sen sijaan osoittaa, että se pysyy etupäässä verenkierrassa ja doksorubisiinin puhdistuma verestä riippuu kantajaliposomista. Doksorubisiini pääsee vaikuttamaan vasta, kun liposomit pääsevät kudokseen.

Liposomaalisen doksorubisiinihydrokloridin plasmapitoisuus ja AUC-arvot, jotka edustavat pääasiassa pegyloitua liposomaalista doksorubisiinihydrokloridia (sisältää 90-95 % mitatusta doksorubisiinista), ovat vastaavilla annoksilla merkittävästi korkeampia kuin tavanomaisilla doksorubisiinihydrokloridivalmisteilla.

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei tule käyttää vaihdellen toisentyyppisten doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden muotojen kanssa.

#### Populaatiofarmakokinetiikka

Liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 120 potilaalla 10:stä eri kliinisestä tutkimuksesta käyttäen populaatiofarmakokineettistä lähestymistapaa. Liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikkaa annosalueella 10-60 mg/m<sup>2</sup> kuvasi parhaiten kaksiosainen epälineaarinen malli, jossa 0-kertaluokan vaihetta seuraa Michaelis-Mentenin eliminaatio. Liposomaalisen doksorubisiinin sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,030 l/h/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 0,008-0,152 l/h/m<sup>2</sup>) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 1,93 l/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 0,96-3,85 l/m<sup>2</sup>) vastaten plasman tilavuutta. Näennäinen puoliintumisaika vaihteli välillä 24-231 tuntia, keskiarvo 73,9 tuntia.

#### Rintasyöpäpotilaat

Liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka määritettiin 18 rintasyöpäpotilaalla, ja se vastasi suuremmissa eri syöpiä sairastavien 120 potilaan populaatiossa määritettyä farmakokinetiikkaa. Sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,016 l/h/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 0,008-0,027 l/h/m<sup>2</sup>) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 1,46 l/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 1,10-1,64 l/m<sup>2</sup>). Näennäisen puoliintumisajan keskiarvo oli 71,5 tuntia (vaihteluväli 45,2-98,5 tuntia).

#### Munasarjasyöpäpotilaat

Liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka määritettiin 11 munasarjasyöpäpotilaalla, ja se vastasi suuremmissa eri syöpiä sairastavien 120 potilaan populaatiossa määritettyä farmakokinetiikkaa. Sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,021 l/h/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 0,009-0,041 l/h/m<sup>2</sup>) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo 1,95 l/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 1,67-2,40 l/m<sup>2</sup>). Näennäisen puoliintumisajan keskiarvo oli 75,0 tuntia (vaihteluväli 36,1-125 tuntia).

#### AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavat potilaat

Liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikkaa plasmassa tutkittiin 23 KS-potilaalla, jotka saivat 20 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksia 30 minuutin infusioina. Liposomaalisen doksorubisiinin (pääasiassa pegyloitu liposomaalinen doksorubisiinihydrokloridi ja vapaa doksorubisiinihydrokloridi matalina pitoisuuksina) farmakokineettiset muuttujat 20 mg/m<sup>2</sup> annosten jälkeen on esitetty taulukossa 6.

**Taulukko 6. Farmakokineettiset muuttujat liposomaalista doksorubisiinihoitoa saaneilla AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla**

Muuttuja	Keskiarvo ± SE 20 mg/m <sup>2</sup> (n = 23)
Plasman huippupitoisuus* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmapuhdistuma (l/h/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Jakautumistilavuus (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ <sub>1</sub> puoliintumisaikat (h)	5,2 ± 1,4
λ <sub>2</sub> puoliintumisaikat (h)	55,0 ± 4,8

\* Mitattu 30 minuuttia kestävä infuusion lopussa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa liposomaalisen doksorubisiinin toistuvien annosten toksisuusprofiili on hyvin samankaltainen kuin ihmisillä, jotka saavat pitkäaikaista tavanomaista doksorubisiinihydrokloridihoitoa infuusioina. Liposomaalisessa doksorubisiinissa pegyloituihin liposomeihin kapseloitu doksorubisiinihydrokloridi muuttaa vaikutusten voimakkuutta seuraavasti.

#### Kardiotoksisuus

Tutkimukset kaniineilla ovat osoittaneet, että kardiotoksisuus on liposomaalisella doksorubisiinilla vähäisempää kuin tavanomaisilla doksorubisiinihydrokloridivalmisteilla.

#### Ihotoksisuus

Eläinkokeissa liposomaalisen doksorubisiinin toistuva anto kliinistä käyttöä vastaavilla annoksilla aiheutti rotille ja koirille vaikeita ihotulehduksia ja haavaumia. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa näiden leesioiden esiintyvyys ja vaikeusaste pienenevät, kun annosta vähennettiin ja annosvälejä pidennettiin. Samantapaisia kämmenten ja jalkapohjien punoittavia, laikukkaita iholeesioita on kuvattu potilailla, jotka saivat valmistetta pitkäaikaisesti laskimonsisäisinä infuusioina (ks. kohta 4.8).

#### Anafylaktinen vaikutus

Kun pegyloituja liposomeja (lumelääke) annettiin toistuvina annoksina koirille, ne aiheuttivat akuuttia hypotensiota, limakalvojen kalpeutta, syljen eritystä, oksentamista sekä ajoittaista yliaktiivisuutta ja sitä seuraavaa aktiivisuuden vähenemistä ja letargiaa. Liposomaalisella doksorubisiinilla ja tavanomaisella doksorubisiinilla hoidetuissa koirissa havaittiin vastaavia, mutta vähemmän vakavia vaikutuksia.

Edeltävä antihistamiinihoito vähensi hypotensiota. Vaikutukset eivät kuitenkaan olleet hengenvaarallisia, ja koirat toipuivat nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Paikallinen toksisuus

Ihonalaiset siedettävyysoikeet osoittavat, että liposomaalinen doksorubisiini aiheuttaa mahdollisen ekstravasaation jälkeen vähemmän paikallista ärsytystä tai kudosaivourioita kuin tavanomainen doksorubisiinihydrokloridi.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tutkimuksia liposomaalisella doksorubisiinilla ei ole tehty. Doksorubisiinihydrokloridi, Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen vaikuttava aine, on mutageeninen ja karsinogeeninen. Pegyloidut liposomit eivät ole mutageenisia eivätkä genotoksisia.

#### Vaikutukset lisääntymiskykyyn

Liposomaalinen doksorubisiini aiheutti 36 mg/kg kerta-annoksella hiirille munasarjojen ja kivesten atrofiaa, jonka vaikeusaste vaihteli lievästä kohtalaiseen. Toistuvat  $\geq 0,25$  mg/kg/vrk annokset aiheuttivat kivesten painon alenemista ja hypospermiaa rotilla. Siementiehyiden diffuusia degeneraatiota ja merkittävää siittiötuotannon vähenemistä havaittiin koirilla, joille annettiin 1 mg/kg/vrk toistuvina annoksina (ks. kohta 4.6).

### Munuaistoksisuus

Kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että yksittäinen laskimoon annettu liposomaalinen doksorubisiiniannos, joka on yli kaksinkertainen hoitoannokseen verrattuna, aiheuttaa munuaistoksisuutta apinoissa. Munuaistoksisuutta on havaittu jopa pienemmillä doksorubisiinihydrokloridin kerta-annoksilla rotissa ja kaniineissa. Koska liposomaalisesta doksorubisiinista myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerätyt turvallisuustiedot ihmisellä eivät viittaa merkittävään munuaistoksisuuden vaaraan, apinoista tehdyillä löydöksillä ei mahdollisesti ole merkitystä arvioitaessa riskiä ihmiselle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli 2000)-1,2-distearoyyli-*sn*-glysero-3 fosfoetanolamiinin natriumsuola (MPEG-DSPE)

Fosfatidylikoliini, hydrattu (soijapapu) (HSPC)

Kolest-5-en-3 $\beta$ -oliAmmoniumsulfaatti

Sakkarooosi

Histidiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

18 kuukautta

#### Laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyypin I lasista valmistettu injektioipullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiinista ja PP:stä valmistettu irti napsautettava korkki ja jonka tilavuus on 10 ml (20 mg) tai 25 ml (50 mg).

### Pakkauskoko

1 injektioipullo  
10 injektioipulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Älä käytä lääkevalmistetta, jos siinä on merkkejä saostumisesta tai jotain muuta tavallisuudesta poikkeavaa.

Celdoxome pegylated liposomal -dispersion käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Käsinen käyttö on tarpeen. Jos Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, alueet on pestävä välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta tulee käsitellä ja se tulee hävittää vastaavalla tavalla kuin muut syöpälääkkeet paikallisten vaatimusten mukaan.

Potilaalle annettava Celdoxome pegylated liposomal -annos on määritettävä (perustuu suositeltuun annokseen ja potilaan kehon pinta-alaan). Tarvittava määrä Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta on otettava steriiliin ruiskuun. Aseptinen työskentely on erittäin tärkeää, sillä Celdoxome pegylated liposomal -valmiste ei sisällä säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineita. Tarvittava Celdoxome pegylated liposomal -annos on laimennettava 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteeseen ennen infuusiota. Jos annos on alle 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal -valmiste on laimennettava 250 ml:aan, ja jos annos on vähintään 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal -valmiste on laimennettava 500 ml:aan. Liuos voidaan antaa 60 tai 90 minuutin infuusiona, kuten kohdassa 4.2 esitetään.

Muiden laimennusaineiden kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen tai bakteriostaattisten aineiden, kuten bentsyylialkoholin, käyttö voi aiheuttaa valmisteen saostumista.

Celdoxome pegylated liposomal -infuusioletku on suositeltavaa yhdistää 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuporttiin. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Älä käytä laskimolinjassa suodatinta.

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1666/001  
EU/1/22/1666/002

EU/1/22/1666/003

EU/1/22/1666/004

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 syyskuu 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### PAHVIRASIA

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten  
doksorubisiinihydrokloridi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin millilitra infuusiokonsentraattia, dispersiota varten, sisältää 2 mg pegyloitua liposomaalista doksorubisiinihydrokloridia.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli 2000)-1,2-distearoyyli-*sn*-glysero-3 fosfoetanolamiinin natriumsuola, fosfatidylikoliini, hydrattu (soijapapu), kolest-5-en-3 $\beta$ -oli, ammoniumsulfaatti, sakkaroosi, histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten

20 mg/10 ml  
1 injektiopullo  
10 injektiopulloa

50 mg/25 ml  
1 injektiopullo  
10 injektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridimuotojen kanssa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Sytostaatti

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**LASINEN INJEKTIOPULLO (25 ml)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml, steriili konsentraatti

doksorubisiinihydrokloridi

i.v. laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

50 mg/25 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LASINEN INJEKTIOPULLO (10 ml)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml, steriili konsentraatti

doksorubisiinihydrokloridi

i.v. laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

20 mg/10 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten doksorubisiinihydrokloridi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Celdoxome pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta
3. Miten Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Celdoxome pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään**

Celdoxome pegylated liposomal on kasvainten hoitoon käytettävä valmiste.

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta käytetään rintasyövän hoitoon potilaille, joilla on riski saada sydänoireita. Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös munasarjasyövän hoitoon. Se tappaa syöpäsoluja, pienentää kasvaimen kokoa, hidastaa kasvaimen kasvua ja pidentää näin elossaoloaikaasi.

Celdoxomea käytetään myös yhdessä toisen lääkkeen, bortetsomibin, kanssa multippelin myelooman, erään verisyövän, hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös lievittämään Kaposin sarkooman oireita. Lääkkeen toivottuihin vaikutuksiin kuuluvat mm. kasvainten oheneminen, vaaleneminen ja jopa kutistuminen. Myös muut Kaposin sarkooman oireet, kuten kasvainta ympäröivä turvotus, saattavat lieventyä tai kadota kokonaan.

Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen sisältämä lääkeaine pystyy tappamaan syöpäsoluja valikoivasti. Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen sisältämä doksorubisiinihydrokloridi on pakattu erittäin pieniin rasvapallosiin, joita kutsutaan pegyloiduiksi liposomeiksi. Niiden avulla lääke saadaan kulkeutumaan verenkierrosta syöpäkudokseen paremmin kuin normaaliin kudokseen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta**

##### **Älä käytä Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta**

- jos olet allerginen doksorubisiinihydrokloridille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärille ennen Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen saamista

- jos saat hoitoa sydän- tai maksasairauteen
- jos sairastat diabetesta, sillä Celdoxome pegylated liposomal sisältää sokeria. Tällöin muutokset diabeteksesi hoidossa saattavat olla tarpeen.
- jos sinulla on Kaposin sarkooma ja pernasi on poistettu
- jos huomaat suussasi haavaumia, värimuutoksia tai epämukavia tuntemuksia.

Interstitiaalisen keuhkosairauden tapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on todettu pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavilla potilailla. Interstitiaalisen keuhkosairauden oireita ovat yskä ja hengenahdistus ja joskus kuume, jotka eivät johdu fyysisestä rasituksesta. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee oireita, jotka saattavat viitata interstitiaaliseen keuhkosairauteen.

### **Lapset ja nuoret**

Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää lasten ja nuorten hoitoon, koska lääkkeen vaikutuksia tähän potilasryhmään ei tunneta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Celdoxome pegylated liposomal**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä
- muista, sekä aikaisemmista että nykyisistä syöpälääkkeistäsi. Erityisesti on huomattava sellaiset hoidot, jotka alentavat valkosolujen määrää, sillä tällöin valkosolujen määrä saattaa entisestään laskea. Jos olet epävarma saamistasi lääkkeitä tai sairauksista, joita sinulla on ollut, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Koska Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen aktiivinen aineosa, doksorubisiinihydrokloridi, saattaa olla vahingollinen sikiölle, on tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos epäilet olevasi raskaana. Vältä raskaaksi tulemista kun sinua tai kumppaniasi hoidetaan Celdoxome pegylated liposomal valmisteella ja vielä 6 kuukauden ajan Celdoxome pegylated liposomal -hoidon loputtua.

Koska doksorubisiinihydrokloridi saattaa olla vahingollista imeväiselle, imetys on lopetettava ennen Celdoxome pegylated liposomal -hoidon aloittamista. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat, että HIV-infektioituneet naiset eivät missään tilanteissa imettäisi lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n siirtyminen lapseen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi tai uniseksi Celdoxome pegylated liposomal -hoidon aikana.

### **Celdoxome pegylated liposomal sisältää soijaöljyä ja natriumia**

Celdoxome pegylated liposomal sisältää soijaöljyä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta. Katso Älä käytä Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta.

Celdoxome pegylated liposomal sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta käytetään**

Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen valmistemuoto on ainutlaatuinen, eikä sitä tule käyttää vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden kanssa.

### **Miten paljon Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta annetaan**

Jos sinua hoidetaan rintasyövän tai munasarjasyövän takia, Celdoxome pegylated liposomal -annos on 50 mg per neliometri kehosi pinta-alaa (määritetään pituutesi ja painosi perusteella). Annos toistetaan joka neljäs viikko niin kauan kuin tauti ei etene ja siedät hoidon.

Jos sinua hoidetaan multippelin myelooman takia ja olet jo saanut aiemmin vähintään yhtä hoitoa, Celdoxome pegylated liposomal -annos on 30 mg per neliometri kehosi pinta-alaa (määritetään pituutesi ja painosi perusteella) tunnin kestoisena infuusiona laskimoon 3 viikon pituisen bortetsomibi-hoitojakson 4. päivänä heti bortetsomibi-infuusion jälkeen. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin saat tyydyttävän vasteen ja siedät hoidon.

Jos sinua hoidetaan Kaposin sarkooman vuoksi, Celdoxome-annos on 20 mg per neliometri kehosi pinta-alaa (pituutesi ja painosi mukaan). Saat infuusion joka toinen tai kolmas viikko 2-3 kuukauden ajan ja sen jälkeen niin usein kuin on tarpeen voitisi kohentumisen (hoitovasteen) ylläpitämiseksi.

#### **Miten Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta annetaan**

Lääkäri antaa sinulle Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Annoksesta ja käyttöaiheesta riippuen tähän kuuluu aikaa 30 minuutista yli tuntiin (90 minuuttiin).

#### **Jos käytät enemmän Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Äkillinen doksorubisiinihydrokloridin yliannostus pahentaa haittavaikutuksia, kuten suun haavaumia, tai alentaa valkosolujen ja verihiutaleiden määrää. Hoitoon kuuluvat antibioottien käyttö, verihiutaleiden siirrot, valkosolujen tuotantoa stimuloivien tekijöiden käyttö sekä suun haavaumien oireenmukainen hoito.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Infuusion aikana**

Celdoxome pegylated liposomal -infuusion aikana saattaa ilmetä seuraavia oireita:

- vaikea-asteisia allergisia reaktioita, joita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- tulehtuneet ja ahtautuneet keuhkojen ilmatiehyet, josta aiheutuu yskää, hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta (astma)
- kasvojen punoitusta, hikoilua, vilunväristyksiä tai kuumetta
- kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia rintakehässä
- selkäkipua
- korkea tai matala verenpaine
- nopea sydämen syke
- kouristuskohtauksia.

Injektionestettä voi vuotaa laskimoista ihonalaiseen kudokseen. Jos tunnet pistelyä tai kipua Celdoxome pegylated liposomal -tiputuksen aikana, kerro siitä välittömästi lääkärillesi.

##### **Vakavat haittavaikutukset**

Lääkärin pitää ottaa heti yhteyttä, jos havaitaan jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- kuumetta, väsymystä tai mustelmia tai merkkejä verenvuodosta (hyvin yleinen)
- ihon punoitusta, turvotusta, kuoriutumista tai arkuutta pääasiassa käsissä tai jalkaterissä (käsi-jalkaoireyhtymä). Tällaisia vaikutuksia on havaittu hyvin yleisesti ja ne ovat toisinaan vaikea-asteisia. Vaikea-asteisissa tapauksissa ne voivat häiritä tiettyjä arkiaskareita ja kestää 4 viikkoa

tai pidempään ennen kuin häviävät kokonaan. Lääkäri saattaa siirtää seuraavan hoitoannoksen annon aloittamista myöhemmäksi ja/tai pienentää annosta (ks. jäljempänä Toimenpiteitä käsi-jalkaoireyhtymän estämiseksi ja hoitamiseksi)

- suun haavaumia, vaikeaa ripulia tai oksentelua tai pahoinvointia (hyvin yleinen)
- infektioita (yleinen), mukaan lukien keuhkoinfektioita (keuhkokuume) tai näkökykyyn mahdollisesti vaikuttavia infektioita
- hengenahdistusta (yleinen)
- voimakasta vatsakipua (yleinen)
- voimakasta heikotusta (yleinen)
- vaikea-asteisia allergisia reaktioita, joita voivat olla mm. kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma) (melko harvinainen)
- sydämenpysähdys (sydän lakkaa lyömästä), sydämen vajaatoimintaa, jolloin sydän ei pumpkaa riittävästi verta muualle elimistöön, mistä aiheutuu hengenahdistusta ja mahdollisesti säärtien turvotus (melko harvinainen)
- veritulppia, jotka siirtyvät keuhkoihin, aiheuttavat kipua rintakehässä sekä hengenahdistusta (melko harvinainen)
- säärtien pehmytkudosten turvotusta, kuumotusta tai arkuutta, toisinaan kipua, joka pahenee seistessä tai kävellessä (harvinainen)
- vaikea-asteista tai hengenvaarallista ihottumaa, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä) tai suurimmassa osassa kehoa (toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (harvinainen).

### **Muut haittavaikutukset**

Infusioiden väliaikoina saattaa ilmetä seuraavia oireita:

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- vähentynyt veren valkosolumäärä, joka voi lisätä infektioiden todennäköisyyttä. Pieni veren valkosolumäärä voi harvinaisissa tapauksissa johtaa vaikeaa-asteisiin infektioihin. Anemia (vähentynyt veren punasolujen määrä) voi aiheuttaa väsymystä, ja vähentynyt verihiutalemäärä voi lisätä verenvuotoriskiä. Koska verisoluihin saattaa tapahtua tällaisia muutoksia, pitää sinun käydä säännöllisesti verikokeissa.
- ruokahalun väheneminen
- ummetus
- ihottumat, mukaan lukien ihon punoitus, allerginen ihottuma, punainen tai koholla oleva ihottuma
- hiustenlähtö
- kipu, mukaan lukien lihasten ja rintakehän lihasten, nivelten, käsivarsien tai säärtien kipu
- voimakas väsymyksen tunne.

#### **Yleiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- infektiot, mukaan lukien koko elimistön vaikeaa-asteinen infektio (sepsis), keuhkoinfektiot, vyöruusu (*herpes zoster* -virusinfektiot), eräänlainen bakteeri-infektio (*mycobacterium avium* -kompleksin infektio), virtsatieinfektio, sieninfektiot (mukaan lukien hiivasieni-infektio ja sammu), hiusjuuren infektio, nielun infektio tai ärsytys, nenän, sivuonteloiden tai nielun tulehdus (nuhakuume)
- tietynlaisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähyys, johon liittyy kuumetta
- vaikeaa-asteinen painon lasku ja lihasten kuihtuminen, elimistön kuivuminen (dehydraatio), pieni veren kalium-, natrium- tai kalsiumpitoisuus
- sekavuuden tunne, ahdistuneisuuden tunne, masennus, univaikeudet
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta, kipua tai kiputuntemuksen häviäminen, hermokipu, epätavallinen tuntemus ihossa (kuten pistelyn tai kihelmöinnin tunne), heikentynyt tuntoaisti tai tuntoherkkyys, etenkin ihossa
- makuuistin muutos, päänsärky, voimakas väsymyksen tunne ja tarmottomuus, huimaus
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- nopea sydämen syke
- korkea tai matala verenpaine, kasvojen punoitus

- hengenahdistus, joka voi aiheutua fyysisestä rasituksesta, nenäverenvuoto, yskä
- mahan limakalvon tai ruokatorven tulehdus, haavaumat suussa, ruoansulatusvaivat, nielemisvaikeudet, suukipu, suun kuivuminen
- iho-ongelmat, mukaan lukien hilseilevä tai kuiva iho, ihon punoitus, rakkulat tai haavaumat iholla, kutina, tummat iholaikut
- voimakas hikoilu
- lihasspasmit tai -särky
- kipu, mukaan lukien lihas-, luu- tai selkäkipu
- kipu virtsaamisen yhteydessä
- allerginen reaktio lääkeinfuusiolle, flunssan kaltainen sairaus, vilunväristykset, elimistön onteloiden ja tiehyiden, kuten nenän, suun tai henkitorven, limakalvojen tulehdus, heikotuksen tunne, yleinen sairautentunne, nesteen elimistöön kertymisestä aiheutuva turvotus, käsiin, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- painon lasku.

Kun käytetään pelkästään Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta, jotkut näistä vaikutuksista ovat vähemmän todennäköisiä ja joitain ei ole esiintynyt ollenkaan.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- yskänrokko tai sukupuolielinten herpesinfektio (*herpes simplex* -virusinfektiot), sieni-infektio
- kaikenlaisten verisolujen vähyys, suurentunut verihiutaleiden määrä (verihiutaleet ovat veren hyytymiseen osallistuvia soluja)
- allerginen reaktio
- suuri veren kaliumpitoisuus, pieni veren magnesiumipitoisuus
- hermovaurio, joka vaikuttaa useampaan kuin yhteen kehonosaan
- kouristuskohtaukset, pyörtäminen
- epämiellyttävät tai kivuliaat tuntoaistimukset, etenkin kosketukselle, uneliaisuus
- näön sumeneminen, silmien vetistäminen
- sydämen sykkeen tuntuminen nopealta tai epätasaiselta (sydämentykytys), sydänlihassairaus, sydänvaurio
- kudonsvaurio (nekroosi) injektion antokohdassa, verisuonitulehdus, josta aiheutuu turvotusta ja kipua, huimaus istumaan tai seisomaan noustessa
- epämukavat tuntemukset rintakehässä
- ilmavaivat, ientulehdus (gingiviitti)
- iho-ongelmat tai ihottumat, mukaan lukien ihon hilseily tai kuoriutuminen, allerginen ihottuma, haavaumat ihossa tai nokkosihottuma, ihon värimuutos, ihon luonnollisen värin (pigmentin) muutos, ihonalaisista verenvuodoista aiheutuvat pienet punaiset tai purppuranväriset pisteet, kynsi-ongelmat, akne
- lihasheikkous
- rintojen kipu
- ärsytys tai kipu injektion antokohdassa
- kasvojen turvotus, kuume
- oireet (kuten tulehdus, punoitus tai kipu) uusiutuvat kehonosassa, johon on aiemmin annettu sädehoitoa tai jota injektiona laskimoon annettava solunsalpaaja on aiemmin vaurioittanut.

**Harvinaiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)

- infektio, joka ilmenee immuunijärjestelmän ollessa heikko
- luuytimessä muodostuvien verisolujen vähyys
- verkkokalvotulehdus, josta voi aiheutua näkökyvyn muutoksia tai sokeutuminen
- sydämen rytmihäiriöt, poikkeava EKG-käyrä (sydänsähkökäyrä), johon voi liittyä hidas sydämen syke, sydämen sykkeeseen ja rytmiin vaikuttava sydänsairaus, hapen vähyydestä veressä aiheutuva ihon ja limakalvojen sinisyys
- verisuonten laajeneminen
- puristava tunne kurkussa
- kielen arkuus ja turpoaminen, haavauma huulella
- ihottuma, johon liittyy nesteen täyttämiä rakkuloita
- emätintulehdus, kivesten punoitus

- ongelmat elimistön onteloiden ja tiehyiden, kuten nenän, suun tai henkitorven, limakalvoissa
- poikkeavat maksan toimintaa kuvastavien verikokeiden tulokset, suurentunut veren kreatiinipitoisuus.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verisyöpä, joka kehittyy nopeasti ja vaikuttaa verisoluihin (akuutti myeloinen leukemia), luuydinsairaus, joka vaikuttaa verisoluihin (myelodysplastinen oireyhtymä), suu- tai huulisyöpä.
- yskä ja hengenahdistus, mahdollisesti myös kuume, jotka eivät johdu fyysisestä rasituksesta (interstitiaalinen keuhkosairaus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Toimenpiteitä käsi-jalkaoireyhtymän ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi ovat mm.:

- käsien ja/tai jalkojen liottaminen kylmää vettä sisältävässä vadissa aina kun mahdollista (esim. katsoessasi televisiota, lukiessasi tai kuunnellessasi radiota)
- käsien ja jalkojen pitäminen paljaina (ilman käsineitä, sukkia, jne.)
- viileässä pysyttelemine
- kuumina päivinä viileässä vedessä kylpeminen
- sellaisen rankan liikunnan välttäminen, joka voisi aiheuttaa jalkavamman (esim. juokseminen)
- ihon hyvin kuumalle vedelle altistumisen (esim. poreamme, sauna) välttäminen
- tiukkojen jalkineiden ja korkeakorkoisten kenkien välttäminen.

*Pyridoksiini (B6-vitamiini):*

- B6-vitamiinia on saatavilla ilman reseptiä.
- Ota 50-150 mg päivittäin heti ensimmäisten punoitus- tai pistelyoireiden ilmaannuttua.

## **5. Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän Käyt. viim. jälkeen.

### Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätyä.

### Laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat merkkejä saostumisesta tai jotain muuta tavallisuudesta poikkeavaa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Celdoxome pegylated liposomal -valmiste sisältää

- Vaikuttava aine on dokсорubiinihydrokloridi. Kukin millilitra Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg dokсорubiinihydrokloridia pegyloidussa liposomaalisessa muodossa.
- Muut aineet ovat N-(karbonyyli-metoksyipolyetyleeniglykoli 2000)-1,2-distearoyyli-*sn*-glysero-3 fosfoetanolamiinin natriumsuola (MPEG-DSPE), fosfatidylikoliini, hydrattu (soijapapu) (HSPC), kolest-5-en-3β-oli, ammoniumsulfaatti, sakkaroosi, histidiini, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön). Katso kohta 2, Celdoxome pegylated liposomal sisältää soijaöljyä ja natriumia.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten on steriili, läpikuultava ja punainen suspensio, jonka pH on 6,5. Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta on saatavilla injektiopulloissa, joissa on 10 ml (20 mg) tai 25 ml (50 mg).

Yksi pakkaus sisältää yhden tai kymmenen injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Saksa

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille (ks. kohta 3):

Celdoxome pegylated liposomal -dispersion käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttö on tarpeen. Jos Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, pese alueet välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta tulee käsitellä ja se tulee hävittää samoin kuin muut syöpälääkkeet paikallisten vaatimusten mukaan.

Celdoxome pegylated liposomal -valmisteen määrä riippuu suositellusta annoksesta ja potilaan kehon pinta-alasta. Ota tarvittava määrä Celdoxome pegylated liposomal -valmistetta steriiliin ruiskuun. Työskentele aseptisesti, sillä Celdoxome pegylated liposomal ei sisällä säilytysaineita eikä

bakteriostaattisia aineita. Vaadittu määrä Celdoxome pegylated liposomal -infuusiokonsentraattia on laimennettava 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteeseen ennen infuusiota. Jos annos on alle 90 mg, laimenna Celdoxome pegylated liposomal -valmiste 250 ml:aan, ja jos annos on vähintään 90 mg, laimenna Celdoxome pegylated liposomal -valmiste 500 ml:aan.

Jotta infuusioreaktioiden vaara olisi mahdollisimman pieni, aloitusannos annetaan enintään 1 mg/minuutti nopeudella. Jos tällöin ei ole havaittavissa infuusioreaktiota, seuraavat Celdoxome pegylated liposomal -infuusiot voidaan antaa 60 minuutin infuusioina.

Rintasyövän tutkimusohjelmassa sallittiin seuraavanlainen infuusion muuttaminen niille potilaille, joille ilmaantui infuusioreaktio: 5 % kokonaisannoksesta annettiin hitaana infuusiona ensimmäisten 15 minuutin aikana. Jos potilas sietä tämän ilman reaktioita, infuusionopeus kaksinkertaistettiin seuraavan 15 minuutin ajaksi. Jos potilas edelleen sietä tämän, loput infuusiosta annettiin seuraavan tunnin aikana, jolloin infuusion kokonaiskesto oli 90 minuuttia.

Jos potilaalle ilmaantuu varhaisia infuusioreaktion oireita tai merkkejä, infuusio keskeytetään välittömästi, annetaan asianmukainen esilääkitys (antihistamiini ja/tai lyhytvaikutteinen kortikosteroidi) ja infuusio käynnistetään uudelleen hitaammalla nopeudella.

Muiden laimennusaineiden kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen tai bakteriostaattisten aineiden, kuten bentsyylialkoholin, käyttö voi aiheuttaa valmisteen saostumista.

Celdoxome pegylated liposomal -infuusioletku on suositeltavaa yhdistää 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuporttiin. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Älä käytä laskimolinjassa suodatinta.



**LIITE IV**  
**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN**  
**MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt doksorubisiinia koskevista määräjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat, interstitiaalista keuhkosairautta koskevat tiedot, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista, joista osassa oli nähtävissä läheinen ajallinen yhteys, PRAC katsoo, että pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin ja interstitiaalisen keuhkosairauden välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoo, että pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Doksorubisiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että doksorubisiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.