

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum diszperziós infúzióhoz 2 mg doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz pegilált liposzómás formában milliliterenként.

A liposzómás gyógyszerformájú Celdoxome pegylated liposomal koncentrátum diszperziós infúzióhoz készítményben a doxorubicin-hidroklorid olyan liposzómákba van zárva, melyeknek a felületére metoxi-polietilén-glikolt (MPEG) kapcsoltak. Ez az eljárás, melyet pegilálásnak neveznek, megvédi a liposzómát attól, hogy a mononukleáris fagocita-rendszer (mononuclear phagocyte system, MPS) felismerje, ezáltal lehetővé teszi, hogy a liposzómák hosszabb ideig keringjenek a véráramban.

Ismert hatású segédanyagok

A koncentrátum diszperziós infúzióhoz 9,6 mg teljes mértékben hidrogénezett szója foszfatidilkolint (szójababból) tartalmaz milliliterenként (lásd 4.3 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós infúzióhoz (steril koncentrátum)

Áttetsző, vörös színű, 6,5-ös pH-jú szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Celdoxome pegylated liposomal alkalmazása felnőtteknél javallott:

- monoterápiaként metasztatikus emlőkarcinóma kezelésére fokozott cardialis kockázat esetén.
- előrehaladott ováriumkarcinóma kezelésére azokban az esetekben, amikor az első vonalbeli platina-alapú kemoterápia sikertelen volt.
- bortezomibbal kombinációban, progresszív myeloma multiplex kezelésére olyan betegeknél, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, és már részesültek csontvelő-átültetésben, vagy arra alkalmatlanok.
- AIDS-hez társuló Kaposi-szarkóma (KS) kezelésére, ha a CD4 szám alacsony (kevesebb mint 200 CD4 limfocita/mm³) és kiterjedt mucocutan vagy visceralis elváltozások állnak fenn.

A Celdoxome pegylated liposomal alkalmazható, mint első vonalbeli szisztémás kemoterápia, vagy mint második vonalbeli kemoterápia AIDS-KS betegeknél, ha az előzőleg alkalmazott vinka alkaloid, bleomicin és konvencionális (nem liposzómás) doxorubicin (vagy egyéb antraciklin) közül legalább kettőt tartalmazó kombinációs szisztémás kemoterápia mellett a betegség progrediált, vagy a beteg nem tolerálta azt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Celdoxome pegylated liposomal kizárólag a daganatellenes kemoterápiában jártas onkológus szakorvos felügyelete mellett adható.

A Celdoxome pegylated liposomal egyedülálló farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik, ezért tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

Adagolás

Emlő-/ováriumkarcinóma

A Celdoxome pegylated liposomal-t 50 mg/m² adagban kell alkalmazni négyhetenként intravénásan; a kezelést a betegség progressziójáig, ill. addig kell alkalmazni, amíg azt a beteg tolerálja.

Myeloma multiplex

A Celdoxome pegylated liposomal-t 30 mg/m² adagban kell alkalmazni a bortezomib 3 hetes adagolási sémájának 4. napján, 1 órás infúzióban, közvetlenül a bortezomib-infúzió után adva. A bortezomib séma 1,3 mg/m² adagból áll az 1., 4., 8. és 11. napon, 3 hetenként ismételve. Az adagolást addig kell folytatni, ameddig a beteg megfelelően reagál és tolerálja a kezelést. Mindkét gyógyszer 4. napi adagja legfeljebb 48 órával elhalasztható, amennyiben ez orvosilag indokolt. A bortezomib egyes adagjai között legalább 72 órának el kell telnie.

AIDS-hez társuló KS

A Celdoxome pegylated liposomal-t intravénásan kell adni 20 mg/m² adagban 2-3 hetenként. Kerülni kell a 10 napnál rövidebb időközönként történő alkalmazását, mert a gyógyszer-felhalmozódás és toxicitásnövekedés nem zárható ki. A betegeket 2-3 hónapon át kezelni kell a terápiás válasz elérése érdekében. A kezelést szükség szerint tovább kell folytatni a terápiás válasz fenntartása érdekében.

Minden beteg esetén

Amennyiben a beteg infúziós reakció (lásd 4.4 és 4.8 pont) korai tüneteit vagy jeleit észleli, azonnal fel kell függeszteni az infúzió adását, a beteget megfelelő premedikációban (antihisztamin és/vagy rövid hatású kortikoszteroid) kell részesíteni, majd az infúziót kisebb sebességgel kell újraindítani.

Útmutatás a Celdoxome pegylated liposomal dózisának módosításához

Mellékhatások, pl. palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE), stomatitis vagy hematológiai toxicitás észlelésekor csökkenthető a gyógyszeradag, ill. növelhető az egyes adagok közötti időintervallum. A Celdoxome pegylated liposomal ezen mellékhatások jelentkezése miatt szükségessé váló dózismódosításához a következő táblázatok nyújtanak segítséget. A táblázatokban a NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) alapján minősítették a toxicitás súlyosságát.

A PPE-re (1. táblázat) és stomatitisre (2. táblázat) vonatkozó táblázatokban emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek körében elvégzett klinikai vizsgálatok során alkalmazott (a 4 hetes kezelési ciklusra vonatkozó) dózismódosítási protokollok szerepelnek. Ha ezek a mellékhatások AIDS-hez társuló KS betegeknél jelentkeznek, a javasolt 2-3 hetes kezelési ciklusok hasonlóképpen módosíthatók.

A hematológiai toxicitást ismertető táblázatban (3. táblázat) csak az emlő- vagy ováriumkarcinómás betegekkel elvégzett klinikai vizsgálatok során alkalmazott dózismódosítási protokoll van feltüntetve. Az AIDS-KS betegeknél szükségessé váló dózismódosítás a 4. táblázat után kerül bemutatásra.

1. táblázat Palmo-plantaris erythrodysaesthesia

	Az előző Celdoxome pegylated liposomal-dózis beadása óta eltelt hetek száma		
A toxicitás súlyossági foka a jelenlegi értékelés alapján	4 hét	5 hét	6 hét
1. fokú (a mindennapi életvitelt nem akadályozó enyhe	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a

erythema, duzzanat vagy hámlás)	a betegnél 3-4. fokú bőrtotoxicitást – ebben az esetben 1 hetes várakozás szükséges	a betegnél 3-4. fokú bőrtotoxicitást – ebben az esetben 1 hetes várakozás szükséges	négyhetenkénti adagoláshoz
2. fokú (a szokványos fizikai aktivitást csak részben akadályozó erythema, hámlás vagy duzzanat; apró, 2 cm-nél kisebb átmérőjű hólyagok vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz
3. fokú (a járást vagy a mindennapi életvitelt akadályozó hólyag- és fekélyképződés vagy duzzanat; szokásos ruházat viselése nem lehetséges)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni
4. fokú (fertőzéses szövődményhez vezető, ágyhoz kötöttséget okozó, vagy kórházi kezelést igénylő diffúz vagy körülírt folyamatok)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni

2. táblázat Stomatitis

	Az előző Celdoxome pegylated liposomal-dózis beadása óta eltelt hetek száma		
A toxicitás súlyossági foka a jelenlegi értékelés alapján	4 hét	5 hét	6 hét
1. fokú (fájdalmatlan fekélyek, erythema vagy enyhe érzékenység)	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észlelték a betegnél 3-4. fokú stomatitist – ebben az esetben 1 hét várakozás szükséges	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észlelték a betegnél 3-4. fokú stomatitist – ebben az esetben 1 hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz, vagy ha az orvos indokoltnak tartja, a kezelést abba kell hagyni
2. fokú (fájdalmas, azonban a táplálkozást nem akadályozó erythema, oedema vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz, vagy ha az orvos indokoltnak tartja, a kezelést abba kell hagyni
3. fokú (fájdalmas, a táplálkozást akadályozó erythema, oedema vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni

4. fokú (parenterális vagy enterális táplálás szükséges)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni
--	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

3. táblázat Hematológiai toxicitás (abszolút neutrofilszám vagy vérlemezkeszám) – emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek kezelése

Súlyossági fok	Abszolút neutrofilszám	Vérlemezkeszám	Módosítás
1. fokú	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
2. fokú	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Várni kell, amíg az abszolút neutrofilszám \geq 1 500 és a vérlemezkeszám \geq 75 000; ezt követően dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
3. fokú	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Várni kell, amíg az abszolút neutrofilszám \geq 1 500 és a vérlemezkeszám \geq 75 000; ezt követően dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
4. fokú	< 500	< 25 000	Várni kell, amíg az abszolút neutrofilszám \geq 1 500 és a vérlemezkeszám \geq 75 000; ezt követően 25%-kal csökkenteni kell a dózist, vagy kolóniastimuláló faktor adása mellett folytatni a teljes dózissal történő kezelést.

Azoknál a Celdoxome pegylated liposomal és bortezomib kombinációval kezelt myeloma multiplexes betegeknél, akiknél PPE vagy stomatitis lép fel, a Celdoxome pegylated liposomal adagját sorrendben a fenti 1., illetve 2. táblázat szerint kell módosítani. Az alábbi, 4. táblázat a Celdoxome pegylated liposomal és bortezomib kombinációval kezelt myeloma multiplexes betegekké végzett klinikai vizsgálat során alkalmazott egyéb dózismódosításokat tartalmazza. A bortezomib adagolásával és dózismódosításával kapcsolatosan részletesebb tájékoztatást a bortezomib alkalmazási előírásában talál.

4. táblázat Dózismódosítás Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib kombinációs kezeléshez – myeloma multiplexes betegek

A beteg státusza	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Láz \geq 38 °C és az abszolút neutrofilszám $<$ 1 000/mm ³	Ha a 4. nap előtt fennáll, akkor ebben a ciklusban nem adható; ha a 4. nap után jelentkezik, akkor a következő dózist 25%-kal csökkenteni kell.	A következő dózist 25%-kal csökkenteni kell.

Minden ciklus 1. napja utáni bármelyik gyógyszeradagolási napon: Vérlemezkeszám < 25 000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl és az abszolút neutrofilszám < 500/mm ³	Ha a 4. nap előtt fennáll, akkor ebben a ciklusban nem adható; ha a 4. nap után jelentkezik, akkor a dózist 25%-kal csökkenteni kell a következő ciklusok során, amennyiben a bortezomib adagját haematológiai toxicitás miatt csökkentették.*	Nem adható; ha egy cikluson belül 2 vagy annál több dózist nem adtak be, akkor a következő ciklusok során a dózist 25%-kal csökkenteni kell.
3. vagy 4. fokú nem haematológiai, gyógyszerrel összefüggő toxicitás	Nem adható, ameddig a súlyosság 2. fokúnál enyhébbé nem válik, és az összes további adagot 25%-kal csökkenteni kell.	Nem adható, ameddig a súlyosság 2. fokúnál enyhébbé nem válik, és az összes további adagot 25%-kal csökkenteni kell.
Neuropátiás fájdalom vagy perifériás neuropátia	Dózismódosítás nem szükséges.	Lásd a bortezomib alkalmazási előírását.

*A bortezomib adagolásával és dózismódosításával kapcsolatos további információért lásd a bortezomib alkalmazási előírását.

AIDS KS-ban szenvedő, Celdoxome pegylated liposomal-lal kezelt betegeknél a hematológiai toxicitás a dózis csökkentését, ill. a kezelés felfüggesztését vagy elhagyását teheti szükségessé. A liposzómás doxorubicin-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha az abszolút neutrofilszám < 1 000/mm³ és/vagy a vérlemezkeszám < 50 000/mm³. Az ezt követő ciklusokban amennyiben az abszolút neutrofilszám < 1 000/mm³, granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF; vagy granulocita-makrofág-kolónia stimuláló faktor, GM-CSF) adható egyidejű terápiaként a vérkép rendezésére.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A liposzómás doxorubicin normálisnál magasabb összbilirubinszintű betegek kis létszámú csoportján meghatározott farmakokinetikai jellemzői nem különböztek a normál bilirubinszintű kísérleti alanyoknál mért értékektől. Mindazonáltal, elegendő tapasztalat megszerzéséig, májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor csökkentett adagban kell alkalmazni a Celdoxome pegylated liposomal-t, az emlő- és ováriumkarcinómás betegekkel elvégzett klinikai vizsgálatok tapasztalata szerint, a következőképpen: a kezelés kezdetekor, 1,2-3,0 mg/dl közötti bilirubinszint esetén 25%-kal kell csökkenteni az első adagot. 3,0 mg/dl feletti bilirubinszint esetén 50%-kal kell csökkenteni az első adagot. Ha a beteg a szérumbilirubinszint és a májenzimek emelkedése nélkül tolerálja az első adagot, a második ciklusban az adag a következő dózisszintre emelhető, tehát 25%-kal csökkentett első adag alkalmazása után a második ciklusban a teljes dózis, 50%-kal csökkentett első adag után a második ciklusban a teljes dózis 75%-a adható. Ha a beteg tolerálja a kezelést, a későbbi ciklusokban tovább növelhető az adag a teljes dózis eléréséig. Májáttétek esetén a normál tartomány felső határát legfeljebb négyszeresen meghaladó bilirubinszint és májenzimszint mellett is adható Celdoxome pegylated liposomal. A Celdoxome pegylated liposomal beadása előtt a szokványos klinikai laboratóriumi vizsgálatok elvégzésével – GPT (ALAT)/GOT (ASAT), alkalikus foszfatáz, bilirubinszint – ellenőrizni kell a májműködést.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A doxorubicin a májban metabolizálódik és az epével ürül, ezért dózismódosításra nincs szükség. Populációs farmakokinetikai adatok alapján (a vizsgált 30-156 ml/perc kreatinin-clearance tartományban) a liposzómás doxorubicin clearance-értéke nem függ a veseműködéstől. 30 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű betegeknél nincsenek farmakokinetikai adatok.

AIDS-hez társuló Kaposi-szarkómás, splenectomizált betegek

Mivel splenectomizált betegek esetében nincs tapasztalat Celdoxome pegylated liposomal-kezelést illetően, a Celdoxome pegylated liposomal alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A Celdoxome pegylated liposomal alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

Idősek

Populációs vizsgálatok eredményei alapján az életkor (a vizsgált 21-75 éves tartományban) nem befolyásolja számottevően a Celdoxome pegylated liposomal farmakokinetikai jellemzőit.

Az alkalmazás módja

A Celdoxome pegylated liposomal-t intravénás infúzióban kell alkalmazni. Az elkészítésre vonatkozó részletes utasításokat és a készítmény kezelésével kapcsolatos különleges óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

A Celdoxome pegylated liposomal-t tilos bólus injekcióban vagy hígítatlan diszperzióban adni. További hígítás elérése, valamint a thrombosis és extravasatio kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében a Celdoxome pegylated liposomal infúziós szerelékét javasolt egy 5%-os (50 mg/ml-es) intravénás glükóz infúzió oldalsó portján keresztül csatlakoztatni. Az infúzió beadható perifériás vénán keresztül. Ne alkalmazza szerelékben lévő szűrővel. A Celdoxome pegylated liposomal-t tilos intramuscularisan vagy subcutan adni (lásd 6.6 pont).

A 90 mg-nál kisebb adagokhoz: a Celdoxome pegylated liposomal-t 250 ml 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióval kell hígítani.

A 90 mg-os vagy nagyobb adagokhoz: a Celdoxome pegylated liposomal-t 500 ml 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióval kell hígítani.

Emlőrák/ovariumkarcinóma/myeloma multiplex

Az infúziós reakciók kockázatának lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében a kezdő adagot legfeljebb 1 mg/perc sebességgel kell beadni. Ha nem észlelnek infúziós reakciót, a további Celdoxome pegylated liposomal infúziók 60 perc alatt adhatók be.

Azoknál a betegeknél, akinél infúziós reakciót észlelnek, az infúzió adagolását az alábbiak szerint kell módosítani:

A teljes adag 5%-át lassan, az első 15 perc alatt kell beadni. Ha a beteg reakció nélkül tolerálja, akkor az infúzió sebességét a következő 15 percben a kétszeresére lehet növelni. Ha a beteg tolerálja, a fennmaradó infúzió a következő 1 óra alatt beadható, így az infúzió beadásának teljes ideje 90 perc.

AIDS-hez társuló KS

A Celdoxome pegylated liposomal dózisát 250 ml 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióban fel kell hígítani, és intravénás infúzióban 30 perc alatt kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, földimogyoróval vagy szójával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Lokális kezeléssel vagy α -interferon szisztémás adásával hatékonyan kezelhető AIDS-KS esetén tilos Celdoxome pegylated liposomal-t alkalmazni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tekintettel a farmakokinetikai profilokban és az adagolási rendekben lévő különbségekre, a Celdoxome pegylated liposomal-t nem szabad más, doxorubicin-hidrokloridot tartalmazó

készítményekkel helyettesíteni.

Cardiotoxicitás

Minden liposzómás doxorubicinnel kezelt beteg szív működését ajánlott gyakran EKG-vizsgálattal ellenőrizni. Az átmeneti EKG-eltérések, mint pl. T-hullám ellaposodása, ST-depresszió, ill. az ártalmatlan ritmuszavarok nem feltétlenül indokolják a liposzómás doxorubicin-kezelés felfüggesztését. A cardiotoxicitás kórjelző tünetének tartják azonban a QRS-komplexum amplitúdójának csökkenését. Ilyen változás megjelenésekor megfontolandó az antraciklin- okozta myocardium-károsodást legbiztosabban igazoló vizsgálat, az endomyocardialis biopszia elvégzése.

A szív működés vizsgálatára és monitorozására alkalmas az EKG-nál specifikusabb diagnosztikai eljárás, a bal kamrai ejekciós frakció (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) meghatározása echocardiographiával, ill. lehetőleg MUGA (Multigated Angiography) vizsgálattal. A liposzómás doxorubicin-kezelés elkezdése előtt mindig el kell végezni, ill. a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ismételni kell ezeket a vizsgálatokat. Ha a valaha adott antraciklin kumulatív összdózisa meghaladja a 450 mg/m²-t, minden egyes további liposzómás doxorubicin-dózis beadása előtt kötelező a bal kamra funkciójának ellenőrzése.

A szív működés antraciklin-kezelés során végzett monitorozásának imént említett vizsgálatait és eljárásait a következő sorrendben kell alkalmazni: EKG-monitorozás, bal kamrai ejekciós frakció mérése, endomyocardialis biopszia. Ha bármelyik vizsgálat eredménye a liposzómás doxorubicin-kezeléssel összefüggő cardiotoxicitás lehetőségét veti fel, a myocardium-károsodás kockázatát szem előtt tartva, gondosan mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit.

Kezelést igénylő szív-érrendszeri betegség esetén a liposzómás doxorubicin kizárólag abban az esetben adható, ha a kezelés előnyei messze meghaladják annak kockázatait.

Károsodott szív működésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni a liposzómás doxorubicint.

Cardiomyopathia gyanúja esetén (a kezelés előtti értékekhez képest csökkent a LVEF, és/vagy ha annak értéke alacsonyabb a prognosztikai szempontból releváns értéknél [pl. < 45%]) ajánlott elvégezni az endomyocardialis biopsziát, és gondosan mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit az irreverzibilis myocardium-károsodás kialakulásának kockázatával szemben.

Cardiomyopathia okozta pangásos szívelégtelenség felléphet hirtelen, előzetes EKG-eltérések nélkül, és hetekkel a kezelés abbahagyása után is kialakulhat.

Más antraciklin-származékokkal korábban már kezelt betegek esetében körültekintően kell eljárni. A doxorubicin-hidroklorid összdózisának meghatározásakor a korábban (vagy jelenleg) alkalmazott cardiotoxicus szereket, mint pl. más antraciklinek/anthraquinonok, ill. 5-fluorouracil, is figyelembe kell venni. A korábban mediastinum-besugárással, ill. egyidejűleg ciklofoszfammal is kezelt betegeknél 450 mg/m²-nél kisebb kumulatív antraciklin-dózis esetén is felléphet cardiotoxicitás.

Az emlő- és ováriumkarcinómában egyaránt javasolt adagolási séma (50 mg/m²) cardialis biztonsági jellemzői hasonlóak az AIDS-KS betegeknél alkalmazott 20 mg/m² jellemzőihez (lásd 4.8 pont).

Myelosuppressio

Sok betegnél már a liposzómás doxorubicin-kezelés elkezdése előtt tapasztalható myelosuppressio olyan tényezők miatt, mint például HIV-fertőzés, korábban vagy jelenleg szedett számos gyógyszer, vagy a csontvelőt érintő daganatos folyamat. Az 50 mg/m²-es dózis hatásait ováriumkarcinómás betegeknél értékelő, meghatározó jelentőségű klinikai vizsgálat során észlelt myelosuppressio enyhe-közepesen súlyos volt, reverzibilis, és nem vezetett neutropéniával járó fertőzés vagy szepszis kialakulásához. Ezenkívül, az egyik, liposzómás doxorubicint és topotekánt összehasonlító kontrollos klinikai vizsgálat során a liposzómás doxorubicinnel kezelt ováriumkarcinómás betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a kezeléssel összefüggésbe hozható szepszis kialakulásának

gyakorisága. Hasonlóan alacsony volt a myelosuppressio gyakorisága egy klinikai vizsgálatban, melynek során metasztatikus emlőkarcinómás betegek részesültek első vonalbeli liposzómás doxorubicin-kezelésben. Az emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek körében gyűjtött tapasztalatokkal ellentétben az AIDS-KS betegek esetében úgy tűnik, hogy a myelosuppressio a dózislimitáló nemkívánatos esemény (lásd 4.8 pont). A csontvelő-károsodás veszélye miatt a liposzómás doxorubicin-kezelés ideje alatt rendszeres gyakorisággal – legalább az egyes liposzómás doxorubicin adagok beadása előtt – vérképvizsgálatot kell végezni.

Súlyos, perzisztáló myelosuppressio esetén felülfertőződés és vérzés jelentkezhet.

A liposzómás doxorubicin hatásait AIDS-hez társuló Kaposi-szarkóma miatt kezelt betegeknél a bleomicin/vinkrisztin referencia protokollal összevető kontrollós klinikai vizsgálatok során a liposzómás doxorubicinnel kezelt betegeknél gyakrabban regisztráltak opportunista fertőzéseket. Ezt a tényt a betegeknek és kezelőorvosaiknak is szem előtt kell tartaniuk, és megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük.

Másodlagos haematológiai malignitások

Más, DNS-károsító daganatellenes szerekhez hasonlóan doxorubicint tartalmazó kombinációkkal kezelt betegeknél is észlelték szekunder akut myeloid leukaemia, ill. myelodysplasia kialakulását. Ennek megfelelően gondosan ellenőrizni kell a doxorubicinnel kezelt betegek hematológiai működéseit.

Másodlagos orális neoplasiák

Másodlagos orális carcinomák nagyon ritka eseteit jelentették a hosszan tartó (több mint egy éves) liposzómás doxorubicin-expozíciónak kitett betegeknél vagy azoknál, akik 720 mg/m^2 -nél nagyobb kumulatív liposzómás doxorubicin-dózist kaptak. Szekunder orális carcinoma eseteket diagnosztizáltak a liposzómás doxorubicin-kezelés alatt, illetve legfeljebb 6 évvel az utolsó dózis után is. A betegeknél rendszeresen vizsgálni kell a szájüregi fekélyek jelenlétét vagy minden olyan orális diszkomfortot, ami szekunder orális carcinomát jelezhet.

Infúziós reakciók

Súlyos, néha életveszélyes infúziós reakciók alakulhatnak ki a Celdoxome pegylated liposomal-infúzió beadásának megkezdésétől számított pár percen belül, melyek allergiás vagy anaphylactoid jellegű reakciók lehetnek az alábbi tünetekkel: asztma, kipirulás, urticaria-szerű kiütés, mellkasi fájdalom, láz, vérnyomás-emelkedés, tachycardia, bőrvizketés, verejtékezés, nehézlégzés, arcödéma, hidegrázás, hátfájás, szorító érzés a mellkasban és torokban és/vagy vérnyomáscsökkenés. Az infúziós reakciókkal kapcsolatban nagyon ritkán görcsöket is megfigyeltek. Az infúzió átmeneti szüneteltetése rendszerint megszünteti ezeket a tüneteket egyéb kezelés nélkül. Mindazonáltal, a tünetek kezelésére alkalmazható gyógyszereknek (pl. antihisztaminok, kortikoszteroidok adrenalin és antikonvulzívumok), valamint a sürgősségi ellátás eszközeinek rendelkezésre kell állniuk. A kezelés a legtöbb beteg esetében az összes tünet megszűnése után, azok kiújulása nélkül folytatható. Az infúziós reakciók az első kezelési ciklust követően ritkán újulnak ki. Az infúziós reakciók kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében a kezdő adagot legfeljebb 1 mg/perc sebességgel kell beadni (lásd 4.2 pont).

Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPE)

A PPE-t fájdalmas, macularis, vörhenyes bőrkiütések jellemzik. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen esemény tapasztalható, az rendszerint két vagy három terápiás ciklus után észlelhető. Javulás általában 1-2 héten belül jelentkezik, és bizonyos esetekben a teljes gyógyulás akár 4 hétig vagy még hosszabb ideig is eltarthat. A PPE profilaxisára és kezelésére napi $50\text{--}150 \text{ mg}$ -os dózisban adott piridoxint és kortikoszteroidokat alkalmaztak, ugyanakkor ezeket a kezeléseket a III. fázisú vizsgálatokban nem értékelték. A PPE profilaxisára és kezelésére irányuló egyéb stratégiák közé tartozik a kezek és a lábak hűtése, például hideg vízzel (áztatás, fürdetés, úszás), a túlzott hőhatás/forró víz kerülése, valamint a

kezek és lábak fedetlenül tartása (zokni, kesztyű vagy szorosan illeszkedő cipő viselésének kerülése). Úgy tűnik, hogy a PPE elsősorban az adagolási renddel függ össze, és az adagolási intervallum 1-2 hétre történő megnyújtásával csökkenthető (lásd 4.2 pont). Ugyanakkor ez a reakció a betegek egy részénél súlyos gyengeséggel járó állapotot okozhat, és a kezelés abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.8 pont).

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)

Pegilált liposzómás doxorubicint kapó betegeknél esetlegesen akut módon kialakuló interstitialis tüdőbetegséget (interstitial lung disease, ILD) figyeltek meg, köztük halálos eseteket is (lásd 4.8 pont). Ha a betegek a légúti panaszok súlyosbodását tapasztalják, például dyspnoe, száraz köhögés vagy láz jelentkezik, a Celdoxome pegylated liposomal alkalmazását fel kell függeszteni, és a beteget haladéktalanul ki kell vizsgálni. Ha az ILD fennállása beigazolódik, a Celdoxome pegylated liposomal alkalmazását abba kell hagyni, a beteget pedig a megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Extravasatio

Noha az extravasatiót követően lokális necrosisról nagyon ritkán számoltak be, a Celdoxome pegylated liposomal irritációt okozónak tekinthető. Állatkísérletek azt mutatják, hogy a liposzómás készítményként adott doxorubicin-hidroklorid csökkenti az extravasatiós károsodás lehetőségét. Ha az extravasatióra utaló bármilyen jel vagy tünet jelentkezik (például szúró fájdalom, erythema), az infúzió adását azonnal be kell fejezni, és adását egy másik vénában kell újratekinteni. Jég alkalmazása az extravasatio helye felett, megközelítőleg 30 percen át, segíthet enyhíteni a lokális reakciót. A Celdoxome pegylated liposomal-t tilos intramuscularisan vagy subcutan adni.

Diabeteses betegek

Fontos tudni, hogy minden Celdoxome pegylated liposomal injekciós üveg tartalmaz szacharózt, ill. hogy az adagot 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióval hígítva kell beadni.

A dózismódosítást, illetve a kezelés abbahagyását szükségessé tevő, gyakori mellékhatásokkal kapcsolatban lásd a 4.8 pontot.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A liposzómás doxorubicinnel nem végeztek célzott interakciós vizsgálatokat, bár nőgyógyászati malignomákban szenvedő betegek körében folytattak II. fázisú vizsgálatokat Celdoxome pegylated liposomal és konvencionális kemoterápiás szerek kombinációival. A konvencionális doxorubicin-hidroklorid készítményekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni. A Celdoxome pegylated liposomal hasonlóan más doxorubicin-hidroklorid-tartalmú készítményekhez, potencírozhatja más daganatellenes szerek toxikus hatásait. A parenchymás daganat miatt kezelt (többek között emlő- és ováriumkarcinómás) betegek körében elvégzett klinikai vizsgálatok során a kiegészítő ciklofoszfamid- vagy taxán-kezelés mellett nem észleltek újabb, additív toxicitást. AIDS-betegek konvencionális doxorubicin-hidrokloriddal végzett kezelése során a ciklofoszfamid- okozta haemorrhagiás cystitis fellángolásáról, valamint a 6-merkaptopurin májkárosító hatásának fokozódásáról számoltak be. Bármilyen más citosztatikum – különösen a mielotoxikus szerek – egyidejű adásakor körültekintően kell eljárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a terhességet kerülniük kell, mialatt ők vagy férfi

partnerük Celdoxome pegylated liposomal-kezelésben részesülnek és a Celdoxome pegylated liposomal-kezelés befejezése után még hat hónapig (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A terhesség alatt alkalmazott doxorubicin-hidroklorid vélhetően súlyos veleszületett rendellenességeket okoz. A Celdoxome pegylated liposomal-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a doxorubicin-hidroklorid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel számos gyógyszer, beleértve az antraciklineket is, kiválasztódnak a humán anyatejbe, és mivel súlyos mellékhatások jelentkezhetnek a szoptató nők gyermekeinél, a szoptatást a doxorubicin-hidroklorid alkalmazása előtt fel kell függeszteni. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében az egészségügyi szakemberek ajánlása szerint a HIV-fertőzött anyák semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőiket.

Termékenység

A doxorubicin-hidroklorid humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A doxorubicin-hidroklorid nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az eddigi klinikai vizsgálatokban azonban szédülés és somnolentia ritkán (< 5%) előfordult a doxorubicin-hidroklorid alkalmazásakor. Azok a betegek, akik ilyen tüneteket észlelnek, kerüljék a gépjárművezetést és a gépkezelést.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás ($\geq 20\%$) a neutropenia, a hányinger, a leukopenia, az anaemia és a fáradtság volt.

Súlyos mellékhatás (a betegek $\geq 2\%$ -ánál kialakuló, 3/4. fokozatú mellékhatás) volt a neutropenia, a palmo-plantaris erythrodysaesthesia, a leukopenia, a lymphopenia, az anaemia, a thrombocytopenia, a stomatitis, a fáradtság, a hasmenés, a hányás, a hányinger, a láz, a dyspnoe és a pneumonia. A kevésbé gyakran jelentett, súlyos mellékhatások közé tartozott a Pneumocystis jirovecii pneumonia, a hasi fájdalom, a cytomegalovírus okozta fertőzés, beleértve a cytomegalovírus chorioretinitist is, a gyengeség, a szívleállás, a szívelégtelenség, a pangásos szívelégtelenség, a pulmonalis embolia, a thrombophlebitis, a vénás thrombosis, az anaphylaxiás reakció, az anaphylactoid reakció, a toxicus epidermalis necrolysis és a Stevens–Johnson-szindróma.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 5. táblázat azokat a gyógyszer okozta mellékhatásokat foglalja össze, melyek annál a 4 231, Celdoxome pegylated liposomal-t kapó betegnél fordultak elő, akiket emlőrák, ováriumkarcinoma, myeloma multiplex és AIDS-szel összefüggő KS miatt kezeltek. A táblázat forgalomba hozatal követően észlelt mellékhatásokat is tartalmaz, amit a „^b” jelez. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül, ahol az releváns, a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

5. táblázat: Mellékhatások a Celdoxome pegylated liposomal-lal kezelt betegeknek

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság, minden fokozat	Gyógyszermellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Sepsis
		Pneumonia
		Pneumocystis jirovecii pneumonia
		Cytomegalovírus-fertőzés, beleértve a cytomegalovírus chorioretinitist
		Mycobacterium avium komplex fertőzés
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Húgyúti fertőzés
		Fertőzés
		Felső légúti fertőzés
		Oralis candidiasis
		Folliculitis
		Pharyngitis
	Nasopharyngitis	
	Nem gyakori	Herpes simplex
Gombás fertőzések		
Ritka	Opportunista fertőzés (beleértve <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem ismert	Akut myeloid leukaemia ^b
		Myelodysplasiás szindróma ^b
		Oralis neoplasia ^b
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Leukopenia
		Neutropenia
		Lymphopenia
		Anaemia (beleértve a hypochrom anaemiát)
	Gyakori	Thrombocytopenia
		Lázás neutropenia
	Nem gyakori	Pancytopenia
		Thrombocytosis
Ritka	Csontvelő-elégtelenség	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység
		Anaphylaxiás reakció
	Ritka	Anaphylactoid reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
	Gyakori	Cachexia
		Dehydratio
		Hypokalaemia
		Hyponatraemia
		Hypocalcaemia
	Nem gyakori	Hyperkalaemia
		Hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Zavart állapot
		Szorongás
		Depresszió
		Insomnia

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Perifériás neuropathia	
		Perifériás szenzoros neuropathia	
		Neuralgia	
		Paraesthesia	
		Hypaesthesia	
		Dysgeusia	
		Fejfájás	
		Lethargia	
	Szédülés		
	Nem gyakori	Polyneuropathia	
		Görcsroham	
		Ájulás	
		Dysaesthesia	
		Somnolentia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis	
	Nem gyakori	Homályos látás	
		Fokozott könnyezés	
	Ritka	Retinitis	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek ^a	Gyakori	Tachycardia	
	Nem gyakori	Palpitatio	
		Szívleállás	
		Szívélegtelenység	
		Pangásos szívélegtelenység	
		Cardiomyopathia	
		Cardiotoxicitás	
	Ritka	Ventricularis arrhythmia	
		Jobbszár-blokk	
		Ingerületvezetési zavar	
		Atrioventricularis blokk	
		Cyanosis	
	Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio
			Hypotensio
Kipirulás			
Nem gyakori		Tüdőembólia	
		Necrosis az infúzió beadásának helyén (beleértve a lágyrész és a bőr necrosisát)	
		Phlebitis	
		Orthostaticus hypotensio	
Ritka		Thrombophlebitis	
		Vénás thrombosis	
		Vazodilatáció	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Gyakori	Dyspnoe
			Terheléses dyspnoe
	Epistaxis		
	Köhögés		
	Nem gyakori	Asthma	
		Mellkasi diszkomfortérzés	
	Ritka	Szorító érzés a torokban	
	Nem ismert	Interstitialis tüdőbetegség	
	Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Stomatitis
			Hányinger
Hányás			
Hasmenés			
Székrekedés			
Gyakori		Gastritis	

		Aftás stomatitis	
		A szájüreg kifeléyesedése	
		Dyspepsia	
		Dysphagia	
		Oesophagitis	
		Hasi fájdalom	
		Gyomortáji fájdalom	
		Oralis fájdalom	
		Szájszárazság	
		Nem gyakori	Flatulencia
	Fogínygyulladás		
Ritka	Glossitis		
	Az ajak kifeléyesedése		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma ^a	
		Bőrkiütés (beleértve az erythematosus, a maculopapularis és a papularis kiütést)	
		Alopecia	
	Gyakori	Bőr exfoliatio	
		Hólyagosodás	
		Száraz bőr	
		Erythema	
		Viszketés	
		Hyperhidrosis	
	Bőr hyperpigmentatio		
	Nem gyakori	Dermatitis	
		Exfoliatív dermatitis	
		Acne	
		Bőrfekély	
		Allergiás dermatitis	
		Urticaria	
		Bőrelszíneződés	
		Petechiák	
		Abnormális pigmentáció	
	Köröm-rendellenesség		
Ritka	Toxicus epidermalis necrolysis		
	Erythema multiforme		
	Dermatitis bullosa		
	Lichenoid keratosis		
Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma ^b		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Musculoskeletalis fájdalom (beleértve a musculoskeletalis mellkasi fájdalmat, a hátfájást és a végtagfájdalmat)	
		Gyakori	Izomgörcsök
			Myalgia
			Arthralgia
	Csontfájdalom		
	Nem gyakori	Izomgyengeség	
	Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Dysuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Emlőfájdalom	
	Ritka	Hüvelyi fertőzés	
		Scrotalis erythema	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő	Nagyon gyakori	Láz	
		Fáradtság	

reakciók	Gyakori	Infúzióval összefüggő reakció
		Fájdalom
		Mellkasi fájdalom
		Influenzaszerű betegség
		Hidegrázás
		Nyálkahártya-gyulladás
		Asthenia
		Rossz közérzet
		Oedema
		Perifériás oedema
	Nem gyakori	Extravasatio az alkalmazás helyén
		Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók
		Arc oedema
Hyperthermia		
Ritka	Nyálkahártya-rendellenesség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Testtömegcsökkenés
	Nem gyakori	Csökkent ejakciós frakció
	Ritka	Májfunkciós laboratóriumi eltérések (beleértve az emelkedett vérbilirubinszintet, az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szintet és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szintet)
		Emelkedett vérkreatininszint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Irradiációs recall jelenség ^a

^a Lásd „Kiválasztott mellékhatások leírása”

^b A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatás

Kiválasztott mellékhatások leírása

Palmo-plantaris erythrodysaesthesia

Az emlő/ovarium klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE) volt. A jelentések szerint a PPE teljes előfordulási gyakorisága 41,3% volt a klinikai ovariumvizsgálatokban, és 51,1% volt a klinikai emlővizsgálatokban. Ezek a hatások legtöbbször enyhék voltak, súlyos (3. fokozatú) esetekről a betegek 16,3%-ánál és 19,6%-ánál számoltak be. Az életveszélyes (4. fokozatú) esetek bejelentett előfordulási gyakorisága < 1% volt. A PPE nem gyakran a kezelés végleges abbahagyását eredményezte (1,9% és 10,8%). PPE-ről a myeloma multiplexben szenvedő, Celdoxome pegylated liposomal plusz bortezomib kombinált terápiával kezelt betegek 16%-ánál számoltak be. A betegek 5%-ánál jelentettek 3. fokozatú PPE-t. Nem számoltak be 4. fokozatú PPE-ről. A PPE aránya jelentősen alacsonyabb volt az AIDS-KS populációban (1,3% minden fokozat, 0,4% 3. fokozatú PPE és nem volt 4. fokozatú PPE). Lásd 4.4 pont.

Opportunista fertőzések

Nemkívánatos légzőszervi hatások gyakran fordultak elő a liposzómás doxorubicin klinikai vizsgálataiban, és oportunist fertőzésekkel lehettek összefüggésben az AIDS-es populációban. Oportunista fertőzéseket észleltek a KS-es betegeknél a liposzómás doxorubicin alkalmazását követően, és gyakran figyelték meg a HIV-indukálta immundeficienciában szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban leggyakrabban észlelt oportunist fertőzés a candidiasis, a cytomegalovírus, a herpes simplex, a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia és a mycobacterium avium komplex volt.

Cardiotoxicitás

A 450 mg/m²-t meghaladó – cardialis kockázat jelenléte esetén ennél kisebb – kumulatív dózisban kapott doxorubicin-kezelés – beleértve bármely életszakaszban kapott kezelést – a pangásos szívelégtelenség előfordulási gyakoriságának növekedésével jár. Tíz, AIDS-KS miatt 460 mg/m² feletti kumulatív dózisu liposzomás doxorubicinnel kezelt beteg közül 9 esetben az endomyocardialis biopszia szövettani vizsgálata során nem észlelték antraciklin-okozta cardiomyopathia jeleit. A Celdoxome pegylated liposomal javasolt adagja AIDS-KS betegek számára 20 mg/m² 2-3 hetenként. A cardiotoxicitás veszélyével fenyegető kumulatív dózis (> 400 mg/m²) elérése AIDS-KS betegeknél Celdoxome pegylated liposomal-lal több mint 20 terápiás ciklust igényelne, mintegy 40-60 hét alatt.

Ezen felül 8, parenchymás daganatos betegnél is elvégezték az endomyocardialis biopsziát, akiknél a kumulatív antraciklin-dózis 509-1 680 mg/m² volt. A Billingham-féle cardiotoxicitási pontszám 0-1,5 volt. Ez a pontszám enyhe fokú cardiotoxicitást, vagy annak teljes hiányát jelenti.

A meghatározó jelentőségű, összehasonlító készítményként doxorubicint alkalmazó, III. fázisú klinikai vizsgálatban 509 randomizált beteg közül 58 (11,4%) (liposzomás doxorubicin 50 mg/m² 4 hetenkénti adagolása mellett 10, doxorubicin 60 mg/m² 3 hetenkénti adagolása mellett 48) esetben következett be a vizsgálati tervben meghatározott kritériumoknak megfelelő cardialis toxicitás a kezelés idején és/vagy az azt követő időszakban. Cardialis toxicitást akkor állapítottak meg, ha a kiindulási értékhez képest legalább 20 pontos csökkenés következett be a nyugalmi bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) normál tartományon belül maradása mellett, vagy legalább 10 pontos csökkenést tapasztaltak a LVEF kóros (a normál tartomány alsó szintje alá) csökkenésével együtt. A LVEF kritériumok alapján a cardialis toxicitás kritériumát elérő 10, liposzomás doxorubicinnel kezelt beteg közül egyiknél sem jelentkeztek a pangásos szívelégtelenség tünetei. Ezzel szemben a LVEF kritériumok alapján a cardialis toxicitás kritériumát elérő 48, doxorubicinnel kezelt beteg közül 10-nél a pangásos szívelégtelenség tünetei is megjelentek.

Parenchymás daganat – többek között emlő- és ováriumkarcinóma – miatt ciklusonként 50 mg/m² dózissal kezelt, legfeljebb 1 532 mg/m² kumulatív (a valaha kapott összes) dózist elérő betegek esetében alacsony volt a klinikai szempontból számottevő cardialis diszfunkció gyakorisága. Liposzomás doxorubicin 50 mg/m²/ciklus adagjával kezelt 418 olyan beteg közül, akiknél történt LVEF-meghatározás MUGA eljárással a kezelés elkezdése előtt és azt követően legalább egy alkalommal, 88 beteg kapott a konvencionális doxorubicin alkalmazása esetén cardiovascularis toxicitás fokozott kockázatával járó, > 400 mg/m² kumulatív antraciklin-dózist. A 88 beteg közül mindössze 13 betegnél (15%) észlelték legalább 1 alkalommal a LVEF klinikai szempontból szignifikáns változását, vagyis 45%-nál kisebb vagy a kezelés előtti értéknél 20 ponttal alacsonyabb LVEF-értéket. Ezenkívül mindössze egy beteg (kumulatív antraciklin-dózis 944 mg/m²) esetében kellett pangásos szívelégtelenség klinikai tüneteinek jelentkezése miatt abbahagyni a vizsgálati kezelést.

Irradiációs recall jelenség

Nem gyakran előfordult, hogy korábbi sugárkezelés hatására liposzomás doxorubicin adása után ismét jelentkezett a bőrreakció.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A doxorubicin-hidroklorid akut túladagolása esetén a toxikus hatások, mucositis, leukopenia és thrombocytopenia, súlyosabb formában jelentkeznek. Nagyfokú myelosuppressióban szenvedő beteg akut túladagolásának ellátásához tartozik a kórházi felvétel, antibiotikumok, thrombocyta- és granulocyta-transzfúzió adása, valamint a mucositis tüneti kezelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Cytotoxicus antibiotikumok és rokon vegyületek, antraciklinek és rokon vegyületek, ATC kód: L01DB01.

Hatásmechanizmus

A Celdoxome pegylated liposomal hatóanyaga a doxorubicin-hidroklorid, citotoxikus hatású antraciklin típusú antibiotikum, melyet a *Streptomyces peucetius* var. *caesius* termel. A doxorubicin daganatellenes hatásának pontos mechanizmusa nem ismert. Általában úgy gondolják, hogy a DNS-replikáció, valamint az RNS és fehérjeszintézis gátlása a felelős a citotoxikus hatások többségéért. Ez feltehetően annak a következménye, hogy az antraciklin a DNS kettős spiráljának egymás melletti bázispárjai közé ékelődve megakadályozza a nukleinsav-szálak replikációhoz szükséges szétválását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálatban a liposzómás doxorubicint doxorubicinnel hasonlították össze 509, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő beteg részvételével. A vizsgálati tervben megfogalmazott célkitűzés, mely szerint nem lesz különbség a liposzómás doxorubicin és a doxorubicin között, teljesült; a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) relatív házárda (*hazard ratio*, HR) 1,00 volt (HR 95%-os konfidenciaintervalluma: 0,82–1,22). A progressziómentes túlélés prognosztikai változókkal korrigált relatív házárda nem mutatott különbséget a kezelés szerinti, illetve a bevásztás szerinti (*intent-to-treat*, ITT) elemzéskor.

A cardialis toxicitásra vonatkozó elődleges elemzés azt mutatta, hogy a kumulatív antraciklin-dózis függvényében kialakuló cardialis esemény kockázata szignifikánsan alacsonyabb liposzómás doxorubicin esetében, mint doxorubicin mellett (HR = 3,16; $p < 0,001$). 450 mg/m²-nél nagyobb kumulatív dózis esetében nem volt cardialis esemény liposzómás doxorubicin-kezelés mellett.

Egy III. fázisú vizsgálattal a liposzómás doxorubicin és a topotekán hatékonyságát hasonlították össze 474, epithelsejtes ováriumkarinómában szenvedő, első vonalbeli platina-alapú terápiával sikertelenül kezelt betegnél. A liposzómás doxorubicinnel kezelt betegek teljes túlélése kedvezőbb volt, mint a topotekánnal kezelt betegeké, amit az 1,216 relatív házárda mutat (95%-os CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Az 1., 2. és 3. évben liposzómás doxorubicin esetében a túlélési arány 56,3%, 34,7% és 20,2% volt, míg ez a topotekánnál 54,0%, 23,6% és 13,2% volt.

Platina-szenzitív betegek alcsoportjánál a különbség nagyobb volt: relatív házárda 1,432 (95%-os CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Az 1., 2. és 3. évben liposzómás doxorubicin esetében a túlélési arány 74,1%, 51,2% és 28,4% volt, míg ez a topotekánnál 66,2%, 31,0% és 17,5% volt.

Platina-refrakter betegek alcsoportjánál a kezeléseket hasonlóak voltak: relatív házárda 1,069 (95%-os CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Az 1., 2. és 3. évben liposzómás doxorubicin esetében a túlélési arány 41,5%, 21,1% és 13,8% volt, míg ez a topotekánnál 43,2%, 17,2% és 9,5% volt.

A liposzómás doxorubicin és bortezumib kombinációs kezelést és a bortezumib-monoterápiát a biztonságosság és hatékonyság szempontjából összehasonlító, III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportos, nyílt, többcentrumos vizsgálatot végeztek 646, olyan myeloma multiplexes beteg részvételével, akik előzőleg legalább egy kezelést már kaptak, és betegségük nem progrediált az

antraciklin-alapú kezelés során. Az elsődleges végpontot jelentő progresszióig eltelt időben (time to progression, TTP) a bortezomib-monoterápiában részesülő betegekhez képest szignifikáns javulás mutatkozott a liposzómás doxorubicin és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegeknek, amint azt a 35%-os rizikócsökkenés (risk reduction; RR) mutatja (95%-os CI; 21-47%), $p < 0,0001$, 407 TTP eseményre alapozva. A TTP középértéke 6,9 hónap volt a bortezomib-monoterápiában részesülő betegeknek, összehasonlítva a liposzómás doxorubicin és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegek 8,9 hónapjával. A protokoll által előírt időközi analízis (249 TTP eseményre alapozva) hatásossági okok miatt a vizsgálat idő előtti lezárását eredményezte. Ez az időközi analízis 45%-os TTP rizikócsökkenést mutatott (95%-os CI; 29-57%), $p < 0,0001$. A TTP középértéke 6,5 hónap volt a bortezomib-monoterápiában részesülő betegeknek, összehasonlítva a liposzómás doxorubicin és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegek 9,3 hónapjával. Ezek a korai eredmények képezik a vizsgálati protokoll által meghatározott végső értékelést. A teljes túlélés (*overall survival*, OS) 8,6 éves medián időtartamú követés után végzett végső analízise azt mutatta, hogy a két kezelési kar között nincs szignifikáns különbség a teljes túlélésben. A medián teljes túlélés 30,8 hónap (95%-os CI; 25,2-36,5 hónap) volt a bortezomib-monoterápiával kezelt betegeknek, szemben a liposzómás doxorubicin plusz bortezomib kombinált kezelést kapó betegeknek észlelt 33,0 hónappal (95%-os CI; 28,9-37,1 hónap).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Celdoxome pegylated liposomal a doxorubicin-hidrokloridnak a vérkeringésben hosszú ideig perzisztáló, pegilált liposzómás formája. A pegilált liposzómák felszíne hidrophil polimer, metoxipoliethylénglikol (MPEG) szegmentumokat tartalmaz. A liposzóma felszínéről kinyúló, lineáris MPEG-csoportok védőbevonatot képeznek, mely gátolja a lipid kettős réteg és a vérplazma alkotó elemei közötti kölcsönhatások kialakulását. Ennek következtében a Celdoxome pegylated liposomal liposzómái hosszú időn keresztül megmaradnak a vérkeringésben. A pegilált liposzómák mérete eleendően kicsi (átlagos átmérőjük kb. 100 nm) ahhoz, hogy épségben kiléphessenek a daganatok ellátó kóros erek falán keresztül a tumorszövetbe (extravasatio). A pegilált liposzómáknak a vérerek falán történő penetrációját, ill. a tumorszövetbe való behatolását és felhalmozódását C-26 vastagbélrákos egereknél, ill. KS-szerű elváltozásokat mutató transzgenikus egereknél bizonyították. A pegilált liposzómák alacsony permeabilitású lipidmátrixa és belső, vizes fázisú pufferrendszere együttesen akadályozzák meg, hogy a doxorubicin-hidroklorid kilépjen a vérben keringő liposzómákból.

A liposzómás doxorubicin-hidroklorid farmakokinetikája a humán plazmában számottevően különbözik a konvencionális doxorubicin-hidrokloridról közölt irodalmi adatoktól. Kisebb dózisok (10-20 mg/m²) esetén a liposzómás doxorubicin-hidroklorid farmakokinetikája lineáris. A 10-60 mg/m²-es dózistartományban a liposzómás doxorubicin-hidroklorid farmakokinetikája nem lineáris. A konvencionális doxorubicin-hidroklorid jól eloszlik a szövetekben (eloszlási térfogata 700-1 100 l/m²), és gyorsan eliminálódik (clearance: 24-73 l/óra/m²). Ezzel szemben a liposzómás doxorubicin-hidroklorid farmakokinetikai profilja azt tükrözi, hogy az javarészt az intravasculáris folyadéktérben található és a doxorubicin clearance-ét a hordozó liposzómák határozzák meg. A doxorubicin csak azt követően szabadul ki a liposzómákból, ha azok az érpályából kilépve a szövetekbe jutottak.

Azonos dózisok esetén a liposzómás doxorubicin-hidroklorid plazmaszintje és AUC értéke – mely főként pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot jelent (a mért doxorubicin-vérszint 90-95%-a) – szignifikánsan magasabb a konvencionális doxorubicin-hidrokloridhoz képest.

A Celdoxome pegylated liposomal-t nem szabad más doxorubicin-hidrokloridot tartalmazó készítményekkel helyettesíteni.

Populációs farmakokinetikai adatok

A liposzómás doxorubicin farmakokinetikáját 120 betegnél értékelték 10 különböző klinikai vizsgálat eredményeit felhasználva, populációs farmakokinetikai módszerekkel. A liposzómás doxorubicin farmakokinetikája a 10-60 mg/m²-es dózistartományban kétkompartmentes, nem lineáris, nulladrendű

bevitellel és Michaelis–Menten-féle eliminációs kinetikájú modellel volt leírható. A liposzómás doxorubicin átlagos intrinsic clearance-e $0,030 \text{ l/óra/m}^2$ (tartomány: $0,008\text{-}0,152 \text{ l/óra/m}^2$), az átlagos centrális eloszlási térfogat $1,93 \text{ l/m}^2$ ($0,96\text{-}3,85 \text{ l/m}^2$) volt, ami közel egyezett a plazmatérfogattal. A látszólagos felezési idő $24\text{-}231$ óra, átlagosan $73,9$ óra volt.

Emlőkarcinómás betegek

A liposzómás doxorubicin 18 emlőkarcinómás betegnél meghatározott farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a különböző daganattípusok miatt kezelt, 120 fős betegcsoportban észleltekhöz. Az intrinsic clearance átlagosan $0,016 \text{ l/óra/m}^2$ (tartomány: $0,008\text{-}0,027 \text{ l/óra/m}^2$), a centrális eloszlási térfogat átlagértéke $1,46 \text{ l/m}^2$ (tartomány: $1,10\text{-}1,64 \text{ l/m}^2$) volt. Az átlagos látszólagos felezési idő $71,5$ óra (tartomány: $45,2\text{-}98,5$ óra) volt.

Ováriaucarcinómás betegek

A liposzómás doxorubicin 11 ováriaucarcinómás betegnél meghatározott farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a különböző daganattípusok miatt kezelt, 120 fős betegcsoportban észleltekhöz. Az intrinsic clearance átlagosan $0,021 \text{ l/óra/m}^2$ (tartomány: $0,009\text{-}0,041 \text{ l/óra/m}^2$), a centrális eloszlási térfogat átlagértéke $1,95 \text{ l/m}^2$ (tartomány: $1,67\text{-}2,40 \text{ l/m}^2$) volt. Az átlagos látszólagos felezési idő $75,0$ óra (tartomány: $36,1\text{-}125$ óra) volt.

AIDS-hez társuló KS betegek

A liposzómás doxorubicin farmakokinetikai jellemzőit 23, KS miatt egyszeri alkalommal, 30 perces infúzióban adott 20 mg/m^2 dózissal kezelt betegnél vizsgálták. A liposzómás doxorubicinnak a 20 mg/m^2 dózist követő farmakokinetikai jellemzőit (melyek elsősorban a pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridra, ill. csekély mennyiségű szabad doxorubicin-hidrokloridra vonatkoznak) a 6. táblázat ismerteti.

6. táblázat Farmakokinetikai jellemzők liposzómás doxorubicinnel kezelt AIDS-KS betegeknél

Paraméter	Átlag \pm Standard hiba
	20 mg/m^2 (n = 23)
Maximális plazmakoncentráció* ($\mu\text{g/ml}$)	$8,34 \pm 0,49$
Plazma-clearance (l/óra/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Eloszlási térfogat (l/m^2)	$2,72 \pm 0,120$
AUC ($\mu\text{g/ml} \times \text{óra}$)	$590,00 \pm 58,7$
λ_1 felezési idő (óra)	$5,2 \pm 1,4$
λ_2 felezési idő (óra)	$55,0 \pm 4,8$

*A 30 perces infúzió beadásának végén mérve.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózisok hatásait értékelő állatkísérletek eredményei alapján a liposzómás doxorubicin toxicitási profilja a hosszú időtartamú, infúzióban adott, konvencionális doxorubicin-hidrokloriddal kezelt betegeknél észleltekhöz hasonló. A liposzómás doxorubicin esetében a pegilált liposzómákba zárt doxorubicin-hidroklorid ezen hatásai különböző intenzitásúak lesznek az alábbiak szerint.

Cardiotoxicitás

Nyulakkal végzett kísérletek során a liposzómás doxorubicin cardiotoxicitása enyhébb volt a konvencionális doxorubicin-hidroklorid készítményekénél.

Bőrtoxicitás

Patkányoknál és kutyáknál a liposzómás doxorubicin klinikailag releváns dózisainak ismételt adása

után súlyos bőrgyulladást és fekélyképződést észleltek. A kutyákkal végzett vizsgálatok során a dózis csökkentése vagy az adagolások között eltelt idő növelése mérsékelte az elváltozások gyakoriságát és súlyosságát. Hosszan tartó, intravénás infúziós kezelést követően betegeknél is megfigyeltek hasonló elváltozásokat, melyeket palmo-plantaris erythroaesthesiae írtak le (lásd 4.8 pont).

Anaphylactoid reakció

Az ismételt adagok toxikológiai hatásait kutyáknál értékelő vizsgálatok során akut, hypotensióval, a nyálkahártyák halványságával, nyálzással, hányással, átmeneti hiperaktivitást követő hipoaktivitással, majd letargiával járó reakciót figyeltek meg pegilált liposzómák (placebo) adása után. Liposzómás doxorubicinnel vagy konvencionális doxorubicinnel kezelt állatoknál hasonló, ám enyhébb reakció jelentkezett.

Az infúzió beadása előtt adott antihisztaminokkal mérsékelhető volt a vérnyomásesés. Mindazonáltal, a hypotensio egyetlen esetben sem bizonyult életveszélyesnek, és a kutyák a kezelés abbahagyása után rövid időn belül felépültek.

Lokális toxicitás

A subcutan tolerálhatóság vizsgálata során kiderült, hogy a liposzómás doxorubicin esetleges extravasációja a konvencionális doxorubicin-hidroklorid által előidézettnél enyhébb lokális irritációt és szövetkárosodást okoz.

Mutagenitás és rákkeltő hatás

Bár a liposzómás doxorubicinnel nem végeztek vizsgálatokat, a Celdoxome pegylated liposomal hatóanyaga, a doxorubicin-hidroklorid mutagén és karcinogén hatású. A pegilált placebo liposzómáknak nincs mutagén vagy genotoxikus hatása.

Reprodukciós toxicitás

A liposzómás doxorubicin egyszeri, 36 mg/ttkg-os adagjaival kezelt egereknél enyhe-közepesen súlyos petefészek- és hereatrófiát figyeltek meg. Patkányoknál $\geq 0,25$ mg/ttkg napi dózisok ismételt adása után a here szervsúlyának csökkenése és oligospermia jelentkezett, kutyáknál 1 mg/ttkg napi dózisok ismételt adása után a tubuli seminiferi diffúz degenerációját és a spermatogenezis jelentős mértékű csökkenését észlelték (lásd 4.6 pont).

Nefrotoxicitás

Egy vizsgálat során a liposzómás doxorubicin egyszeri, a terápiás dózis kétszeresét meghaladó intravénás adagja majmokban nefrotoxikusnak bizonyult. A vesetoxicitást patkányoknál és nyulaknál a doxorubicin-hidroklorid egyszeri, kisebb adagjai esetén is észlelték. Mivel a liposzómás doxorubicin forgalomba hozatalát követő gyógyszerbiztonsági adatbázisának kiértékelése nem mutatott a liposzómás doxorubicinnel kapcsolatban jelentős nefrotoxicitást, lehet, hogy a majmokban észlelt ilyen jellegű elváltozásoknak nincs jelentősége a betegek kockázatának felmérésében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

N-(karbonil-metoxi-polietilén-glikol 2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfo-etanolamin nátriumsó ([methoxypolyethylene glycol 2000]-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 phosphoethanolamine sodium salt, MPEG-DSPE)

hidrogénezett (szója) foszfatidilkolin (hydrogenated soy phosphatidylcholine, HSPC)

(3 β)-koleszt-5-én-3-ol

ammónium-szulfát

szacharóz
hisztidin
injekcióhoz való víz
sósav (pH-beállításra)
nátrium-hidroxid (pH-beállításra)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

18 hónap.

Hígítás után

A hígított gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 2 °C–8 °C hőmérsékleten 24 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb mint 24 óra 2 °C–8 °C hőmérsékleten.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml (20 mg) vagy 25 ml (50 mg) térfogatú diszperziót tartalmazó, I-es típusú injekciós üveg, mely brómbutil gumidugóval és rolnizott alumíniumkupakkal és lepattintható PP védőlappal van lezárva.

Kiszerelés

1 db injekciós üveg
10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nem szabad felhasználni a készítményt, ha az oldatban csapadékképződés észlelhető vagy lebegő részecskék láthatók.

A Celdoxome pegylated liposomal diszperziót körültekintően kell kezelni. Kesztyű használata kötelező. A bőrre vagy nyálkahártyára került Celdoxome pegylated liposomal-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. A Celdoxome pegylated liposomal-t a citosztatikumokra érvényes szabályoknak, ill. a hatályos előírásoknak megfelelően kell kezelni és megsemmisíteni.

Ki kell számítani a Celdoxome pegylated liposomal beadandó dózisát (a javasolt adag és a beteg testfelszíne alapján). Fel kell szívni a szükséges térfogatú Celdoxome pegylated liposomal-t steril

fecskendőbe. A Celdoxome pegyated liposomal nem tartalmaz konzerváló vagy bakteriosztatikus szereket, ezért szigorúan be kell tartani az aszeptikus készítés szabályait. A szükséges dózis Celdoxome pegyated liposomal-t beadás előtt 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióval kell hígítani. A 90 mg-nál kisebb Celdoxome pegyated liposomal dózisokat 250 ml-rel, a 90 mg-os vagy annál nagyobb Celdoxome pegyated liposomal adagokat 500 ml-rel kell hígítani. Az infúziót 60-90 perc alatt lehet beadni a 4.2 pontban leírtak szerint.

A Celdoxome pegyated liposomal kicsapódását okozhatja, ha a hígítás nem 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióval történik, illetve ha bármilyen bakteriosztatikus szerrel, pl. benzil-alkohollal érintkezik.

Ajánlott a Celdoxome pegyated liposomal infúziót egy korábban bekötött intravénás 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz-infúzió szerelékébe csatlakoztatni. Az infúzió perifériás vénán keresztül adható be. Az infúziós szerelékbe nem szabad szűrőt iktatni.

A részben felhasznált injekciós üvegeket meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15 szeptember 2022

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/en>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz
doxorubicin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum diszperziós infúzióhoz 2 mg pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

N-(karbonil-metoxi-polietylénglikol 2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfo-etanolamin nátriumsót, hidrogénezett (szója) foszfatidilkolint, (3 β)-koleszt-5-én-3-olt, ammónium-szulfátot, szacharózt, hisztidint, injekcióhoz való vizet, sósavat és nátrium-hidroxidot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós infúzióhoz

20 mg/10 ml
1 db injekciós üveg
10 db injekciós üveg

50 mg/25 ml
1 db injekciós üveg
10 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra, hígítás után.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Citotoxikus

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (25 ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml steril koncentrátum
doxorubicin-hidroklorid

iv., hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/25 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (10 ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml steril koncentrátum
doxorubicin-hidroklorid

iv., hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg /10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz doxorubicin-hidroklorid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Celdoxome pegylated liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Celdoxome pegylated liposomal alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Celdoxome pegylated liposomal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Celdoxome pegylated liposomal-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Celdoxome pegylated liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Celdoxome pegylated liposomal egy daganatellenes készítmény.

A Celdoxome pegylated liposomal olyan emlődaganatos betegek kezelésére alkalmazható, akik a szívbetegségek kialakulása szempontjából veszélyeztetettek. A Celdoxome pegylated liposomal a petefészek-daganat kezelésére is alkalmazható. Ezt a gyógyszert a daganatos sejtek elpusztítására, a daganat kisebbitésére, növekedésének késleltetésére és a betegek túlélésének meghosszabbítására alkalmazzák.

A Celdoxome pegylated liposomal egy másik gyógyszerrel, a bortezomibbal kombinációban adható a mielóma multiplex (a vér daganatos megbetegedésének egy típusa) kezelésére olyan betegeknek, akik korábban már legalább egy kezelést kaptak.

A Celdoxome pegylated liposomal kedvezően hat a Kaposi-szarkómában is, csökken a bőrelváltozás elődomborodása, festenyzettsége, sőt akár kisebbedhet is az elváltozás. A Kaposi-szarkóma egyéb tünetei – mint például a daganatot övező duzzanat – is enyhülhetnek, vagy akár meg is szűnhetnek.

A Celdoxome pegylated liposomal olyan hatóanyagot tartalmaz, amely oly módon képes kölcsönhatásba lépni a sejtekkel, hogy csak a daganatos sejteket pusztítja el. A Celdoxome pegylated liposomal apró gömböcskébe, pegilált liposzómákba zárva tartalmazza a doxorubicin-hidrokloridot, amelyek elősegítik, hogy a hatóanyag a vérkeringésből csak a rosszindulatú daganatba és ne az ép szövetekbe jusson.

2. Tudnivalók a Celdoxome pegylated liposomal alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Celdoxome pegylated liposomal-t:

- ha allergiás a doxorubicin-hidrokloridra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, illetve földimogyoróra vagy szójára.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Celdoxome pegylated liposomal alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, az alábbiakról:

- ha Önt szívbetegség vagy májbetegség miatt kezelik;
- ha Ön cukorbeteg, mert a Celdoxome pegylated liposomal cukrot tartalmaz, ami az Ön cukorbetegsége elleni kezelés módosítását tenné szükségessé;
- ha Önnek Kaposi-szarkómája van és korábbi kezelése során eltávolították a lépét;
- ha fekélyeket, elszíneződést vagy bármilyen kellemetlenséget észlel a szájüregében.

Pegilált liposzómás doxorubicint kapó betegeknél intersticiális tüdőbetegséget figyeltek meg, köztük halálos eseteket is. Az intersticiális tüdőbetegség tünetei közé tartozik a nem fizikai aktivitással összefüggő köhögés és légszomj, melyet esetenként láz is kísér. Az intersticiális tüdőbetegségekre utaló tünetek jelentkezése esetén haladéktalanul forduljon orvoshoz!

Gyermekek és serdülők

A Celdoxome pegylated liposomal nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél, mivel nem ismert, milyen hatással lesz rájuk a gyógyszer.

Egyéb gyógyszerek és a Celdoxome pegylated liposomal

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről;
- ha Ön egyéb daganat elleni gyógyszereket is szed vagy szedett, mivel a fehérvérsejtek számát csökkentő szereket különösen körültekintően kell alkalmazni, ugyanis tovább csökkenthetik a fehérvérsejtek számát. Ha nem emlékszik pontosan, hogy milyen gyógyszerekkel kezelték vagy milyen egyéb betegsége volt, forduljon kezelőorvosához.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mivel a Celdoxome pegylated liposomal hatóanyaga, a doxorubicin-hidroklorid veleszületett rendellenességeket okozhat, ezért feltétlenül figyelmeztesse kezelőorvosát, ha azt gyanítja, hogy Ön terhes. Védekezni kell a teherbe esés ellen, mialatt Önt vagy partnerét Celdoxome pegylated liposomal-lal kezelik, illetve a Celdoxome pegylated liposomal-kezelés befejezése után még 6 hónapig.

Mivel a doxorubicin-hidroklorid ártalmas lehet a szoptatott csecsemő számára, a szoptató anyáknak a Celdoxome pegylated liposomal-kezelés elkezdése előtt abba kell hagyniuk a szoptatást. A HIV-fertőzés átadásának elkerülése érdekében az egészségügyi szakemberek ajánlása szerint a HIV-fertőzött anyák semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőiket.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és gépeket se kezeljen, ha a Celdoxome pegylated liposomal-kezeléstől fáradtnak vagy álmosnak érzi magát.

A Celdoxome pegylated liposomal sójaolajat és nátriumot tartalmaz

A Celdoxome pegylated liposomal sójaolajat tartalmaz. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha földimogyoró-allergiája vagy sójaallergiája van. Lásd a „Ne alkalmazza a Celdoxome pegylated liposomal-t:” részt.

A Celdoxome pegylated liposomal kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Celdoxome pegylated liposomal-t?

A Celdoxome pegylated liposomal különleges készítmény, amit nem szabad más doxorubicin-hidroklorid-tartalmú gyógyszerekkel helyettesíteni.

Mennyi Celdoxome pegylated liposomal-t adnak be?

Ha Önt emlődaganat vagy petefészek-daganat miatt kezelik, a Celdoxome pegylated liposomal adagja 50 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki). Ezt az adagot négyhetenként ismétlik mindaddig, amíg betegsége nem rosszabbodik és Ön képes tolerálni a kezelést.

Ha Önt mielóma multiplex miatt kezelik, és korábban már legalább egy kezelést kapott, a Celdoxome pegylated liposomal adagja 30 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki), 1 órás intravénás infúzióban, a 3 hetes bortezomib adagolási séma 4. napján, közvetlenül a bortezomib-infúzió után. Az adagolást addig folytatják, ameddig Ön megfelelően reagál, és tolerálja a kezelést.

Ha Önt Kaposi-szarkóma miatt kezelik, a Celdoxome pegylated liposomal adagja 20 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki). A kezelést 2-3 hetenként ismétlik, 2-3 hónapon keresztül, majd az elért javulás fenntartásához szükséges gyakorisággal adagolják tovább.

Hogyan adják be a Celdoxome pegylated liposomal-t?

A Celdoxome pegylated liposomal-t kezelőorvosa fogja beadni Önnek egy vénába adott cseppinfúzióban. Az adagtól és a javallattól függően ez 30 perctől több mint egy óráig (90 percig) tarthat.

Ha az előírtnál több Celdoxome pegylated liposomal-t alkalmazott

Heveny túladagolás esetén súlyosbodnak a gyógyszer mellékhatásai, például a szájnyalkahártya kifeléyesedése vagy a vér fehérvérsejtszámának és vérlemezkeshámjának csökkenése. Ezek kezeléséhez tartozik az antibiotikumok, vérlemezke-transzfúzió, fehérvérsejtek termelését serkentő gyógyszerek (kolóniastimuláló faktorok) alkalmazása, valamint a szájnyalkahártya-fekélyek tüneti kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az infúzió beadása közben

A Celdoxome pegylated liposomal infúzió beadása közben a következő reakciók fordulhatnak elő:

- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, a nehezített nyelés vagy nehézlégzés, a viszkető bőrkkiütés (csalánkiütés).
- gyulladt és beszűkült légutak a tüdőkből, ami köhögést, sípoló légzést és légszomjat okoz (asztma),
- kipirulás, verejtékezés, hidegrázás vagy láz,
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés,
- hátfájás,
- magas vagy alacsony vérnyomás,
- gyors szívverés,
- görcsrohamok.

Előfordulhat az injekciós folyadék a vénából a bőr alatti szövetekbe történő kiszivárgása. Ha a Celdoxome pegylated liposomal infúzió alkalmazása közben csípő érzést vagy fájdalmat érez, azonnal figyelmeztesse erre kezelőorvosát.

Súlyos mellékhatások

Azonnal kezelőorvosához kell fordulnia, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- belázadosodik, fáradtnak érzi magát, vagy ha véraláfutás vagy vérzés okozta tüneteket észlel (nagyon gyakori),
- főként a kezek vagy a lábak kivörösödése, duzzanata, hámlása vagy érzékenysége („kéz-láb szindróma”). Ezeket a hatásokat nagyon gyakran észlelték, és ezek néha súlyosak. Súlyos esetekben ezek a hatások befolyásolhatnak néhány mindennapi tevékenységet, és 4 hétig vagy hosszabb ideig is eltarthatnak, mielőtt teljesen megszűnnek. Az orvos kérheti, hogy halassa el a következő kezelés kezdetét, és/vagy csökkentse annak adagját (lásd alább: A kéz-láb szindróma megelőzésének és kezelésének lehetőségei).
- szájüregi fekélyek, súlyos hasmenés, hányás vagy hányinger (nagyon gyakori),
- fertőzések (gyakori), beleértve a tüdő fertőzését is (tüdőgyulladás), vagy olyan fertőzések, melyek befolyásolhatják a látását,
- légszomj (gyakori),
- erős hasi fájdalom (gyakori),
- kifejezett gyengeség (gyakori),
- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, a nehezített nyelés vagy nehézlégzés, a viszkető bőrkiütés (csalánkiütés) (nem gyakori),
- szívleállás (a szív megszűnik dobogni), szívelégtelenség, amelyben a szív nem pumpál elegendő vért a tüdők és a szervezet többi része felé, amittől légszomja lesz, és ami a lábak megdagadásához vezethet (nem gyakori),
- a tüdőbe sodródó vérrög, ami mellkasi fájdalmat okoz, és amittől légszomja lesz (nem gyakori).
- lábának lágyrészei duzzadtá, meleggé vagy érzékennyé válnak, néha fájdalommal együtt, ami álláskor, illetve járáskor rosszabbodhat (ritka),
- súlyos vagy életveszélyes, a bőr felhólyagosodásával és hámlásával járó bőrkiütés, különösen a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (Stevens–Johnson-szindróma), vagy a test legnagyobb részén (toxikus epidermális nekrolízis) (ritka).

További mellékhatások

Az egyes adagok alkalmazása közötti időszakokban a következők fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése, ami növelheti a fertőzések esélyét. Ritka esetekben az alacsony fehérvérsejtszám súlyos fertőzéshez vezethet. Vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése) fáradtságot okozhat, és a vérlemezkészám csökkenése a vérben növelheti a vérzés kockázatát. A vörösvérsejtek számában bekövetkező lehetséges változások miatt rendszeresen vérvizsgálaton kell részt vennie.
- csökkent étvágy,
- székrekedés,
- bőrkiütések, beleértve a bőr kivörösödését, az allergiás bőrkiütést, a bőrön lévő vörös vagy kiemelkedő kiütéseket is,
- hajhullás,
- fájdalom, beleértve az izmok, a légzőizmok, az ízületek, a karok és a lábak fájdalmát is
- nagyfokú fáradtság.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzések, beleértve a testszerte jelentkező súlyos fertőzéseket (vérmérgezés), tüdőfertőzések, Herpes zoster vírus okozta fertőzések (övsömör), egy baktériumok okozta fertőzés (Mycobacterium avium komplex fertőzés), húgyúti fertőzés, gombás fertőzések (beleértve a hüvelyi kandidiózist és a szájpenészt is), a szórtüszők fertőzése, fertőzött vagy irritált torok, orrüregi, arcüregi vagy garatfertőzés (nátha),
- a fehérvérsejtek egy típusának (neutrofilek) csökkent száma, lázzal együtt,
- komoly fogyás és izomtömegvesztés, kevés víz a szervezetben (kiszáradás), a kálium, nátrium

- vagy kalcium alacsony szintje a vérben,
- zavartság, szorongás, depresszió, alvászavar,
- idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást, fájdalmat vagy a fájdalomérzés elvesztését okozhatja, szokatlan érzés a bőrön (mint például a bizsergés vagy a hangyamászás érzése), csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrön,
- az ízérzés megváltozása, fejfájás, kifejezett álomosság érzése, alacsony energiaszinttel, szédülés,
- gyulladt szemek (kötőhártyagyulladás),
- gyors szívverés
- magas vagy alacsony vérnyomás, kipirulás,
- légszomj, amit fizikai aktivitás idézhet elő, orrvérzés, köhögés,
- a gyomornyálkahártya vagy a nyelőcső-nyálkahártya gyulladása, fekélyek a szájüregben, emésztési zavarok, nehezített nyelés, szájfájdalom, szájszárazság,
- bőrproblémák, beleértve a pikkelyes vagy száraz bőrt, a bőr kivörösödését, a hólyagképződést vagy kifehélyesedést a bőrön, a viszketést, a sötét színű bőrfoltokat,
- fokozott verejtékezés,
- izomgörcsök vagy izomfájdalom,
- fájdalom, beleértve az izomfájdalmat, a csontfájdalmat és a hátfájdalmat is,
- vizeletürítés közben jelentkező fájdalom,
- allergiás reakció a gyógyszer infúziójára, influenzaszerű betegség, hidegrázás, a szervezetben lévő üregeket és csöveket, mint például az orrüreget, szájüregét, légsövet borító hártya gyulladása, gyengeségérzés, általános rossz közérzet, a szervezetben kialakuló folyadékfelhalmozódás okozta vizenyő, a kezek, bokák vagy lábak feldagadása,
- fogyás.

A Celdoxome pegylated liposomal-t önmagában alkalmazva e mellékhatások előfordulásának valószínűsége kisebb, némelyik egyáltalán nem jelentkezett.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- herpes simplex vírus okozta fertőzés (ajakherpesz vagy a nemi szervek herpesze), gombás fertőzés,
- az összes véresejt típus alacsony száma, a vérlemezkék számának megnövekedett száma (a véralvadást elősegítő sejtek),
- allergiás reakció,
- magas káliumszint a vérben, alacsony magnéziumszint a vérben,
- a szervezet egynél több területét érintő idegkárosodás,
- görcsrohamok, ájulás,
- kellemetlen vagy fájdalmas érzés, különösen érintésre, álomosság érzése,
- homályos látás, könnyezés,
- gyors vagy szabálytalan szívverés érzése (szívdobogásérzés), szívizombetegség, szívkárosodás, szövetkárosodás (szövetelhalás) az injekció beadása helyén, vénagyulladás, ami duzzanatot és fájdalmat okoz, felüléskor vagy felálláskor jelentkező szédülés,
- kellemetlen érzés a mellkasban,
- bélgáz távozása, gyulladt fogíny (gingivitisz),
- bőrproblémák vagy bőrkiütések, beleértve a pikkelyes vagy hámló bőrt, az allergiás bőrkiütést, a fekélyt vagy csalánkiütést a bőrön, az elszíneződött bőrt, a bőr természetes színének (pigment) a megváltozását, kicsi vörös vagy bíbor színű foltok, amit bőr alatti bevérzés okoz, körömbetegségek, pattanás (akne),
- izomgyengeség,
- emlőfájdalom,
- irritáció vagy fájdalom az injekció beadása helyén,
- az arc megduzzadása, magas testhőmérséklet,
- a tünetek (például a gyulladás, vörösség vagy fájdalom) visszatérése a szervezet egy olyan részén, amit korábban sugárkezelés ért, vagy korábban egy vénába adott kemoterápiás injekció károsított.

Ritka mellékhatások (1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzés, ami a gyenge immunrendszerű embereknél jelentkezik,
- a csontvelőben képződő vörsejtek alacsony száma,
- gyulladt ideghártya, ami a látás megváltozását vagy vaktságot okozhat,
- szívritmuszavar, a szív kóros EKG-görbéje (elektrokardiogram), esetleg lassú szívveréssel, szívbetegség, ami befolyásolja a szívverést és a szívritmust, a bőr és a nyálkahártya kékes elszíneződése, amit a vér alacsony oxigénszintje okoz,
- az erek kitágulása,
- szorító érzés a torokban,
- fekélyes és feldagadt nyelv, az ajak kifekélyesedése,
- bőrkiütés, folyadékkal telt hólyagokkal,
- hüvelyi fertőzés, a herezacskó vörössége,
- a szervezetben lévő üregeket és csöveket, mint például az orrüreg, szájüreget, légcsövet borító hártya betegségei,
- a májműködést jelző, kóros vérvizsgálati eredmények, magas kreatininszint a vérben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a vér daganatos megbetegedése, ami gyorsan alakul ki, és a vörsejteket érinti (akut mieloid leukémia), csontvelőbetegség, ami a vörsejteket érinti (mielodiszplázias szindróma), a szájüreg vagy az ajak rosszindulatú daganata.
- esetlegesen lázzal kísért köhögés és légszomj, melyet nem fizikai aktivitás idéz elő (intersticiális tüdőbetegség).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

A kéz-láb szindróma megelőzésének és kezelésének módszerei közé tartozik:

- amikor csak lehet, áztassa kezét és/vagy lábait hideg vizes lavórban (például tévézés, olvasás vagy rádióhallgatás közben);
- kezét és lábait tartsa fedetlenül (ne húzzon kesztyűt, zoknit stb.);
- tartózkodjon hideg helyeken;
- meleg időben vegyen hideg fürdőt;
- kerülje az intenzív testmozgást, amely a lábfejek sérülését okozhatja (például kocogás);
- kerülje a bőr nagyon meleg víznek való kitétségét (például jakuzzi, szauna);
- kerülje a szoros lábbelik vagy magassarkú cipők viseletét.

Piridoxin (B₆-vitamin):

- a B₆-vitamin vény nélkül kapható;
- vegyen be naponta 50–150 mg-ot a bőrvörösség vagy bizsergés első jeleinek megjelenésétől kezdve.

5. Hogyan kell a Celdoxome pegylated liposomal-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Bontatlan injekciós üveg

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C). Nem fagyasztható!

A hígítás után

A hígított gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 2 °C–8 °C hőmérsékleten 24 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb mint 24 óra 2 °C–8 °C hőmérsékleten. A részben felhasznált injekciós üvegeket meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha csapadékképződés észlelhető, vagy lebegő részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Celdoxome pegylated liposomal?

- A készítmény hatóanyaga a doxorubicin-hidroklorid. A Celdoxome pegylated liposomal 2 mg doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz pegilált liposómás formában milliliterenként.
- Egyéb összetevők: N-(karbonil-metoxi-polietilén-glikol 2000)-1,2-diszteraoil-sn-glicero-3-foszfó-etanolamin nátriumsó (MPEG-DSPE), hidrogénezett (szója) foszfatidilkolin (HSPC), (3β)-koleszt-5-én-3-ol, ammónium-szulfát, szacharóz, hisztidin, injekcióhoz való víz, sósav (pH-beállításra) és nátrium-hidroxid (pH-beállításra). Lásd 2. rész „A Celdoxome pegylated liposomal szójaolajat és nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Celdoxome pegylated liposomal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A koncentrátum diszperziós infúzióhoz steril, áttetsző és vörös színű, és a pH-ja 6,5. A Celdoxome pegylated liposomal-t 10 ml-es (20 mg) vagy 25 ml-es (50 mg) injekciós üvegekben forgalmazzák.

Minden csomag 1 db vagy 10 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak (lásd 3. pont):

A Celdoxome pegylated liposomal-t körültekintően kell kezelni. Kesztyű használata kötelező. A bőrre vagy nyálkahártyára került Celdoxome pegylated liposomal-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. A Celdoxome pegylated liposomal-t a citosztatikumokra érvényes szabályoknak megfelelően kell kezelni és megsemmisíteni.

Számítsa ki a Celdoxome pegylated liposomal beadandó dózisát (a javasolt adag és a beteg testfelszíne alapján). Szívja fel a szükséges térfogatú Celdoxome pegylated liposomal-t steril fecskendőbe. A Celdoxome pegylated liposomal nem tartalmaz konzerváló vagy bakteriosztatikus szert, ezért szigorúan be kell tartani az aseptikus készítés szabályait. A szükséges dózis Celdoxome pegylated liposomal-t beadás előtt 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióval kell hígítani. A 90 mg-nál kisebb Celdoxome pegylated liposomal dózisokat 250 ml-rel, a 90 mg-os vagy annál nagyobb Celdoxome pegylated liposomal adagokat 500 ml-rel kell hígítani.

Az infúziós reakciók kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében a kezdő adag legfeljebb 1 mg/perc sebességgel adható be. Ha ez nem vált ki reakciót, a további Celdoxome pegylated liposomal infúziók 60 perc alatt adhatók be.

Az emlődaganatos klinikai vizsgálat során, ha a betegknél infúziós reakció lépett fel, a következő adagolásmódosítást engedélyezték: a teljes adag 5%-át lassan, az első 15 perc alatt kellett beadni. Ha a beteg reakció nélkül tolerálta, akkor az infúzió sebességét a következő 15 percen kétszeresére növelték. Ha a beteg tolerálta, a fennmaradó infúziót a következő 1 óra alatt adták be, így az infúzió beadásának teljes ideje 90 perc volt.

Amennyiben a beteg infúziós reakció korai tüneteit vagy jeleit észleli, azonnal fel kell függeszteni az infúzió adását, a beteget megfelelő premedikációban (antihisztamin és/vagy rövid hatású kortikoszteroid) kell részesíteni, majd az infúziót kisebb sebességgel kell újraindítani.

A Celdoxome pegylated liposomal kicsapódását okozhatja, ha a hígítás nem 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz oldatos infúzióval történik, illetve ha bármilyen bakteriosztatikus szerrel, pl. benzil-alkohollal érintkezik.

Ajánlott a Celdoxome pegylated liposomal infúziót egy korábban bekötött intravénás 5%-os (50 mg/ml-es) glükóz-infúzió szerelékébe csatlakoztatni. Az infúzió perifériás vénába beadható. Az infúziós szerelékbe nem szabad szűrőt iktatni.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a doxorubicinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Az interstitialis tüdőbetegségekre vonatkozó elérhető adatok – szakirodalom és spontán jelentések, köztük néhány szoros időbeli kapcsolatot mutató eset – áttekintése után a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pegilált liposzómás doxorubicin és az interstitialis tüdőbetegség közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pegilált liposzómás doxorubicint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A doxorubicinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a doxorubicint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.