

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml innrennsliþykkni, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennsliþykkni, ördreifunni inniheldur 2 mg af doxórúbicín hýdróklóríði í pegýleraðri lípósóm samsetningu.

Celdoxome pegylated liposomal innrennsliþykkni, ördreifa, lyf sem inniheldur lípósóma, er doxórúbicín hýdróklóríð bundið í lípósómum með yfirborðsbundnu metoxýpólýetýlen glýkóli (MPEG). Þetta ferli er þekkt sem pegýling og verndar lípósómin fyrir einkjarna átfrumum og lengir tímann sem þau eru í blóðrás.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af innrennsliþykkni, ördreifunni inniheldur 9,6 mg af fullhertu (hýdrógeneruðu) soja fosfatidýlkólíni (úr sojabáunum) (sjá kafla 4.3).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, ördreifa (sæft þykkni)

Hálf gagnsæ rauð ördreifa með pH 6,5.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Celdoxome pegylated liposomal er notað hjá fullorðnum:

- til einlyfjameðferðar fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem eru í aukinni áhættu með tilliti til hjarta.
- til meðferðar á langt gengnu krabbameini í eggjastokkum kvenna, sem fengu ekki bata af fyrstu meðferð með platinulyfjum.
- í samsettri meðferð með bortezomibi við versnandi mergæxli (multiple myeloma) hjá sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og hafa þegar gengist undir beinmergsígræðslu, eða ef hún hentar ekki.
- til meðferðar á alnæmistengdu Kaposi-sarkmeini (KS) hjá sjúklingum með lítinn fjölda CD4-frumna (< 200 CD4 eítilfrumur/mm³) og útbreiddan sjúkdóm í líffærum, húð og slímhúð.

Celdoxome pegylated liposomal má nota sem fyrsta valkost altæktrar krabbameinslyfjameðferðar eða sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein þegar sjúkdómur hefur versnað með fyrri samsettri altæktri krabbameinslyfjameðferð með minnst tveimur af eftirtöldum lyfjum: vincaalkalóíði, bleomycini og venjulegu doxórúbicíni (eða öðru antracyklíni) eða hjá sjúklingum sem þola ekki þannig meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur í krabbameinsslækningum, sem er sérhæfður í gjöf frumuskemmandi lyfja, ætti að hafa yfirumsjón með gjöf Celdoxome pegylated liposomal.

Þar sem Celdoxome pegylated liposomal er lyf sem er með sérstaka lyfjahvarfafræðilega eiginleika má

ekki skipta því út fyrir önnur doxórubicín hýdróklóríð lyfjaform.

Skammtar

Brjóstakrabbamein/krabbamein í eggjastokkum

Celdoxome pegylated liposomal á að gefa í bláæð í skammtinum 50 mg/m² á 4 vikna fresti, eins lengi og sjúkdómnum er haldið niðri og sjúklingurinn þolir meðferðina.

Mergæxli

Celdoxome pegylated liposomal á að gefa sem 30 mg/m² á 4. degi í 3 vikna meðferð með bortezomibi sem 1 klst. innrennsli strax á eftir bortezomib innrennsli. Bortezomib meðferð samanstendur af 1,3 mg/m², sem gefin eru á degi 1, 4, 8 og 11 á þriggja vikna fresti. Skammtinn á að endurtaka meðan svörun sjúklings og þol við meðferðinni er fullnægjandi. Skömmtun beggja lyfjanna á degi 4 má seinka í allt að 48 klst. ef það er talið klínískt nauðsynlegt. A.m.k. 72 klst. þurfa að vera á milli skammta bortezomibs.

Alnæmistengt Kaposi-sarkmei

Celdoxome pegylated liposomal á að gefa í bláæð í skammtinum 20 mg/m² á tveggja til þriggja vikna fresti. Forðast skal bil milli lyfjagjafa sem er minna en 10 dagar þar sem ekki er hægt að útiloka uppsöfnun lyfsins og aukningu á eitúrhífum. Meðhöndla ætti sjúklinga í tvo til þrjá mánuði til að meta meðferðarsvörun. Halda skal meðferð áfram eins lengi og þurfa þykir til að viðhalda meðferðarsvörun.

Allir sjúklingar

Ef sjúklingur finnur snemma í meðferðinni fyrir innrennslistengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 4.8) verður að stöðva innrennslið strax, gefa viðeigandi forlyfjagjöf (andhistamín og/eda skammvirka barkstera) og síðan skal hefja meðferðina aftur með minni hraða.

Leiðbeiningar um breytingar á Celdoxome pegylated liposomal skammti

Til að hafa stjórn á aukaverkunum eins og handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE)), munnbólgu eða eitúrhífum á blóðmynd, má minnka skammtinn eða gera hlé á meðferð. Leiðbeiningar varðandi aðlögun skammtsins m.t.t. þessara aukaverkana má sjá í töflunum hér að neðan. Kvarði eiturvekana í þessum töflum byggjast á NCI-CTC viðmiði (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Leiðbeiningar í töflunum um breytingu skammtastærða m.t.t. handa-fótaheilkennis (tafla 1) og munnbólgu (tafla 2) fengust í klínískum rannsóknum sem fóru fram á sjúklingum í meðferð við brjóstakrabbameini eða krabbameini í eggjastokkum (breyting á ráðlögðum skammti í 4. vikna meðferðarlotu). Ef þessi eitúrhrif koma fyrir hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmei, er ráðlögðum skammti í 2. til 3. vikna meðferðarlotu breytt á svipaðan hátt.

Leiðbeiningar í töflu um skammtastærðir m.t.t. eitúrhriða á blóðmynd (tafla 3) fengust í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklinga eingöngu með brjóstakrabbamein eða krabbamein í eggjastokkum. Aðlögunarskammta fyrir sjúklinga með alnæmistengt Kaposi-sarkmei má finna á eftir töflu 4.

Tafla 1. Handa-fótaheilkenni

	Vikurnar eftir síðasta skammtinn af Celdoxome pegylated liposomal		
Stig eiturvekana við nógildandi mat	4. vika	5. vika	6. vika
Stig 1 (væg roðaþot, bólga eða hreistrun sem)	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti

truflar ekki dagleg störf)	fengið 3. eða 4. stigs eitrunarverkanir á húð, í þeim tilfellum er beðið í eina viku í viðbót.	fengið 3. eða 4. stigs eitrunarverkanir á húð, í þeim tilfellum er beðið í eina viku í viðbót.	
Stig 2 (roðapöt, hreistrun eða bólga sem truflar en kemur ekki í veg fyrir eðlileg dagleg störf; litlar blöðrur eða útbrot minni en 2 cm í þvermál)	Beðið í eina viku í viðbót	Beðið í eina viku í viðbót	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti
Stig 3 (blöðrur, sármyndun eða bólga sem hindrar gang eða eðlileg dagleg störf; getur ekki klæðst venjulegum fötum)	Beðið í eina viku í viðbót	Beðið í eina viku í viðbót	Meðferð stöðvuð
Stig 4 (dreifið eða staðbundin útbrot sem hafa leitt til sýkingar eða sjúklingur er rúmfastur eða á sjúkrahúsi)	Beðið í eina viku í viðbót	Beðið í eina viku í viðbót	Meðferð stöðvuð

Tafla 2. Munnbólga

Stig eitruverkana við nógildandi mat	Vikurnar eftir síðasta skammtinn af Celdoxome pegylated liposomal		
	4. vika	5. vika	6. vika
Stig 1 (verkjalaus sár, roðapöt eða væg særindi)	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður fengið 3. eða 4. stigs munnbólgu, í þeim tilfellum er beðið í eina viku í viðbót.	Skammtur endurtekinn nema sjúklingur hafi áður fengið 3. eða 4. stigs munnbólgu, í þeim tilfellum er beðið í eina viku í viðbót.	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti eða meðferð stöðvuð samkvæmt mati læknis
Stig 2 (roðapöt með verk, bjúgur eða sár en getur neytt fæðu)	Beðið í eina viku í viðbót	Beðið í eina viku í viðbót	Skammtur minnkaður um 25%; gefinn á 4 vikna fresti eða meðferð stöðvuð samkvæmt mati læknis
Stig 3 (roðapöt með verk, bjúgur eða sár og getur ekki neytt fæðu)	Beðið í eina viku í viðbót	Beðið í eina viku í viðbót	Meðferð stöðvuð
Stig 4 (þarfnast næringar í æð eða í sondu)	Beðið í eina viku í viðbót	Beðið í eina viku í viðbót	Meðferð stöðvuð

Tafla 3. Eitruverkanir í blóði (heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) eða blóðflögur) – meðferð sjúklinga með brjóstakrabbamein eða krabbamein í eggjastokkum

STIG	ANC	BLÓÐFLÖGUR	AÐLÖGUN
Stig 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Meðferð haldið áfram án þess að minnka skammt.
Stig 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Beðið þar til ANC er ≥ 1.500 og

			blóðflögur ≥ 75.000 ; sami skammtur gefinn áfram.
Stig 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Beðið þar til ANC er ≥ 1.500 og blóðflögur ≥ 75.000 ; sami skammtur gefinn áfram.
Stig 4	< 500	< 25.000	Beðið þar til ANC er ≥ 1.500 og blóðflögur ≥ 75.000 ; skammtur minnkaður um 25% eða haldið áfram með sama skammt með hjálp vaxtarþáttarmeðferðar.

Ef sjúklingar með mergæxli fá handa-fótaheilkenni eða munnbólgu eftir samsetta meðferð með Celdoxome pegylated liposomal og bortezomib á að breyta Celdoxome pegylated liposomal skammtinum eins og fram kemur í töflu 1 hér að ofan og samkvæmt töflu 2 ef þeir fá munnbólgu. Tafla 4 hér að neðan gefur til kynna áætlun fyrir aðrar skammtabreytingar í klínískri rannsókn á sjúklingum með mergæxli sem fá Celdoxome pegylated liposomal og bortezomib í samsettri meðferð. Sjá nánari upplýsingar um skammta bortezomibs og aðlaganir skammta í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib.

Tafla 4. Aðlaganir á skömmtum fyrir samsetta meðferð með Celdoxome pegylated liposomal og bortezomib – sjúklingar með mergæxli

Ástand sjúklings	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og ANC < $1.000/\text{mm}^3$	Ef fyrir dag 4: þá er þessari lotu sleppt. Ef eftir dag 4: þá er næsti skammtur minnkaður um 25%.	Næsti skammtur minnkaður um 25%.
Hvaða dag lyfjagjafar sem er eftir dag 1 í hverri meðferðarlotu: Blóðflögufjöldi < $25.000/\text{mm}^3$ Blóðrauði < 8 g/dl ANC < $500/\text{mm}^3$	Ef fyrir dag 4: þá er þessari lotu sleppt. Ef eftir dag 4: þá er næsti skammtur minnkaður um 25% í næstu lotum, ef skammtur bortezomibs er minnkaður vegna eiturverkana á blóð.*	Skammti sleppt: ef 2 eða fleiri skömmtum er sleppt í meðferðarlotu skal minnka skammt um 25% í næstu meðferðarlotum.
3. eða 4. stigs eituráhrif sem varða ekki blóðmynd	Skammtur ekki gefinn fyrr en stigi < 2 er náð og næstu skammtar minnkaðir um 25%.	Skammtur ekki gefinn fyrr en stigi < 2 er náð og næstu skammtar minnkaðir um 25%.
Taugakvillaverkur eða úttaugakvilli	Engar skammtaáðlaganir.	Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib.

* nánari upplýsingar um skammta bortezomibs og aðlaganir á skömmtum í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezomib

Hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein, sem fá meðferð með Celdoxome pegylated liposomal, geta eituráhrif á blóðmynd kallað á skammtaminnkun eða frestun eða seinkun meðferðar. Fresta skal meðferð með liposomal doxórubicín tímabundið hjá sjúklingum þegar heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) er < $1.000/\text{mm}^3$ og/eða blóðflögufjöldi < $50.000/\text{mm}^3$. Gefa má kyrningavaxtarþátt (G-CSF eða GM-CSF) sem samhliðameðferð til að viðhalda fjölda blóðkorna þegar ANC er < $1.000/\text{mm}^3$ í næstu meðferðarlotum.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf doxórubicíns í lípósómum hjá nokkrum sjúklingum með hækkað heildarmagn gallrauða eru ekki frábrugðin þeim sem sjást hjá sjúklingum með eðlilegt heildarmagn gallrauða. Engu að síður er ráðlegt, þar til frekari reynsla er fengin, að skammturinn af Celdoxome pegylated liposomal sé minnkaður hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna reynslu úr klínískum rannsóknum á brjóstakrabbameini eða krabbameini í eggjastokkum á eftirfarandi hátt: Í byrjun meðferðar, ef gallrauði er á bilinu 1,2-3,0 mg/dl, er fyrsti skammtur minnkaður um 25%. Ef gallrauði er > 3 mg/dl, er fyrsti skammtur minnkaður um 50%. Ef sjúklingur þolir fyrsta skammtinn án hækkunar á magni gallrauða eða lifrarensíma, má auka skammtinn í annarri meðferðarlotu að næsta skammtaþrepi. Ef

fyrsti skammtur er t.d. minnkaður um 25% má auka skammtinn í fullan skammt í annarri meðferðarlotu; ef fyrsti skammturinn er minnkaður um 50% má auka skammtinn í 75% af fullum skammti í annarri meðferðarlotu. Hækka má skammtinn að fullu í næstu meðferðarlotum ef sjúklingur þolir það. Gefa má sjúklingum Celdoxome pegylated liposomal sem eru með lifrarmeinvörp og magn gallrauða og lifrarendisíma er allt að fjórum sinnum hærra en efri mörk eðlilegra gilda. Áður en gjöf Celdoxome pegylated liposomal hefst verður að meta lifrarstarfsemi með venjulegum lifrarprófum svo sem ALAT/ASAT, alkalískum fosfatasa og gallrauða.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem doxórúbicín umbrotnar í lifur og er útskilið með galli ætti ekki að þurfa að breyta skömmtum. Þýðisrannsókn á lyfjahvörfum (þar sem kreatínínúthreinsun var 30-156 ml/mín.) sýndi að nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á úthreinsun liposomal doxórúbicíns. Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun sem er minni en 30 ml/mín.

Sjúklingar sem eru með alnæmistengt Kaposi-sarkmein og eru án milta

Þar sem engin reynsla liggur fyrir af meðferð með Celdoxome pegylated liposomal hjá sjúklingum sem hafa gengist undir miltisnám er ekki mælt með meðferð með Celdoxome pegylated liposomal fyrir þá.

Börn

Lítill reynsla er af notkun hjá börnum. Ekki er mælt með Celdoxome pegylated liposomal fyrir sjúklinga yngri 18 ára.

Aldraðir

Lýðgrundaðar rannsóknir sýndu að aldur (21-75 ára) hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf Celdoxome pegylated liposomal.

Lyfjagjöf

Celdoxome pegylated liposomal þarf að gefa með innrennsli í bláæð. Sjá kafla 6.6 varðandi nánari leiðbeiningar um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

Celdoxome pegylated liposomal má ekki gefa með inndælingu (bolus) eða sem óþynnta ördreiflu. Mælt er með því að innrennisslanga Celdoxome pegylated liposomal sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%) til frekari þynningar og til að lágmarka hættu á segamyndun og að lyfið berist út fyrir æðina. Innrennslið má gefa í útlæga bláæð. Ekki má nota innrennisslöngu með síu. Celdoxome pegylated liposomal má ekki gefa í vöðva eða undir húð (sjá kafla 6.6).

Varðandi skammta < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal þarf að þynna í 250 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennisslausn.

Varðandi skammta ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal þarf að þynna í 500 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennisslausn.

Brjóstakrabbamein/eggjastokkakrabbamein/mergæxli

Til þess að lágmarka hættu á viðbrögðum við innrennsli skal gefa upphafsskammtinn á hraða sem er ekki meiri en 1 mg/mínútu. Ef engin viðbrögð koma í ljós má gefa næstu innrennsli með Celdoxome pegylated liposomal á 60 mínútum.

Hjá þeim sjúklingum sem fá viðbrögð við innrennslinu á að breyta innrennislisaðferðinni á eftirfarandi hátt:

Gefa á 5% af heildarskammtinum með hægu innrennsli á fyrstu 15 mínúttum. Ef þetta þolist án viðbragða má tvöfalda innrennslisraðann á næstu 15 mínúttum. Ef þetta þolist má ljúka innrennslinu á næstu klukkustund þannig að heildarinnrennslistíminn sé 90 mínúttur.

Sjúklingar með alnæmistengt Kaposi-sarkmeini

Skammtinn af Celdoxome pegylated liposomal þarf að þynna í 250 ml af glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn og gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínúttum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, jarðhnetum eða soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal má ekki nota til meðferðar á alnæmistengdu Kaposi-sarkmeini sem gengur vel að meðhöndla með staðbundinni meðferð eða altækt með alfa-interferoni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vegna mismunar á lyfjahvörfum og skammtaáætlun má ekki nota Celdoxome pegylated liposomal og önnur lyfjaform doxórubicín hýdróklóríðs í staðinn fyrir hvert annað.

Eituráhrif á hjarta

Allir sjúklingar sem fá doxórubicín í lípósómum ættu að fara oft og reglubundið í hjartalínurit. Tímabundnar breytingar á hjartalínuriti, eins og lækun á T-bylgju, lækun á ST-bili og góðkynja hjartsláttartruflanir, eru ekki taldar nægar ástæður til þess að hætta meðferð með doxórubicíni í lípósómum. Hins vegar er talið að lækun á QRS-útslögum sé frekar vísbending um eituráhrif á hjarta. Ef þetta kemur fyrir skal íhuga nákvæmasta prófið fyrir hjartavöðvaskemmd af völdum antracyklíns en það er sýnataka úr hjartavöðva.

Aðrar sérhæfðari aðferðir en hjartalínurit til að meta og fylgjast með hjartastarfsemi er mæling á útfallsbroti vinstri slegils með hjartaómskoðun eða frekar með MUGA-skönnun (Multigated Angiography). Aðferðum þessum skal alltaf beitt áður en meðferð með doxórubicíni í lípósómum er hefst og þær skal endurtaka reglulega meðan á meðferð stendur. Mat á starfsemi vinstri slegils er talin algjör nauðsyn áður en frekari gjöf með doxórubicíni í lípósómum er fyrirhuguð þegar uppsöfnuðum lífstíðarskammti af antracyklíni sem nemur 450 mg/m² hefur verið náð.

Þær prófanir og aðferðir sem nefndar eru hér að ofan varðandi eftirlit með hjartastarfsemi á meðan á antracyklínmeðferð stendur, ætti að framkvæma í eftirtalinni röð: Hjartalínurit, mæling á útfallsbroti vinstri slegils, vefjasýni úr hjartavöðva. Ef próf bendir til möguleika á hjartavöðvaskemmd af völdum meðferðar með doxórubicíni í lípósómum, skal ávinningur af áframhaldandi meðferð metinn vandlega m.t.t. áhættu á enn frekari hjartavöðvaskemmd.

Sjúklingum með hjartasjúkdóm sem þarfnast meðferðar skal aðeins gefa doxórubicín í lípósómum þegar ávinningur meðferðarinnar er meiri en áhættan.

Fyllstu aðgátar er þörf hjá þeim sjúklingum sem fá doxórubicín í lípósómum og eru með skerta hjartastarfsemi.

Þegar grunur leikur á hjartavöðvasjúkdómi (cardiomyopathy), þ.e. þegar útfallsbrot vinstri slegils hefur minnkað verulega m.t.t. gilda fyrir meðferð og/eða útfallsbrot vinstra slegils er lægra en ákveðið viðmiðunargildi (t.d. < 45%) skal taka vefjasýni úr hjartavöðva og gagnsemi áframhaldandi meðferðar verður að meta m.t.t. áhættu á því að fram komi óafturkræf hjartaskemmd.

Til skyndilegrar hjartabilunar vegna hjartavöðvasjúkdóms getur komið án fyrri breytinga á hjartalínuriti og hún getur einnig komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð er hætt.

Varúðar skal gætt hjá sjúklingum sem hafa fengið önnur antracyklín. Heildarskammtur doxórubicín hýdróklóríðs skal einnig metinn með tilliti til fyrri (og samtíma) meðferð með efnum sem hafa eiturrhrif á hjarta, svo sem önnur antracyklín/antrakinón eða t.d. 5-flúórouracíl. Einnig geta komið fram eiturrhrif á hjarta eftir uppsafnaða skammta antracyklíns sem eru lægri en samtals 450 mg/m², hjá sjúklingum sem gengist hafa undir geislameðferð á miðmæti eða þeim sem eru samtímis í meðferð með cýklófosfamíði.

Skammtaáætlunin sem ráðlögð er bæði við brjóstakrabbameini og krabbameini í eggjastokkum (50 mg/m²) hefur svipuð öryggismörk varðandi hjartastarfsemi og skammtaáætlunin 20 mg/m² hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein (sjá kafla 4.8).

Mergbæling

Margir sjúklingar sem fá meðferð með doxórubicíni í lípósómum eru haldnir mergbælingu við upphaf meðferðarinnar vegna þátta eins og alnæmis eða fjölmargra samhliða eða fyrri lyfjagjafa eða æxlis sem hefur áhrif á beinmerg. Í lykilrannsókn á sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem voru meðhöndlaðir með skammtinum 50 mg/m² var mergbæling yfirleitt væg til miðlungsmikil, afturkræf og tengdist ekki sykingu vegna daufkyrningafæðar eða sýklasótt. Ennfremur kom fram í klínískri samanburðarrannsókn á doxórubicíni í lípósómum og tópotecan að tíðni sýklasóttar sem tengdist meðferðinni var töluvert lægri hjá sjúklingum í meðferð með doxórubicíni í lípósómum við krabbameini í eggjastokkum heldur en hjá hópnum sem fékk tópotecan. Svipuð lág tíðni mergbælingar sást hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fengu doxórubicín í lípósómum sem upphafsmeðferð í klínískri rannsókn. Andstætt reynslu sjúklinga með brjóstakrabbamein eða krabbamein í eggjastokkum virðist mergbælingin vera það atriði sem takmarkar mest skömmtun hjá sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein (sjá kafla 4.8). Vegna hættu á beinmergsbælingu skal gera blóðkornatalningu oft og reglulega á meðan meðferð með doxórubicíni í lípósómum stendur og a.m.k. áður en sérhver nýr skammtur af doxórubicíni í lípósómum er gefinn.

Langvinn veruleg mergbæling getur leitt til ofanísýkinga eða blæðinga.

Í samanburðarrannsóknnum á sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein, þar sem doxórubicín í lípósómum var borið saman við bleomycin/vincristin, kom í ljós að tækifærissýkingar voru greinilega tíðari hjá þeim sem fengu doxórubicín í lípósómum. Sjúklingar og læknaþingar verða að hafa þetta í huga og gera viðeigandi ráðstafanir.

Afleidd illkynja blóðmein

Eins og með önnur æxlishejmjandi lyf, sem skaða DNA, hefur verið skýrt frá bráðu kyrningahvítblæði og afbrigðilegum mergvexti (myelodysplasias) hjá sjúklingum sem fengið hafa samsetta meðferð með doxórubicíni. Þess vegna verður að fylgjast vel með blóðhag allra sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með doxórubicíni.

Afleidd æxli í munni

Örsjaldan hefur verið greint frá afleiddu krabbameini í munni hjá sjúklingum á langvarandi meðferð (lengur en eitt ár) með doxórubicíni í lípósómum eða þeim sem hafa fengið uppsafnaðan skammt sem var stærri en 720 mg/m². Tilvik afleidds krabbameins í munni greindust bæði meðan á meðferð með doxórubicíni í lípósómum stóð og allt að 6 árum eftir síðasta skammt. Skoða skal sjúklinga reglulega með tilliti til sáramyndunar í munni eða einhverra óþæginda í munni sem gætu bent til afleidds krabbameins í munni.

Innrennslistengdar aukaverkanir

Alvarlegar og stundum lífshættulegar innrennslistengdar aukaverkanir, sem lýstu sér í ofnæmislíkum eða bráðaofnæmislíkum viðbrögðum, sem einkenndust m.a. af astma, andlitsroða, útbrotum með ofsakláða, brjóstverk, hita, háþrýstingi, hraðtakti, kláða, aukinni svitamyndun, mæði, andlitsbjúg,

hrolli, bakverk, þregslum í brjósti og hálsi og/eða lágþrýstingi geta komið fyrir innan fárra mínútna frá upphafi innrennslis með Celdoxome pegylated liposomal. Örsjaldan hefur rykkjakrampi komið fram í tengslum við innrennslisviðbrögð. Með því að stöðva innrennslid tímabundið ganga viðbrögð þessi venjulega til baka án frekari meðferðar. Hins vegar ættu lyf gegn þessum einkennum (t.d. andhistamín, barksterar, adrenalín og krampaleysandi lyf), sem og neyðarbúnaður að vera til staðar til tafarlausrar notkunar. Eftir að þessi viðbrögð hafa gengið til baka er hægt að halda meðferð áfram hjá flestum sjúklingum án þess að viðbrögðin endurtaki sig. Innrennslislistengdar aukaverkanir koma sjaldan aftur fyrir eftir fyrstu meðferðarlotuna. Til að minnka hættuna á innrennslislistengdum aukaverkunum, ætti að gefa byrjunarskammtinn með hraða sem er ekki meiri en 1 mg/mínútu (sjá kafla 4.2).

Handa-fótaheilkenni

Handa-fótaheilkenni (palmar plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPE)) einkennist af sársaukafullum, dröfnóttum, rauðum húðútbrotum. Hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni koma þau venjulega fram eftir tvær til þrjár meðferðarlotur. Bati verður yfirleitt á 1-2 vikum og í sumum tilfellum getur tekið allt að 4 vikur eða lengur að ná algjörum bata. Pýridoxín í skömmtunum 50-150 mg á dag og barksterar hafa verið notaðir fyrirbyggjandi og til meðferðar á handa-fótaheilkenni, þó að þessar meðferðir hafi ekki verið metnar í III. stigs rannsóknunum. Aðrar aðgerðir til að koma í veg fyrir og meðhöndla handa-fótaheilkenni fela í sér að halda höndum og fótum köldum, með köldu vatni (láta liggja í bleyti, böð eða sund), forðast óhófligan hita/heitt vatn og hafa hendur og fætur berar (engir sokkar, hanskar eða skór sem eru þröngir). Handa-fótaheilkenni virðist aðallega vera tengt skammtaáætlun og er hægt að draga úr því með því að lengja bilið á milli skammta um 1-2 vikur (sjá kafla 4.2). Hjá sumum sjúklingum getur þó þessi aukaverkun verið veruleg og hamlandi og orðið til þess að hætta þurfi meðferð (sjá kafla 4.8).

Millivefslungnasjúkdómur

Millivefslungnasjúkdómur (interstitial lung disease, ILD), sem getur byrjað skyndilega, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá doxórúbicín á pegýleruðu lípósóm formi, þar með talið tilvik sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingar finna fyrir versnun einkenna frá öndunarfærum, svo sem mæði, þurrum hósta og hita, skal gera hlé á gjöf Celdoxome pegylated liposomal og meta sjúklinginn tafarlaust. Ef millivefslungnasjúkdómur er staðfestur skal hætta gjöf Celdoxome pegylated liposomal og veita sjúklingi viðeigandi meðferð.

Utanæðaleki

Þó örsjaldan hafi verið greint frá staðbundnu drepi eftir utanæðaleka, er Celdoxome pegylated liposomal talið vera ertandi. Dýrarannsóknir benda til þess að gjöf doxórúbicín hýdróklóríðs í lípósómasamsetningu minnki líkur á skaða af völdum utanæðaleka. Ef einhver teikn eða einkenni um leka úr æð koma fram (t.d. sviði, roðaþot) þarf tafarlaust að stöðva innrennslid og byrja aftur í annarri bláæð. Það getur verið gagnlegt að setja ísbakstur yfir svæðið þar sem utanæðalekinn varð í u.þ.b. 30 mínútur til að draga úr staðbundnum aukaverkunum. Celdoxome pegylated liposomal má ekki gefa í vöðva eða undir húð.

Sjúklingar með sykursýki

Gætið að því að hvert hettuglas með Celdoxome pegylated liposomal inniheldur súkrósa og skammturinn er gefinn í glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn.

Sjá kafla 4.8 varðandi algengar aukaverkanir sem leiddu til þess að breyta þurfti skömmtum eða hætta meðferð.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar fyrir doxórubicín í lípósómum, þó II. stigs samsettar rannsóknir hafi verið gerðar á sjúklingum sem voru í hefðbundinni lyfjameðferð við krabbameini í æxlunarfærum kvenna. Varúðar er þörf varðandi samtímanotkun lyfja sem þekkt er að hafi milliverkanir við venjulegt doxórubicín hýdróklóríð. Celdoxome pegylated liposomal, eins og önnur doxórubicín hýdróklóríð lyf, getur aukið eiturhrif annarra krabbameinslyfja. Engin ný eituráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með föst æxli (þar með talið brjóstakrabbamein og krabbamein í eggjastokkum) sem hafa fengið cýklófosfamíð eða taxan samtímis doxórubicín hýdróklóríði. Versnun blæðandi blöðrubólgu af völdum cýklófosfamíðs og aukningu á lifrareiðurhrifum 6-merkaptópúrins hjá sjúklingum með alnæmi hefur verið lýst við meðferð með venjulegu doxórubicín hýdróklóríði. Sérstakrar aðgátar er þörf ef önnur frumuskemmandi lyf, sérstaklega lyf sem hafa eituráhrif á beinmerg, eru gefin samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að koma í veg fyrir þungun meðan þær eða maki þeirra eru í meðferð með Celdoxome pegylated liposomal og í sex mánuði eftir meðferð með Celdoxome pegylated liposomal (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Grunur leikur á að doxórubicín hýdróklóríð valdi alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið á meðgöngu. Þess vegna ætti ekki að nota Celdoxome pegylated liposomal á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort doxórubicín hýdróklóríð skilst út í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf, þar á meðal antracyklín, skiljast út í brjóstamjólk og vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum fyrir brjóstmylking eiga mæður að hætta brjóstgjöf áður en meðferð með doxórubicín hýdróklóríði er hafin. Til að komast hjá HIV smiti mæla sérfræðingar með að HIV-smitaðar konur gefi ekki börnum brjóst undir nokkrum kringumstæðum.

Frjósemi

Áhrif doxórubicín hýdróklóríðs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Doxórubicín hýdróklóríð hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í tengslum við gjöf doxórubicín hýdróklóríðs hafa hins vegar komið fram í klínískum rannsóknum aukaverkanir eins og sundl og svefnhöfgi en sjaldan (< 5%). Sjúklingar sem hafa þessi einkenni verða að forðast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) voru daufkyrningafæð, ógleði, hvítfrumnafæð, blóðleysi og þreyta.

Alvarlegar aukaverkanir (3/4. stigs aukaverkanir sem komu fyrir hjá $\geq 2\%$ sjúklinga) voru daufkyrningafæð, handa-fótaheilkenni, hvítfrumnafæð, eitifrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, munnbólga, þreyta, niðurgangur, uppköst, ógleði, hiti, mæði og lungnabólga. Alvarlegar aukaverkanir sem sjaldnar var tilkynnt um voru lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, kviðverkur,

cytomegaloveirusýking þ.m.t. æðu- og sjónubólga af völdum cytomegaloveiru, þróttleysi, hjartastopp, hjartabilun, blóðfylluhjartabilun, lungnablóðrek, bláæðabólga með segamyndun, segamyndun í bláæðum, bráðaofnæmi, ofnæmislíkt lost, húðþekjudrepslos og Stevens-Johnson heilkenni.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 5 eru teknar saman aukaverkanirnar sem komu fram hjá 4.231 sjúklingi sem fékk Celdoxome pegylated liposomal sem meðferð við brjóstakrabbameini, krabbameini í eggjastokkum, mergæxli og alnæmistengdu Kaposi-sarkmeini. Aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu eru einnig taldar með og merktar með „^b“. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks, þar sem við á, eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 5: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með Celdoxome pegylated liposomal

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkun	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýklasótt	
		Lungnabólga	
		Lungnabólga af völdum <i>Pneumocystis jirovecii</i>	
		Cytomegaloveirusýking þ.m.t. æðu- og sjónubólga af völdum cytomegaloveiru	
		Sýking af völdum <i>mycobacterium avium</i> complex	
		Hvítsveppasýking	
		Ristill (herpes zoster)	
		Þvagfærasýking	
		Sýking	
		Sýking í efri hluta öndunarfæra	
		Hvítsveppasýking í munni	
		Hárslíðursbólga	
		Kokbólga	
		Nefkoksbólga	
Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Áblástur (herpes simplex)	
		Sveppasýking	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Tíðni ekki þekkt	Brátt mergfrumuhvítblæði ^b	
		Mergrangvaxtarheilkenni ^b	
		Æxli í munni ^b	
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð	
		Daufkyrningafæð	
		Eitilfrumnafæð	
		Blóðleysi (þ.m.t. fjölkorna)	
	Algengar	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð
			Daufkyrningafæð með hita
	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
			Blóðflagnafjölgun
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Beinmergsbilun	
		Ofnæmi	
	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi
Ofnæmislíkt lost			

Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Kröm
		Vessaþurrð
		Blóðkalíumlækkun
		Blóðnatríumlækkun
		Blóðkalsíumlækkun
Sjaldgæfar	Blóðkalíumhækkun	
		Blóðmagnesiumlækkun
Geðræn vandamál	Algengar	Ringlun
		Kvíði
		Þunglyndi
		Svefnleysi
Taugakerfi	Algengar	Úttaugakvilli
		Útlægur skyntaugakvilli
		Taugaverkur
		Náladofi
		Tilfinningardoði húðar
		Bragðskynstruflun
		Höfuðverkur
		Svefnhöfgi
		Sundl
		Sjaldgæfar
	Krampi	
	Yfirlið	
	Tilfinningatruflun	
Augu	Algengar	Tárubólga
	Sjaldgæfar	Þokusýn
		Aukin táraseyting
Mjög sjaldgæfar	Sjónubólga	
Hjarta ^a	Algengar	Hraðtaktur
	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot
		Hjartastopp
		Hjartabilun
		Blóðfylluhjartabilun
		Hjartavöðvakvilli
		Eituráhrif á hjarta
	Mjög sjaldgæfar	Sleglatakttruflun
		Hægra greinrof
		Leiðsluröskun
		Gáttasleglarof
Blámi		
Æðar	Algengar	Háþrýstingur
		Lágþrýstingur
		Andlitsroði
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek
		Drep á innrennslisstað (þ.m.t. mjúkvefsðrep og húðdrep)
		Bláæðabólga
		Réttstöðulágþrýstingur
	Mjög sjaldgæfar	Segabláæðabólga
		Segamyndun í bláæðum
		Æðavíkkun
Öndunarfæri, brjósthól og	Algengar	Mæði
		Áreynslumæði

miðmæti		Blóðnasir
		Hósti
	Sjaldgæfar	Astmi
		Óþægindi fyrir brjósti
	Mjög sjaldgæfar	Þrengsli í hálsi
	Tíðni ekki þekkt	Millivefslungnasjúkdómur
Meltingarfæri	Mjög algengar	Munnbólga
		Ógleði
		Uppköst
		Niðurgangur
		Hægðatregða
	Algengar	Magabólga
		Sáramyndandi munnbólga
		Munnangur
		Meltingartruflanir
		Kyngingartregða
		Vélindabólga
		Kviðverkur
		Verkur í efri hluta kviðs
		Verkur í munni
	Munnþurrkur	
Sjaldgæfar	Uppþemba	
	Tannholdsbólga	
Mjög sjaldgæfar	Tungubólga	
	Sár á vörum	
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Handa-fótaheilkenni ^a
		Útbrot (þ.m.t. roðapöt, dröfnuörðu og örðu)
		Hármissir
	Algengar	Húðflögnun
		Blöðrur
		Húðþurrkur
		Roðapöt
		Kláði
		Aukin svitamyndun
	Oflitun húðar	
	Sjaldgæfar	Húðbólga
		Skinflagningsbólga
		Þrymlabólur
		Sár á húð
		Ofnæmishúðbólga
		Ofsakláði
		Óeðlilegur húðlitur
		Depilblæðingar
Röskun á húðlitun		
Naglaröskun		
Mjög sjaldgæfar	Húðþekjudrepslos	
	Regnbogaröðapöt	
	Húðbólga með blöðrum	
	Hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)	
Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni ^b	
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Verkir í stoðkerfi (þ.m.t. verkur í brjóstakassa, bakverkur, verkir í útlimum)
	Algengar	Vöðvakrampar
		Vöðvaverkir
	Liðverkir	

		Beinverkir
	Sjaldgæfar	Vöðvamáttleysi
Nýru og þvagfæri	Algengar	Þvaglátstregða
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Verkur í brjóstum
	Mjög sjaldgæfar	Sýking í leggöngum
		Roðapöt á pung
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti
		Þreyta
	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð
		Verkur
		Brjóstverkur
		Flensulík veikindi
		Hrollur
		Slímhúðarbólga
		Þróttleysi
		Lasleiki
		Bjúgur
		Bjúgur í útlimum
	Sjaldgæfar	Utanaðaleki á íkomustað
		Viðbrögð á stungustað
		Andlitsbjúgur
Ofhiti		
Mjög sjaldgæfar	Slímukvilli	
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdartap
	Sjaldgæfar	Minnkað útfallsbrot
	Mjög sjaldgæfar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (þ.m.t. aukinn gallrauði í blóði, aukinn alanínámínótransferasi og aukinn aspartatamínótransferasi)
		Aukið kreatínín í blóði
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Endurkoma geislaáhrifa (radiation recall phenomenon) ^a

^a Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“

^b Aukaverkanir eftir markaðssetningu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Handa-fótaheilkenni

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá í klínískum rannsóknum á brjóstum/eggjastokkum var handa-fótaheilkenni. Heildartíðni tilkynninga um handa-fótaheilkenni var 41,3% í klínískum rannsóknum á eggjastokkum og 51,1% í klínískum rannsóknum á brjóstum. Áhrifin voru yfirleitt væg en greint var frá alvarlegum (3. stigs) tilfellum hjá 16,3% og 19,6% sjúklinga. Tíðni lífshættulegra (4. stigs) tilfella sem greint var frá var < 1%. Handa-fótaheilkenni leiddi sjaldan til þess að stöðva þyrfti meðferðina varanlega (1,9% og 10,8%). Greint var frá handa-fótaheilkenni hjá 16% sjúklinga með mergæxli sem fengu samsetta meðferð með Celdoxome pegylated liposomal og bortezomibi. Greint var frá 3. stigs handa-fótaheilkenni hjá 5% sjúklinga. Ekki var greint frá neinu tilfelli 4. stigs handa-fótaheilkennis. Tíðni handa-fótaheilkennis var töluvert lægri hjá sjúklingum með alnæmistengd KS (1,3% fyrir öll stig, 0,4% fyrir 3. stigs handa-fótaheilkenni, enginn með 4. stigs handa-fótaheilkenni). Sjá kafla 4.4.

Tækifærissýkingar

Aukaverkanir tengdar öndunarfærum voru algengar í klínískum rannsóknum á doxórubicíni í lípósómum og gætu tengst tækifærissýkingum hjá alnæmissjúklingum. Tækifærissýkingar komu fyrir hjá sjúklingum með Kaposi-sarkmein eftir gjöf doxórubicíns í lípósómum og komu oft fyrir hjá

sjúklingum með ónæmisbælingu vegna HIV. Algengustu tækifærissýkingarnar í klínískum rannsóknum voru hvítuveppasýking, cytomegaloveirusýking, áblástur, *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga og mycobacterium avium complex.

Eituráhrif á hjarta

Vart hefur orðið aukinnar tíðni hjartabilunar í tengslum við meðferð með doxórubicíni við lífstíðar heildarskammt $> 450 \text{ mg/m}^2$ eða lægri skammta fyrir sjúklinga sem eru með áhættuþætti með tilliti til hjarta. Vefjasýni úr hjartavöðva hjá níu af hverjum tíu sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein, sem fengu heildarskammt $> 460 \text{ mg/m}^2$ af doxórubicíni í lípósómum, gáfu enga vísbendingu um hjartavöðvasjúkdóm sem orsakast af antracýklíni. Ráðlagður skammtur af Celdoxome pegylated liposomal fyrir sjúklinga með alnæmistengt Kaposi-sarkmein er 20 mg/m^2 með tveggja til þriggja vikna millibili. Til að uppsafnaður skammtur yrði áhyggjuefni varðandi eituráhrif á hjarta hjá þessum sjúklingum með alnæmistengt Kaposi-sarkmein ($> 400 \text{ mg/m}^2$), þyrfti yfir 20 meðferðir af Celdoxome pegylated liposomal á 40 til 60 vikum.

Að auki voru tekin vefjasýni úr hjartavöðva þessara 8 sjúklinga með föst æxli sem fengið höfðu heildarskammt af antracýklíni sem nam 509 mg/m^2 - 1.680 mg/m^2 . Stig samkvæmt Billingham-kvarðanum fyrir eituráhrif á hjarta voru á bilinu 0-1,5 stig. Þessi stigafjöldi er í samræmi við engin eða væg eituráhrif á hjarta.

Í III. stigs lykilrannsókn með doxórubicíni urðu 58/509 (11,4%) einstaklingar sem valdir voru með slembivali (10 meðhöndlaðir með doxórubicíni í lípósómum í skammtinum 50 mg/m^2 /á 4 vikna fresti á móti 48 einstaklingum sem meðhöndlaðir voru með doxórubicín í skammtinum 60 mg/m^2 /á 3. vikna fresti) fyrir eituráhrifum á hjarta samkvæmt skilgreiningu meðferðaráætlunarinnar meðan á meðferðinni stóð og/eða í eftirfylgninni. Eituráhrif á hjarta voru skilgreind sem lækkun um 20 punkta eða meira miðað við upphafsgildi ef hvíldar LVEF hélst í eðlilegu hlutfalli eða lækkun um 10 punkta eða meira ef LVEF varð óeðlilegt (minni en lægri eðlileg mörk). Enginn þeirra 10 einstaklinga sem fengu meðferð með doxórubicíni í lípósómum og urðu fyrir eituráhrifum á hjarta samkvæmt LVEF mælikvarðanum fengu einkenni hjartabilunar. Aftur á móti fundu 10 af 48 einstaklingum sem fengu doxórubicín og urðu fyrir eituráhrifum á hjarta samkvæmt LVEF-mælikvarðanum, einnig fyrir einkennum hjartabilunar.

Hjá sjúklingum með föst æxli, þ.m.t. undirhópi sjúklinga með brjóstakrabbamein og krabbamein í eggjastokkum sem fengu meðferð með 50 mg/m^2 /lotu í heildarskammti af antracýklíni sem nam allt að 1.532 mg/m^2 , var tíðni klínískt marktækrar truflunar á hjartastarfsemi lág. Af 418 sjúklingum sem fengu meðferð með doxórubicíni í lípósómum í skammtinum 50 mg/m^2 /lotu og höfðu upphafsmælingu á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) og að minnsta kosti eina eftirfylgnimælingu sem metin var með MUGA skönnun, fengu 88 sjúklingar heildarskammt af antracýklíni sem nam $> 400 \text{ mg/m}^2$, útsetning sem tengist aukinni hættu á eituráhrifum á hjarta og æðar með venjulegu doxórubicíni. Aðeins 13 af þessum 88 sjúklingum (15%) höfðu að minnsta kosti eina klínískt marktæka breytingu á LVEF, skilgreint sem LVEF gildi lægra en 45% eða lækkun um a.m.k. 20 stig frá upphafsgildi. Ennfremur hætti aðeins einn sjúklingur (heildarskammtur af antracýklíni sem nam 944 mg/m^2) í rannsóknarmeðferðinni vegna klínískra einkenna hjartabilunar.

Endurkoma geislaáhrifa

Húðviðbrögð vegna fyrri geislameðferðar hafa sjaldan tekið sig upp að nýju við gjöf doxórubicíns í lípósómum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Bráð ofskömmun af doxórubicín hýdróklóríði magnar eituráhrif slímbólgu, hvítkornafæð og blóðflagnafæð. Meðferð slíks ástands hjá alvarlega mergbældum sjúklingi felst í innlögn á sjúkrahús, sýklalyfjagjöf, gjöf blóðflagna og daufkyrninga og einkenameðferð við slímbólgu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Frumuskemmandi sýklalyf og skyld lyf, antracýklín og skyld lyf, ATC-flokkur: L01DB01.

Verkunarháttur

Virka efnið í Celdoxome pegylated liposomal er doxórubicín hýdróklóríð sem er frumuskemmandi antracýklín sýklalyf fengið úr *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Nákvæmur verkunarháttur doxórubicíns gegn æxlum er ekki þekktur. Yfirleitt er talið að hindrun á DNA-, RNA- og próteinuppbyggingu stuðli að meirihluta frumuskemmandi áhrifanna. Sennilega er þetta afleiðing af innskoti antracýklíns milli aðliggjandi basa-para í DNA-uppbyggingunni sem kemur þannig í veg fyrir endurnýjun þeirra.

Verkun og öryggi

Lokið var við III. stigs slembaða samanburðarrannsókn á doxórubicíni í lípósómum og doxórubicíni á 509 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Tilgangur aðferðarlýsingarinnar var að sýna fram á að doxórubicín í lípósómum væri ekki lakara en doxórubicín og öfugt, áhættuhlutfall lifunar án framvindu sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) var 1,00 (95% CI fyrir HR=0,82-1,22). Áhættuhlutfall lifunar án framvindu sjúkdóms í meðferðinni þegar það var aðlagð að fyrirfram ákveðnum breytum var í samræmi við PFS fyrir ITT-þýðið.

Frumgreiningin á eituráhrifum á hjarta sýndi að hætta á aukaverkunum á hjarta vegna verkunar uppsafnaðs skammts af antracýklíni var marktækt minni hjá þeim sjúklingum sem fengu doxórubicín í lípósómum en þeim sem fengu doxórubicín (HR=3,16, $p < 0,001$). Eftir uppsafnaða skammta stærri en 450 mg/m² komu engar aukaverkanir fram á hjarta með doxórubicíni í lípósómum.

III. stigs samanburðarrannsókn á doxórubicíni í lípósómum og topotecani lauk hjá 474 sjúklingum með krabbamein í þekjufrumum eggjastokka eftir að fyrsta meðferðin með platinulyfjum brást. Heildarlifun var meiri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með doxórubicíni í lípósómum en þeim sem fengu meðferð með topotecani, eins og fram kemur í áhættuhlutfalli (HR) sem nemur 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Hlutfall lifunar eftir 1, 2, og 3 ár var 56,3%, 34,7% og 20,2% fyrir doxórubicín í lípósómum, samanborið við 54,0%, 23,6% og 13,2% fyrir topotecan.

Hjá undirhópi sjúklinga með platinunæman sjúkdóm var munurinn meiri: HR 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Hlutfall lifunar eftir 1, 2, og 3 ár var 74,1%, 51,2% og 28,4% fyrir doxórubicín í lípósómum, samanborið við 66,2%, 31,0% og 17,5% fyrir topotecan.

Meðferðin var svipuð í undirhópi sjúklinga með sjúkdóm sem platinulyf ráða ekki við: HR 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Hlutfall lifunar eftir 1, 2, og 3 ár var 41,5%, 21,1% og 13,8% fyrir doxórubicín í lípósómum, samanborið við 43,2%, 17,2% og 9,5% fyrir topotecan.

Í III. stigs slembaðri, opinni fjölsetra rannsókn með samhliða sjúklingahópum (parallel group) með 646 sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri meðferð og þar sem meðferð með antracýklíni hafði ekki borið árangur, var gerður samanburður á öryggi og verkun doxórubicíns í lípósómum í samsettri meðferð með bortezomibi og bortezomib einlyfjameðferð. Marktækur ávinningur kom í ljós við fyrsta endapunkt, þ.e. tíma fram að versnun sjúkdóms (TTP) hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með doxórubicíni í lípósómum og bortezomibi samanborið við sjúklinga

sem fengu bortezomib einlyfjameðferð eins og 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$ áhættuminnkun, sem byggist á 407 TTP tilvikum, bendir til. Tíminn fram að versnun sjúkdóms var 6,9 mánuðir (miðgildi) hjá sjúklingum sem fengu bortezomib einlyfjameðferð og 8,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu doxórubicín í lípósómum og bortezomib í samsettri meðferð. Milligreining, sem var skilgreind í rannsóknaráætluninni (byggði á 249 TTP tilvikum), olli því að rannsókninni var hætt fyrr vegna verkunar. Þessi milligreining sýndi TTP áhættuminnkun sem nam 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Tíminn fram að sjúkdómsversnun var 6,5 mánuðir (miðgildi) hjá sjúklingum sem fengu bortezomib einlyfjameðferð og 9,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu doxórubicín í lípósómum og bortezomib í samsettri meðferð. Þótt niðurstöðurnar séu ekki fullmótaðar eru þær skilgreindar sem lokagreining á rannsóknaráætluninni. Lokagreiningin á heildarlifun sem var gerð eftir eftirfylgni í 8,6 ár (miðgildi) sýndi ekki fram á marktækan mun á heildarlifun meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi heildarlifunar var 30,8 mánuðir (95% CI: 25,2-36,5 mánuðir) fyrir sjúklingana sem fengu bortezomib einlyfjameðferð og 33,0 mánuðir (95% CI: 28,9-37,1 mánuður) fyrir sjúklingana sem fengu samsetta meðferð með doxórubicíni í lípósómum og bortezomibi.

5.2 Lyfjahvörf

Celdoxome pegylated liposomal er pegýleruð lípósómsamsetning af doxórubicín hýdróklóríði sem er lengi í blóðrás. Pegýleruð lípósóm innihalda ísettan yfirborðshluta vatnssæknu fjölliðunnar metóxyþýlýtylen glýkólín (MPEG). Þessir beinu MPEG hópar vísa út frá lípósóm yfirborðinu og mynda varnarhjúp sem minnkar samband milli tveggja laga fituhimnunnar og efnanna í plasma. Þetta leiðir til þess að Celdoxome pegylated liposomal lípósóm eru lengur í blóðrás en ella. Pegýleruð lípósóm eru nógu smá (meðal þvermál u.þ.b. 100 nm) til að komast ósködduð gegnum afbrigðilegar æðar til æxla. Merki um gegnflæði pegýleraðra lípósóma frá blóðæðum og innsog þeirra og uppsöfnun í æxlum hafa sést í músum með C-26 ristilkrabbamein og í erfðabreyttum músum með KS-líkar vefjaskemmdir. Pegýleruð lípósóm hafa einnig lítt gegndraep uppistöðuefni úr fitu og innra vatnskennt buffer kerfi sem sameinast um að halda doxórubicín hýdróklóríð í hjúpi á meðan lípósómið dvelst í blóðrásinni.

Það er marktækur munur á lyfjahvörfum doxórubicín hýdróklóríðs í lípósómum í plasma hjá mönnum miðað við það sem lýst hefur verið fyrir venjulegt doxórubicín hýdróklóríð lyfjaform. Doxórubicín hýdróklóríð í lípósómum sýndi línuleg lyfjahvörf í lágum skömmtum (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2). Doxórubicín hýdróklóríð í lípósómum sýndi lyfjahvörf sem voru ekki línuleg á skammtabilinu 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 . Venjulegt doxórubicín hýdróklóríð hefur mikla vefjadreifingu (dreifingarrúmmál: 700 til 1.100 l/m^2) og hraða úthreinsun (24 til 73 l/klst./m^2). Aftur á móti benda lyfjahvörf doxórubicín hýdróklóríðs í lípósómum til þess að það takmarkist aðallega við rúmmál æðakerfisins og úthreinsun doxórubicíns úr blóði er háð lípósóm burðarhlutanum. Doxórubicín losnar eftir að lípósómin hafa farið út úr æðakerfinu og inn í vefi.

Í sambærilegum skömmtum verður plasmáþéttni og AUC gildi doxórubicín hýdróklóríðs í lípósómum, sem er aðallega pegýleruð lípósóm samsetning af doxórubicín hýdróklóríði (inniheldur 90-95% af mældu doxórubicíni), marktækt hærri en þau sem fást þegar venjulegt doxórubicín hýdróklóríð er gefið.

Celdoxome pegylated liposomal er ekki útskiptanlegt (interchangeable) við önnur lyfjaform doxórubicín hýdróklóríðs.

Lyfjahvörf

Lyfjahvörf doxórubicíns í lípósómum voru metin hjá 120 sjúklingum úr 10 mismunandi klínískum rannsóknum þar sem notað var lyfjahvarfafræðileg þýðisnálgun. Lyfjahvörf doxórubicíns í lípósómum á skammtabilinu 10 mg/m^2 til 60 mg/m^2 var best lýst sem tveggja hólfa ólínulegum líkönum með núllstigs inngjöf og útskilnaði samkvæmt Michaelis-Menten ferli. Meðalúthreinsun doxórubicíns í lípósómum var $0,030 \text{ l/klst./m}^2$ (á bilinu $0,008$ - $0,152 \text{ l/klst./m}^2$) og meðaldreifingarrúmmál var $1,93 \text{ l/m}^2$ (á bilinu $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$) nokkurn veginn plasmarúmmálið. Greinanlegur helmingunartími var á bilinu 24-231 klst. með miðgildið 73,9 klst.

Sjúklingar með brjóstakrabbamein

Lyfjahlvörf doxórubicíns í lípósómum sem voru metin hjá 18 sjúklingum með brjóstakrabbamein voru svipuð og lyfjahlvörf sem metin voru hjá 120 sjúklingum með mismunandi krabbamein. Meðalúthreinsun var 0,016 l/klst./m² (á bilinu 0,008-0,027 l/klst./m²) og meðaldreifingarrúmmál var 1,46 l/m² (á bilinu 1,10-1,64 l/m²). Meðalgildi greinanlegs helmingunartíma var 71,5 klst. (á bilinu 45,2-98,5 klst.).

Sjúklingar með krabbamein í eggjastokkum

Lyfjahlvörf doxórubicíns í lípósómum sem voru metin hjá 11 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum voru svipuð og lyfjahlvörf sem metin voru hjá 120 sjúklingum með mismunandi krabbamein. Meðalúthreinsun var 0,021 l/klst./m² (á bilinu 0,009-0,041 l/klst./m²), meðaldreifingarrúmmál var 1,95 l/m² (á bilinu 1,67-2,40 l/m²). Meðalhelmingunartími var 75,0 klst. (á bilinu 36,1-125 klst.).

Sjúklingar með alnæmistengt Kaposi-sarkmei

Lyfjahlvörf doxórubicíns í lípósómum í plasma voru metin hjá 23 sjúklingum með Kaposi-sarkmei (KS) sem fengið höfðu staka 20 mg/m² skammta sem gefnir voru sem innrennsli í 30 mínútur. Sjá má lyfjahlvarfabreytnar fyrir doxórubicín í lípósómum (aðallega pegýleruð lípósóm samsetning af doxórubicín hýdróklóríði og lítið magn af óhjúpudu doxórubicín hýdróklóríði) sem komu fram eftir skammtinn 20 mg/m² eins og tafla 6 gefur til kynna.

Tafla 6. Lyfjahlvarfabreytnar hjá sjúklingum með alnæmistengt KS meðhöndluðum með liposomal doxórubicíni

Mælibreyta	Meðaltal ± staðalskekkja
	20 mg/m ² (n=23)
Hámarksþéttni í plasma* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Útskilnaður úr plasma (l/klst./m ²)	0,041 ± 0,004
Dreifingarrúmmál (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•klst.)	590,00 ± 58,7
λ ₁ helmingunartími (klst.)	5,2 ± 1,4
λ ₂ helmingunartími (klst.)	55,0 ± 4,8

* Mælt í lok 30 mínútna innrennslis

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í fjölskammta rannsóknum á dýrum virðast eituráhrif ldoxórubicíns í lípósómum mjög svipuð og hjá mönnum sem fengið hafa langtíma innrennsli með venjulegu doxórubicín hýdróklóríði. Varðandi doxórubicín í lípósómum þá leiðir hjúpun doxórubicín hýdróklóríðs í pegýleruðum lípósómum til mismunandi öflugra áhrifa samkvæmt eftirfarandi:

Eituráhrif á hjarta

Rannsóknir á kaninum hafa sýnt að eituráhrif doxórubicíns í lípósómum á hjarta er minni samanborið við venjulegt doxórubicín hýdróklóríð lyfjaform.

Eituráhrif á húð

Í rannsóknum gerðum á rottum og hundum eftir endurtekna gjöf doxórubicíns í lípósómum komu fram alvarlegar húðbólgu og sáramyndanir eftir klíníska skammta. Í rannsókn á hundum komu þessar húðskemmdir sjaldnar fyrir og voru minna alvarlegar þegar skammtar voru minnkaðir eða lengra millibil haft milli skammta. Svipaðar húðskemmdir, sem er lýst sem handa-fótaheilkenni, komu einnig fyrir hjá sjúklingum eftir langtíma innrennsli í bláæð (sjá kafla 4.8).

Bráðaofnæmislík svörun

Í fjölskammta rannsóknum á eituráhrif hjá hundum kom fram, eftir gjöf pegýleraðra lípósóma (lyfleysa), bráð svörun sem einkenndist af lágum blóðþrýstingi, fölri slímhúð, auknu munnvatnsrennsli, uppköstum og tímabundinni ofvirkni þar sem vanvirkni og slen fylgdi á eftir. Svipuð viðbrögð, en ekki eins alvarleg, komu einnig fram hjá hundum sem meðhöndlaðir voru með doxórubicíni í lípósómum og venjulegu doxórubicíni.

Blóðþrýstingslækkun var ekki eins mikil eftir formeðferð með andhistamínunum. Hins vegar var svörunin ekki lífshættuleg og hundarnir jöfnuðu sig fljótlega eftir að meðferð var stöðvuð.

Staðbundin eituráhrif

Þó rannsóknir við gjöf undir húð benda til þess að doxórubicín í lípósómum samanborið við venjulegt doxórubicín hýdróklóríð valdi minni staðbundinni ertingu og skemmd á vef eftir hugsanlegan leka úr æð.

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Enda þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar á doxórubicín í lípósómum er vitað að doxórubicín hýdróklóríð, sem er hið lyfjafræðilega virka innihaldsefni Celdoxome pegylated liposomal, er stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi. Pegýleruð lyfleysu lípósóm eru hvorki stökkbreytandi né hafa eituráhrif á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun

Doxórubicín í lípósómum leiddi til vægrar eða meðalmikillar rýrnunar á eggjastokkum og eistum í músum eftir stakan 36 mg/kg skammt. Minnkuð þyngd eistna og minnkað magn sæðisfrumna kom fram hjá rottum eftir endurtekna skammta $\geq 0,25$ mg/kg/dag og dreifðar hrönnunarbreytingar í sáðpíplum og veruleg minnkun á myndun sæðisfrumna komu fram í hundum eftir endurtekna skammta 1 mg/kg/dag (sjá kafla 4.6).

Eituráhrif á nýru

Rannsókn hefur sýnt fram á að stakur skammtur af doxórubicíni í lípósómum í bláæð, tvisvar sinnum stærri en meðferðarskammtur, hefur eituráhrif á nýru hjá öpum. Eituráhrif á nýru hafa jafnvel komið í ljós við minni staka skammta af doxórubicín hýdróklóríði hjá rottum og kaninum. Þar sem mat á öryggisupplýsingum úr gagnagrunni eftir markaðssetningu fyrir doxórubicín í lípósómum hefur ekki bent til marktækra eituráhrifa á nýru, sem tengjast liposomal doxórubicíni, er hugsanlegt að þessar niðurstöður frá öpum hafi ekki þýðingu varðandi áhættumat hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

N-(karbónýl-metoxýpólýetýlen glýkól 2000)-1,2-tvístearoyl-sn-glycero-3 fosfóetanólámín natríumsalt (MPEG-DSPE)

Fosfatidýlkólín, hýdrógenerað (úr sojabaunum) (HSPC)

Kólester-5-en-3β-ól

Ammoníumsúlfat

Súkrósi

Histidín

Vatn fyrir stungulyf

Saltsýra (til að stilla pH)

Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

18 mánuðir.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluáðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og ætti ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glerhettuglös af gerð I með brómóbútýl-gúmmítappa og áli og PP flettiloki sem innihalda 10 ml (20 mg) eða 25 ml (50 mg).

Pakkningastærð

1 hettuglas

10 hettuglös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notið ekki lyfið ef sýnileg merki eru um útfellingu eða einhverjar aðrar agnir.

Gæta á varúðar þegar Celdoxome pegylated liposomal ördreifna er handleikin. Notkun hanska er nauðsynleg. Ef Celdoxome pegylated liposomal kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal strax þvo svæðið vandlega með sápu og vatni. Meðhöndlun og förgun Celdoxome pegylated liposomal á að vera eins og við á um önnur krabbameinslyf í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

Ákveða skal skammtinn af Celdoxome pegylated liposomal sem gefa á (miðast við ráðlagðan skammt og líkamsyfirborð sjúklings). Draga skal viðeigandi rúmmál af Celdoxome pegylated liposomal upp í sæfða sprautu. Smitgátar skal gætt í hvívetna þar sem engin rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni eru í Celdoxome pegylated liposomal. Viðeigandi skammt af Celdoxome pegylated liposomal skal þynna með glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn áður en það er gefið. Fyrir skammta < 90 mg þarf að þynna Celdoxome pegylated liposomal í 250 ml og fyrir skammta ≥ 90 mg þarf að þynna Celdoxome pegylated liposomal í 500 ml. Innrennslíð má taka 60 eða 90 mínútur eins og skýrt er frá í kafla 4.2.

Útfelling getur myndast í Celdoxome pegylated liposomal lausninni ef önnur lausn en glúkósi 50 mg/ml (5%) innrennslislausn er notuð til þynningar eða ef einhver bakteríuheftandi efni eru til

staðar eins og bensýlalkóhól.

Mælt er með því að Celdoxome pegylated liposomal innrennslisslangan sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%). Gefa má innrennslið í útbláæð. Ekki nota innfellda síu.

Farga skal hettuglösum með lyfjaleifum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15 september 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA

1. HEITI LYFS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml innrennslisþykkni, ördreifa doxórubicín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni, ördreiflu inniheldur 2 mg af doxórubicín hýdróklóríði í pegýleruðum lípósómum.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur N-(karbónýl-metoxýpólýetýlen glýkól 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 fosföetanólámín natriúmsalt, fullhert fosfatidýlkólín (úr sojabauunum), kólester-5-en-3β-ól, ammoníumsúlfat, súkrósa, histidín, vatn fyrir stungulyf, saltsýru og natríumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, ördreifa

20 mg/10 ml
1 hettuglas
10 hettuglös

50 mg/25 ml
1 hettuglas
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki útskiptanlegt við doxórubicín hýdróklóríð í öðrum lyfjaformum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Frumuskemmandi

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

GLERHETTUGLAS (25 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sæft þykkni

doxórubicín hýdróklóríð

i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/25 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

GLERHETTUGLAS (10 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sæft þykkni

doxórubicín hýdróklóríð

i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/10 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml innrennslisþykkni, ördreifla doxórubicín hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Celdoxome pegylated liposomal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Celdoxome pegylated liposomal
3. Hvernig nota á Celdoxome pegylated liposomal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Celdoxome pegylated liposomal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Celdoxome pegylated liposomal og við hverju það er notað

Celdoxome pegylated liposomal er ælshemjandi lyf.

Celdoxome pegylated liposomal er notað til meðferðar við brjóstakrabbameini hjá sjúklingum sem eru í hættu að fá hjartasjúkdóma. Celdoxome pegylated liposomal er einnig notað til meðferðar á krabbameini í eggjastokkum. Það er notað til að drepa krabbameinsfrumur, draga úr stærð æxlis, seinka vexti æxlis og auka lífslíkur sjúklings.

Celdoxome pegylated liposomal er einnig notað í samsettri meðferð með öðru lyfi, bortezomibi, til meðferðar á mergæxli, sem er krabbamein í blóði, hjá sjúklingum sem hafa að minnsta kosti fengið eina fyrri meðferð.

Celdoxome pegylated liposomal er einnig notað til að bæta einkenni Kaposi-sarkmeins, þ.m.t að halda krabbameininu niðri og jafnvel að draga úr því. Önnur einkenni Kaposi-sarkmeins eins og t.d. bólga í kringum æxlið getur rénað eða horfið.

Celdoxome pegylated liposomal inniheldur lyf sem drepur krabbameinsfrumur á sértækan hátt. Doxórubicín hýdróklóríð í Celdoxome pegylated liposomal er umlukið þunnum hjúp sem kallaður er pegýlerað lípósóm, en það hjálpar lyfinu að komast úr blóðrás til krabbameinsvefja frekar en til heilbrigðra vefja.

2. Áður en byrjað er að nota Celdoxome pegylated liposomal

Ekki má nota Celdoxome pegylated liposomal

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir doxórubicín hýdróklóríði, jarðhnetum eða soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Celdoxome pegylated liposomal er notað:

- ef þú ert í einhverri meðferð við hjartasjúkdómi eða lifrarsjúkdómi
- ef þú ert með sykursýki, þar sem Celdoxome pegylated liposomal inniheldur sykur sem getur orðið til þess að aðlaga þurfi skammta lyfsins að sykursýkismeðferðinni

- ef þú ert með Kaposi-sarkmein og miltað hefur verið fjarlægt
- ef þú tekur eftir sárum, mislitun eða óþægindum í munni.

Tilvik millivefslungnasjúkdóms hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fá doxórubicín á pegýleruðu lípósóm formi, þar á meðal tilvik sem leiddu til dauða. Einkenni millivefslungnasjúkdóms eru hósti og mæði, stundum ásamt hita, sem er ekki af völdum líkamlegrar áreynslu. Ef þú tekur eftir einkennum sem gætu verið merki um millivefslungnasjúkdóm skaltu leita lækniástoðar tafarlaust.

Börn og unglingar

Celdoxome pegylated liposomal er ekki ætlað börnum og unglingum þar sem ekki er vitað hvaða áhrif lyfið hafi á þá.

Notkun annarra lyfja samhliða Celdoxome pegylated liposomal

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita

- um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð;
- ef þú hefur verið eða ert í einhverri annari krabbameinsmeðferð, einkum verður að gæta varúðar ef meðferðin veldur hvítkornafæð vegna þess að frekari fækkun hvítra blóðkorna getur orðið. Ræðið um það við lækni ef þú ert ekki viss um meðferðir eða sjúkdóma sem þú hefur fengið.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þar sem virka efnið doxórubicín hýdróklóríð í Celdoxome pegylated liposomal getur valdið fósturskaða, er nauðsynlegt að láta lækni vita ef grunur er um þungun. Konur eiga að forðast þungun á meðan þær eða makar þeirra fá meðferð með Celdoxome pegylated liposomal og næstu sex mánuði eftir að meðferð með Celdoxome pegylated liposomal lýkur.

Þar sem doxórubicín hýdróklóríð getur verið hættulegt fyrir brjóstmylkinga verða konur að hætta brjóstgjöf áður en meðferð með Celdoxome pegylated liposomal hefst. Til að komast hjá HIV-smiti mæla lækna með að HIV-smitaðar konur gefi ekki undir nokkrum kringumstæðum börnum brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Stjórnið hvorki tækjum né vélum ef þið finnið fyrir þreytu eða syfju vegna meðferðar með Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal inniheldur sojaolíu og natríum

Celdoxome pegylated liposomal inniheldur sojaolíu. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabáunum mega ekki nota lyfið. Sjá „Ekki má nota Celdoxome pegylated liposomal“.

Celdoxome pegylated liposomal inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal er lyf með sértæka lyfjafræðilega eiginleika. Því má ekki gefa önnur doxórubicín hýdróklóríð lyf í staðinn.

Stærð Celdoxome pegylated liposomal skammts

Ef þú ert í meðferð við brjóstakrabbameini eða krabbameini í eggjastokkum, er Celdoxome pegylated liposomal gefið í skammtinum 50 mg á hvern fermetra líkamsyfirborðs (fer eftir hæð og þyngd). Skammturinn er endurtekinn á 4 vikna fresti eins lengi og sjúkdómurinn versnar ekki og þú þolir meðferðina.

Ef þú ert í meðferð við mergæxli og hefur að minnsta kosti fengið eina fyrri meðferð, er Celdoxome

pegylated liposomal gefið í skammtinum 30 mg á hvern fermetra líkamsyfirborðs (fer eftir hæð og þyngd) með klukkustundar innrennsli í bláæð á degi 4 í þriggja vikna meðferðarlotu bortezomibs, strax á eftir innrennsli bortezomibs. Skammturinn er endurtekinn eins lengi og svörun og þol er fullnægjandi.

Ef þú ert í meðferð við Kaposi-sarkmeini, er Celdoxome pegylated liposomal gefið í skammtinum 20 mg á hvern fermetra líkamsyfirborðs (fer eftir hæð og þyngd). Skammturinn er endurtekinn á 2 til 3 vikna fresti í 2-3 mánuði, síðan má gefa lyfið eins oft og nauðsyn þykir til að viðhalda bata.

Aðferð við gjöf Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal er gefið af lækni sem dreypi (innrennsli) í bláæð. Innrennslið getur tekið frá 30 mínútum til meira en klukkustundar (þ.e. 90 mínútur), háð stærð skammts og ábendingu.

Ef notaður er stærri skammtur af Celdoxome pegylated liposomal en mælt er fyrir um

Bráðaofskömmun veldur því að aukaverkanir verða alvarlegri, t.d. sár í munni eða hvítkornafæð og blóðflagnafæð. Meðferð er m.a. gjöf sýklalyfja, blóðflögugjöf, notkun þátta sem hvetja framleiðslu hvítra blóðkorna og einkennabundin meðferð við sárum í munni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meðan á innrennslinu stendur

Meðan á innrennsli Celdoxome pegylated liposomal stendur geta eftirtaldar aukaverkanir komið fyrir:

- veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi, erfiðleika við að kyngja eða anda, útbrot með kláða (ofsakláði)
- bólga og þrenging í öndunarvegi lungnanna sem veldur hósta, hvæsandi öndun og mæði (astma)
- andlitsroði, aukin svitamyndun, hrollur eða hiti
- verkur eða óþægindi fyrir brjósti
- bakverkur
- hár eða lágur blóðþrýstingur
- hraður hjartsláttur
- flog (flogakrampi)

Það getur komið fyrir að innrennslisvökvinn leki úr æð og inn í vefi undir húð. Ef sviði eða særindi koma fram meðan á innrennsli Celdoxome pegylated liposomal stendur, skal strax gera lækni viðvart.

Alvarlegar aukaverkanir

Hafið strax samband við lækni ef einhver af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum kemur fram:

- þú færð hita, finnur fyrir þreytu eða ef þú ert með merki um marbletti eða blæðingar (mjög algengt)
- roði, þroti, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum eða fótum (handa-fótaheilkenni). Þessar aukaverkanir eru mjög algengar og eru stundum alvarlegar. Í alvarlegum tilfellum geta þessar aukaverkanir truflað daglegt líf og geta varað í 4 vikur eða lengur áður en þær lagast alveg. Læknirinn getur farið fram á að fresta meðferð og/eða minnka skammtinn í næstu meðferð (sjá leiðbeiningar hér fyrir neðan um hvernig koma má í veg fyrir handa-fótaheilkenni)
- sár í munni, verulegur niðurgangur eða uppköst eða ógleði (mjög algengt)
- sýkingar (algengt), meðal annars sýking í lungum (lungnabólga) eða sýkingar sem geta haft áhrif á sjónina
- mæði (algengt)

- verulegur magaverkur (algengt)
- verulegur slappleiki (algengt)
- veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi, erfiðleika við að kyngja eða anda, útbrot með kláða (ofsakláði) (sjaldgæft)
- hjartastopp, hjartabilun, þar sem hjartað dælir ekki nógu blóði til líkamans, sem veldur mæði og getur leitt til þrota í fótleggjum (sjaldgæft)
- blóðtappi sem færast til lungna, sem veldur brjóstverk og mæði (sjaldgæft)
- þroti, hiti eða eymsli í mjúkvefjum fótleggja, stundum ásamt verk, sem versnar við stöðu eða göngu (mjög sjaldgæft)
- alvarleg eða lífshættuleg útbrot með blöðrum og flögnun húðar, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (Stevens-Johnson heilkenni) eða á mest öllum líkamanum (húðþekjudrepslos) (mjög sjaldgæft)

Aðrar aukaverkanir

Á milli innrennisskammta getur eftirfarandi komið fyrir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna sem getur aukið hættuna á sýkingum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur lítið magn hvítra blóðkorna valdið alvarlegum sýkingum. Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) getur valdið þreytu, og fækkun blóðflagna í blóði getur aukið hættuna á blæðingum. Hugsanlegar breytingar á blóðfrumum eru ástæðan fyrir nauðsyn reglulegra blóðmælinga.
- minnkuð matarlyst
- hægðatregða
- húðútbrot, meðal annars roði í húð, ofnæmishúðútbrot, rauð eða upphleypt húðútbrot
- hármisssir
- verkir, meðal annars í vöðvum og brjóstvöðva, liðum, handlegg eða fótlegg
- mikil þreyta

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar, meðal annars alvarleg sýking í öllum líkamanum (sýklasótt), sýkingar í lungum, herpes zoster veirusýkingar (ristill), ákveðin bakteríusýking (mycobacterium avium complex sýking), þvagfærasýking, sveppasýkingar (meðal annars hvítsveppasýking og þruska í munni), sýking í hárrótum, sýking eða erting í hálsi, sýking í nefi, kinn- og ennisholum eða hálsi (kvef)
- lítill fjöldi ákveðinna hvítra blóðkorna (daufkyrninga) ásamt hita
- mikið þyngdartap og vöðvarýrnun, vökvaskortur í líkamanum (vessaþurrð), lág gildi kalíums, natríums eða kalsíums í blóði
- ringlun, kvíði, þunglyndi, svefnerfiðleikar
- taugaskemmdir sem geta valdið náladofa, doða, verk eða minnkuðu sársaukaskyni, taugaverk, óeðlilegri tilfinningu í húð (t.d. tilfinning að eitthvað stingi eða skríði), minnkaðri tilfinningu eða næmi, sérstaklega í húð
- breytt bragðskyn, höfuðverkur, mikil syfja ásamt orkuleysi, sundl
- bólgin augu (tárubólga)
- hraður hjartsláttur
- hár eða lágur blóðþrýstingur, andlitsroði
- mæði sem getur komið fram við líkamlega áreynslu, blóðnasir, hósti
- bólgin slímhúð í maga eða vélinda, munnangur (sár í munni), meltingartruflanir, kyngingarerfiðleikar, verkur í munni, munnþurrkur
- húðvandamál, meðal annars flagnandi eða þurr húð, roði í húð, blaðra eða sár á húð, kláði, dökkir húðflekki
- mikil svitamyndum
- vöðvakrampar eða -eymsli
- verkir, meðal annars í vöðvum, beinum eða baki
- verkur við þvaglát
- ofnæmisviðbrögð við innrennsli lyfsins, flensulík veikindi, hrollur, bólga í slímhúð í holrúmum og göngum í líkamanum, eins og nefi, munni eða barka, máttleysi, almenn vanlíðan, þroti vegna uppsöfnunar vökva í líkamanum, þroti í höndum, ökkulum og fótum
- þyngdartap

Þegar Celdoxome pegylated liposomal er notað eitt og sér eru minni líkur á að þessar aukaverkanir komi fram og sumar hafa alls ekki komið fram.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- herpes simplex veirusýking (áblástur eða kynfæraáblástur), sveppasýking
- lítill fjöldi allra gerða blóðfruma, aukinn fjöldi blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna)
- ofnæmisviðbrögð
- hátt gildi kalíums í blóð, lágt gildi magnesíums í blóði
- taugaskemmdir sem hafa áhrif á meira en eitt svæði líkamans
- flog (flogakrampi), yfirlið
- óþægileg eða sársaukafull tilfinning, sérstaklega við snertingu, syfja
- þokusýn, tárbot augu
- tilfinning fyrir hröðum eða óreglulegum hjartslætti (hjartsláttarónot), hjartavöðvasjúkdómur, hjartaskemmd
- vefjaskemmd (drep) á stungustað, bólgnar æðar sem valda þrota og verk, sundl þegar sest eða staðið er upp
- óþægindi fyrir brjósti
- vindgangur, tannholdsbólga
- húðvandamál eða húðútbrot, meðal annars flagnandi húð eða húð sem losnar frá, ofnæmishúðútbrot, sár eða ofsakláðaútbrot á húð, mislitun húðar, breyting á eðlilegum lit (litarefni) húðar, litlir rauðir eða fjólubláir blettir vegna blæðinga undir húð, naglavandamál, þrymlabólur
- vöðvamáttleysi
- verkur í brjóstum
- erting eða verkur á stungustað
- þroti í andliti, hár líkamshiti
- einkenni (eins og bólga, roði eða verkur) koma til baka á hluta líkamans sem var áður meðhöndlaður með geislameðferð eða varð áður fyrir skemmdum vegna gjafar krabbameinslyfs í æð

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sýking sem kemur fram hjá fólki með veikt ónæmiskerfi
- lítill fjöldi blóðfruma myndast í beinmerg
- bólga í sjónhimnu, sem getur valdið breytingum á sjón eða blindu
- óeðlilegur hjartsláttur, óeðlilegt hjartalínurit og mögulega hægur hjartsláttur, hjartavandamál sem hafa áhrif á hjartsláttinn og taktinn, blámi í húð og slímhúð vegna lítils súrefnis í blóði
- víkkun blóðæða
- herpingur í hálsi
- sár og bólgin tunga, sár á vör
- húðútbrot með vökvafylltum blöðrum
- leggangasýking, roði á pung
- vandamál tengd slímhúð í holrúmunum og göngum í líkamanum, eins og nefi, munni eða barka
- óeðlilegar niðurstöður lifrablóðprófa, hækkuð gildi „kreatínins“ í blóði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- krabbamein í blóði sem þróast hratt og hefur áhrif á blóðfrumur (brátt mergfrumuhvítblæði), beinmergssjúkdómur sem hefur áhrif á blóðfrumur (mergrangvaxtarheilkenni), krabbamein í munni eða vör
- hósti og mæði, hugsanlega ásamt hita, sem ekki kemur í kjölfar líkamlegrar áreynslu (millivefslungnasjúkdómur)

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

Leiðbeiningar um hvernig koma má í veg fyrir og meðhöndla handa-fótaheilkenni fela í sér að

- dýfa höndum og/eða fótum í fat með köldu vatni þegar tækifæri gefst til (t.d. meðan horft er á sjónvarp, lesið eða hlustað á útvarp)
- vera berhent og berfætt (ekki nota hanska, sokka o.s.frv.)
- halda sig á köldum stöðum
- fara í kalt bað þegar heitt er í veðri
- forðast kröftugar æfingar sem gætu valdið meiðslum á fótum (t.d. skokk)
- forðast að húðin komist í snertingu við mjög heitt vatn (t.d. heitur pottur, gufubað)
- forðast þröngan fótabúnað eða háhælaða skó.

Pyridoxín (B6-vítamín):

- B6-vítamín fæst án lyfseðils
- takið 50-150 mg daglega í upphafi fyrstu merkja um roða eða náladofa.

5. Hvernig geyma á Celdoxome pegylated liposomal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni.

Óopnað hettuglas

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C). Má ekki frjósa.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C. Farga skal hettuglösum með lyfjaleifum.

Ekki skal nota lyfið ef sýnileg merki eru um útfellingu eða einhverjar aðrar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Celdoxome pegylated liposomal inniheldur

- Virka innihaldsefnið er doxórubicín hýdróklóríð. Hver ml af Celdoxome pegylated liposomal inniheldur 2 mg doxórubicín hýdróklóríð í pegýleraðri lípósóm samsetningu.
- Önnur innihaldsefni eru N-(karbónýl-metoxýpólýetýlen glýkól 2000)-1,2-tvistearóýl-sn-glýceró-3 fosfóetanólámín natríumsalt (MPEG-DSPE), fullhert fosfatidýlkólín (úr sojabauunum) (HSPC), kólest-5-en-3β-ól, ammoníumsúlfat, súkrósi, histidín, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til að stilla sýrustig) og natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig). Sjá kafla 2 „Celdoxome pegylated liposomal inniheldur sojaolíu og natríum“.

Lýsing á útliti Celdoxome pegylated liposomal og pakkningastærðir

Innrennislíþykkið, ördreifan er sæfð, hálfagnsæ og rauð með pH 6,5. Celdoxome pegylated

liposomal er fáanlegt í glerhettuglösum með 10 ml (20 mg) eða 25 ml (50 mg).

Hver pakkning inniheldur 1 eða 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum (sjá kafla 3):

Gæta á varúðar þegar Celdoxome pegylated liposomal er handleikið. Notkun hanska er nauðsynleg. Ef Celdoxome pegylated liposomal kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal strax þvo svæðið vandlega með sápu og vatni. Meðhöndlun og förgun Celdoxome pegylated liposomal á að vera eins og við á um önnur krabbameinslyf.

Ákveðið skammtinn af Celdoxome pegylated liposomal sem gefa á (miðast við ráðlagðan skammt og líkamsyfirborð sjúklings). Dragið viðeigandi rúmmál af Celdoxome pegylated liposomal upp í sæfða sprautu. Smitgátar skal gætt í hvívetna þar sem engin rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni eru í Celdoxome pegylated liposomal. Viðeigandi skammt af Celdoxome pegylated liposomal skal þynna með glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennisláusn áður en það er gefið. Fyrir skammta < 90 mg á að þynna Celdoxome pegylated liposomal í 250 ml og fyrir skammta ≥ 90 mg á að þynna Celdoxome pegylated liposomal í 500 ml.

Til að minnka hættuna á innrennlistengdum aukaverkunum er byrjunarskammturinn ekki gefinn hraðar en 1 mg/mín. Ef ekki kemur til innrennlistengdra aukaverkana, má gefa seinni Celdoxome pegylated liposomal innrennsli á 60 mínútum.

Í rannsóknaráætlun á brjóstakrabbameini var heimiluð eftirfarandi breyting á innrennslinu hjá þeim sjúklingum sem urðu fyrir innrennlistengdum aukaverkunum: 5% heildarskammtsins var gefinn hægt fyrstu 15 mínúturnar. Ef sjúklingur þoldi hann án aukaverkana var innrennlishraðinn tvöfaldaður næstu 15 mínúturnar. Ef hann þoldist án aukaverkana var innrennsli lyfsins lokið á næstu klukkustund og var því heildarinnrennlistíminn 90 mínútur.

Ef sjúklingur fær fljótt einkenni eða sýnir merki um innrennlistengdar aukaverkanir skal strax stöðva innrennslið, gefa viðeigandi forlyfjagjöf (andhistamín og/eða skammverkandi barkstera) og síðan hefja innrennsli aftur með minni hraða.

Útfelling getur myndast í Celdoxome pegylated liposomal lausninni ef önnur lausn en glúkósi 50 mg/ml (5%) innrennslislausn er notuð til þynningar eða ef einhver bakteríuheftandi efni eru til staðar eins og bensýlalkóhól.

Mælt er með því að innrennslisslanga Celdoxome pegylated liposomal sé tengd í gegnum hliðartengi bláæðaslöngu með glúkósa 50 mg/ml (5%). Gefa má innrennslið í útbláæð. Ekki nota slöngusíu.

VIÐAUKI IV
VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á
SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir doxórubicín eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum um millivefslungnasjúkdóm í heimildum og tilkynningum, þ.m.t. nokkur tilfelli þar sem um var að ræða nán tengsl í tíma, telur PRAC að orsakasamhengi á milli doxórubicíns á pegýleruðu lípósóm formi og millivefslungnasjúkdóms sé að minnsta kosti hugsanlegur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda doxórubicín á pegýleruðu lípósóm formi til samræmis við það.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir doxórubicín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur doxórubicín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.