

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato infuzinei dispersijai ml yra 2 mg pegiliuotos liposominės formos doksorubicino hidrochlorido (*doxorubicini hydrochloridum*).

Celdoxome pegylated liposomal koncentratas infuzinei dispersijai, liposominė forma, yra doksorubicino hidrochloridas, esantis liposomose, kurių paviršius dengtas metokspolietileno glikoliu (MPEG). Šis procesas vadinamas pegiliacija, jis apsaugo liposomas nuo aptikimo mononukleininėje fagocitų sistemoje (MFS), tai ilgina kraujo apytakos laiką.

### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato infuzinei dispersijai ml yra 9,6 mg pilnai hidrinto sojų fosfatidilcholino (iš sojų pupelių) (žr. 4.3 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuzinei dispersijai (sterilus koncentratas)

Pusskaidrė, raudona suspensija, kurios pH yra 6,5.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Celdoxome pegylated liposomal skirtas suaugusiesiems:

- kaip monoterapija pacientams, sergantiems metastaziniu krūties vėžiu, esant padidėjusiai širdies sutrikimų rizikai.
- pažengusiam kiaušidžių vėžiui gydyti pacientėms, kurioms nepadėjo pirmos eilės chemoterapinio gydymo platinos vaistiniais preparatais režimas.
- progresuojančiai dauginai mielomai gydyti derinant su bortezomibu pacientams, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas ir kuriems jau buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija arba kuriems ji netinka.
- su AIDS susijusiai Kapoši (*Kaposi*) sarkomai (KS) gydyti pacientams, kurių nedidelis CD4 skaičius ( $< 200$  CD4 limfocitų/mm<sup>3</sup>) ir kurie serga išplitusia mukokutanine arba visceraline liga.

Celdoxome pegylated liposomal gali būti vartojamas kaip pirmos eilės sisteminė chemoterapija arba kaip antros eilės chemoterapija AIDS-KS sergantiems pacientams, kurių liga progresavo arba kurie netoleravo ankstesnės sudėtinės sisteminės chemoterapijos, kurią sudarė bent du iš toliau išvardytų vaistinių preparatų: žiemės (lot. *vinca*) alkaloidas, bleomicinas ir standartinis doksorubicinas (arba kitas antraciklinas).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Celdoxome pegylated liposomal reikia skirti tik prižiūrint kvalifikuotam onkologui, kuris specializuojasi gydymo citotoksiniais vaistiniais preparatais srityje.

Celdoxome pegylated liposomal farmakokinetinės savybės yra unikalios, negalima jo skirti pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

## Dozavimas

### Krūties vėžys arba kiaušidžių vėžys

Celdoxome pegylated liposomal turi būti skiriamas į veną 50 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto doze kartą per 4 savaites tol, kol liga neprogresuoja ir pacientas toleruoja gydymą.

### Dauginė mieloma

4-ąją trijų savaitių gydymo bortezomibu kurso dieną iš karto po bortezomibo infuzijos pabaigos per 1 valandą turi būti sulašinama 30 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto Celdoxome pegylated liposomal dozė. Bortezomibo gydymo kursas kartojamas kas 3 savaites: 1, 4, 8 ir 11 dieną lašinama 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė. Dozė lašinama kartotinai tol, kol pacientas į gydymą patenkinamai reaguoja ir jį toleruoja. Jeigu medicininio požiūriu būtina, 4 dieną abiejų vaistinių preparatų dozavimas gali būti atidėtas ne ilgesniam kaip 48 valandų laikotarpiui. Tarp bortezomibo dozių turi būti mažiausiai 72 valandų pertrauka.

### Su AIDS susijusi KS

Celdoxome pegylated liposomal turi būti lašinamas į veną po 20 mg/m<sup>2</sup> kas dvi ar tris savaites. Reikia vengti trumpesnių negu 10 dienų intervalų, kadangi negalima atmesti vaistinio preparato susikaupimo ir padidėjusio toksinio poveikio galimybės. Norint pasiekti terapinio atsako, pacientą gydyti rekomenduojama nuo dviejų iki trijų mėnesių. Gydymą reikia tęsti tiek, kiek reikia, kad būtų išlaikomas terapinis atsakas.

### Visiems pacientams

Jeigu pacientui pasireiškia ankstyvieji reakcijos į infuziją simptomai arba požymiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), infuziją būtina nedelsiant nutraukti, reikia skirti tinkamą premedikaciją (antihistaminu ir (arba) trumpai veikiančiu kortikosteroidu) ir pradėti gydymą iš naujo mažesniu greičiu.

### Nurodymai dėl Celdoxome pegylated liposomal dozės koregavimo

Norint kontroliuoti nepageidaujamas reakcijas, pvz., delnų ir padų eritrodizesteziją (DPE), stomatitą ar hematologinį toksinį poveikį, dozę galima sumažinti arba atidėti. Kaip keisti Celdoxome pegylated liposomal dozes dėl šių nepageidaujamų reakcijų, nurodyta toliau lentelėse. Toksinio poveikio laipsniai šiose lentelėse nurodyti remiantis Nacionalinio vėžio instituto bendraisiais toksiškumo kriterijais (NVI-BTK).

DPE (1 lentelė) ir stomatito (2 lentelė) lentelėse pateiktas dozės koregavimo grafikas, kurio buvo laikomasi atliekant krūties ar kiaušidžių vėžio gydymo klinikinius tyrimus (rekomenduojamo 4 savaitių gydymo ciklo koregavimas). Jeigu pacientams, sergantiems su AIDS susijusia KS, pasireiškia tokio pobūdžio toksinis poveikis, rekomenduojamas nuo 2 iki 3 savaitių gydymo ciklas gali būti koreguojamas panašiai.

Hematologinio toksinio poveikio lentelėje (3 lentelė) pateikiamas grafikas, kurio buvo laikomasi koreguojant dozes klinikinių tyrimų metu gydant tik krūties ar kiaušidžių vėžį. Dozių koregavimas AIDS-KS sergantiems pacientams pateikiamas toliau esančioje 4 lentelėje.

**1 lentelė. Delnų ir padų eritrodizestezija**

Toksinio poveikio laipsnis atliekant vertinimą	Savaitė po ankstesnės Celdoxome pegylated liposomal dozės		
	4 savaitė	5 savaitė	6 savaitė
<b>1 laipsnis</b> (nesunki eritema, patinimas arba pleiskanojimas, netrikdantis kasdienės veiklos)	<b>Skirti naują dozę, nebent</b> pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukti dar savaitę	<b>Skirti naują dozę, nebent</b> pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukti dar savaitę	<b>Sumažinti dozę 25 %; grįžti prie 4 savaičių intervalo</b>
<b>2 laipsnis</b> (eritema, pleiskanojimas arba patinimas, trikdkantis, tačiau netrukdkantis normaliai fizinei veiklai; mažos, mažesnės negu 2 cm skersmens pūslės arba opelės)	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Sumažinti dozę 25 %; grįžti prie 4 savaičių intervalo</b>
<b>3 laipsnis</b> (pūslės, opos arba patinimas, trukdkantis vaikščioti ar užsiimti kita kasdiene veikla; pacientas negali dėvėti įprastų drabužių)	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Nutraukti gydymą</b>
<b>4 laipsnis</b> (išplitęs arba lokalus procesas, dėl kurio kyla infekcinės komplikacijos, pacientas prikaustytas prie lovos arba hospitalizuojamas)	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Nutraukti gydymą</b>

**2 lentelė. Stomatitas**

Toksinio poveikio laipsnis atliekant vertinimą	Savaitė po ankstesnės Celdoxome pegylated liposomal dozės		
	4 savaitė	5 savaitė	6 savaitė
<b>1 laipsnis</b> (neskausmingos opos, eritema arba nedidelis skausmingumas)	<b>Skirti naują dozę, nebent</b> pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio stomatitas; tokiu atveju palaukti dar savaitę	<b>Skirti naują dozę, nebent</b> pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio stomatitas; tokiu atveju palaukti dar savaitę	<b>Sumažinti dozę 25 %; grįžti prie 4 savaičių intervalo arba nutraukti gydymą (pagal gydytojo įvertinimą)</b>
<b>2 laipsnis</b> (skausminga eritema, edema arba opos, tačiau gali valgyti)	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Sumažinti dozę 25 %; grįžti prie 4 savaičių intervalo arba nutraukti gydymą (pagal gydytojo įvertinimą)</b>

<b>3 laipsnis</b> (skausminga eritema, edema arba opos, tačiau negali valgyti)	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Nutraukti gydymą</b>
<b>4 laipsnis</b> (reikalingas parenterinis arba enterinis maitinimas)	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Palaukti dar savaitę</b>	<b>Nutraukti gydymą</b>

**3 lentelė. Hematologinis toksinis poveikis (ANS arba trombocitai) – krūties arba kiaušidžių vėžiu sergančių pacientų gydymas**

<b>LAIPSNIS</b>	<b>Absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)</b>	<b>TROMBOCITAI</b>	<b>KOREGAVIMAS</b>
<b>1 laipsnis</b>	1 500-1 900	75 000-150 000	Tęsti gydymą nemažinant dozės.
<b>2 laipsnis</b>	1 000-< 1 500	50 000-< 75 000	Palaukti, kol bus ANS $\geq$ 1 500 ir trombocitų skaičius $\geq$ 75 000; skirti naują dozę jos nemažinant.
<b>3 laipsnis</b>	500-< 1 000	25 000-< 50 000	Palaukti, kol bus ANS $\geq$ 1 500 ir trombocitų skaičius $\geq$ 75 000; skirti naują dozę jos nemažinant.
<b>4 laipsnis</b>	< 500	< 25 000	Palaukti, kol bus ANS $\geq$ 1 500 ir trombocitų skaičius $\geq$ 75 000; sumažinti dozę 25 % arba toliau skirti visą dozę, papildomai skiriant augimo faktorių.

Jei daugine mieloma sergantiems pacientams, gydomiems Celdoxome pegylated liposomal ir bortezomibo deriniu, pasireiškia DPE ar stomatitas, Celdoxome pegylated liposomal dozę reikia koreguoti taip, kaip nurodyta atitinkamai 1 ir 2 lentelėje (žr. pirmiau). Toliau 4 lentelėje pateikiamas planas, pagal kurį klinikinių tyrimų su daugine mieloma sergančiais pacientais, gydomais Celdoxome pegylated liposomal ir bortezomibo deriniu, metu buvo koreguojama dozė. Daugiau informacijos apie bortezomibo dozavimą ir dozės koregavimą galima rasti bortezomibo PCS.

**4 lentelė. Dozės koregavimas, kai daugine mieloma sergantys pacientai gydomi Celdoxome pegylated liposomal ir bortezomibo deriniu**

<b>Paciento būklė</b>	<b>Celdoxome pegylated liposomal</b>	<b>Bortezomibas</b>
Karščiavimas $\geq$ 38 °C ir ANS $<$ 1 000/mm <sup>3</sup>	Iki 4 dienos: šio ciklo metu vaistinio preparato neskirti. Po 4 dienos: kitą dozę sumažinti 25 %.	Kitą dozę sumažinti 25 %.
Bet kurią kiekvieno ciklo dieną po 1 dienos: trombocitų skaičius $<$ 25 000/mm <sup>3</sup> hemoglobino koncentracija $<$ 8 g/dl ANS $<$ 500/mm <sup>3</sup>	Iki 4 dienos: šio ciklo metu vaistinio preparato neskirti. Po 4 dienos: jei bortezomibo dozė sumažinta dėl hematologinio toksinio poveikio, kitų ciklų metu dozę sumažinti 25 %.*	Vaistinio preparato neskirti. Jei ciklo metu nesulašintos 2 ar daugiau dozių, kitų ciklų metu dozę sumažinti 25 %.
Su vaistiniu preparatu susijęs 3 arba 4 laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	Vaistinio preparato neskirti tol, kol toksinio poveikio sunkumas netaps $<$ 2, visų kitų ciklų metu dozę sumažinti 25 %.	Vaistinio preparato neskirti tol, kol toksinio poveikio sunkumas netaps $<$ 2, visų kitų ciklų metu dozę sumažinti 25 %.
Neuropatinis skausmas arba periferinė neuropatija	Dozės koreguoti nereikia.	Žr. bortezomibo PCS.

\* daugiau informacijos apie bortezomibo dozavimą ir dozės koregavimą galima rasti bortezomibo PCS.

AIDS-KS sergantiems pacientams, gydytiems Celdoxome pegylated liposomal, dėl hematologinio toksinio poveikio gali tekti sumažinti dozes, laikinai nutraukti ar atidėti gydymą. Gydymą liposominės formos doksorubicinu reikia laikinai nutraukti pacientams, kurių ANS yra  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  ir (arba) trombocitų skaičius yra  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ . Jei vėlesnių gydymo ciklų metu ANS yra  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ , norint palaikyti kraujo kūnelių skaičių, kartu gali būti vartojami G-KSF (arba GM-KSF).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Liposominės formos doksorubicino farmakokinetika, nustatyta nedideliame skaičiui pacientų, kurių bendra bilirubino koncentracija yra padidėjusi, nesiskiria nuo pacientų, kurių bilirubino koncentracija yra normalus, tačiau, kol bus sukaupta daugiau patirties, pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, remiantis krūties ir kiaušidžių vėžio gydymo klinikinių tyrimų duomenimis, reikia skirti mažesnes Celdoxome pegylated liposomal dozes: gydymo pradžioje, jei bilirubino koncentracija yra 1,2-3,0 mg/dl, pirmoji dozė mažinama 25 %. Jeigu bilirubino koncentracija yra  $> 3,0$  mg/dl, pirmoji dozė mažinama 50 %. Jeigu pacientas toleruoja pirmąją dozę ir nepadidėja serumo bilirubino koncentracija arba kepenų fermentų aktyvumas, 2-ojo ciklo dozę galima padidinti iki kito dozės dydžio, t. y., jeigu pirmoji dozė buvo sumažinta 25 %, antrajame cikle dozę galima didinti iki visos dozės; jeigu pirmoji dozė buvo sumažinta 50 %, antrajame cikle dozę galima didinti tiek, kad sudarytų 75 % visos dozės. Esant tolerancijai, vėlesniuose cikluose dozę galima didinti iki visos dozės. Celdoxome pegylated liposomal galima skirti pacientams su vėžio metastazėmis kepenyse ir tuo pat metu padidėjusia bilirubino koncentracija ir kepenų fermentų aktyvumu, viršijant normalaus kiekio ribą iki 4 kartų. Prieš skiriant Celdoxome pegylated liposomal, būtina įvertinti kepenų funkciją atliekant įprastus klinikinius laboratorinius tyrimus, pvz., ALT/AST, šarminės fosfatazės aktyvumo ir bilirubino koncentracijos.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi doksorubicinas metabolizuojamas kepenyse ir yra išskiriamas į tulžį, dozavimo koreguoti nereikia. Populiacijos farmakokinetiniai duomenys (kai kreatinino klirensas buvo 30-156 ml/min) rodo, kad liposominės formos doksorubicino klirensui inkstų funkcija įtakos neturi. Farmakokinetinių duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis negu 30 ml/min, nėra.

#### Su AIDS susijusia KS sergantys pacientai, kuriems atlikta splenektomija

Kadangi nėra patirties skiriant Celdoxome pegylated liposomal pacientams, kuriems atlikta splenektomija, gydyti Celdoxome pegylated liposomal nerekomenduojama.

#### Vaikų populiacija

Skyrimo vaikams patirtis yra ribota. Celdoxome pegylated liposomal jaunesniems negu 18 metų pacientams nerekomenduojamas.

#### Senyvi pacientai

Populiacinė analizė rodo, kad tirtų pacientų amžius (21-75 metai) Celdoxome pegylated liposomal farmakokinetikos reikšmingai nekeičia.

#### Vartojimo metodas

Celdoxome pegylated liposomal turi būti skiriamas infuzija į veną. Ruošimo instrukcija ir specialūs reikalavimai vaistiniam preparatui ruošti pateikiami 6.6 skyriuje.

Negalima skirti Celdoxome pegylated liposomal kaip boliusinės injekcijos arba neskiestos dispersijos. Rekomenduojama Celdoxome pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninę 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzijos angą, siekiant dar labiau praskiesti ir iki minimumo sumažinti trombozės ir ekstravazacijos riziką. Lašinti galima per periferinę veną. Negalima naudoti vidinių filtrų. Celdoxome pegylated liposomal negalima leisti į raumenis ar poodį (žr. 6.6 skyrių).

< 90 mg dozėms: Celdoxome pegylated liposomal reikia praskiesti 250 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu.

≥ 90 mg dozėms: Celdoxome pegylated liposomal reikia praskiesti 500 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu.

#### Krūties vėžys / kiaušidžių vėžys / dauginė mieloma

Siekiant, kad reakcijų į infuziją rizika būtų minimali, pradinė dozė turi būti lašinama ne didesniu kaip 1 mg/min. greičiu. Jeigu nepasireiškia reakcija į infuziją, tolesnės Celdoxome pegylated liposomal infuzijos gali būti atliekamos per 60 minučių.

Pacientams, kuriems pasireiškia reakcija į infuziją, infuzijos metodą reikia pakoreguoti taip: 5 % visos dozės turi būti sulašinama lėtai per pirmąsias 15 minučių. Jei infuzija toleruojama ir reakcijos nėra, per kitas 15 minučių lašinimo greitį galima padvigubinti. Jei toleruojama, per kitą valandą galima infuziją baigti, visa infuzija truks 90 minučių.

#### Su AIDS susijusi KS

Celdoxome pegylated liposomal dozė turi būti praskiedžiama 250 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu ir sulašinama intravenine infuzija per 30 minučių.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Neskirkite Celdoxome pegylated liposomal gydyti AIDS-KS, kurią galima veiksmingai gydyti lokaliai arba sisteminiu alfa interferonu.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Celdoxome pegylated liposomal negalima keisti kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis, kadangi skiriasi farmakokinetinės charakteristikos ir dozavimo režimas.

#### Kardiotoksinis poveikis

Rekomenduojama visiems pacientams, kuriems skiriama liposominės formos doksorubicino, reguliariai ir dažnai atlikti EKG. Manoma, kad trumpalaikiai EKG pakitimai, tokie kaip T bangos suplokštėjimas, S-T segmento nusileidimas ir nesunkios aritmijos, nėra būtinos indikacijos laikinai nutraukti gydymą liposominės formos doksorubicinu. Tačiau QRS komplekso sumažėjimas laikomas kardiotoksinio poveikio požymiu. Atsiradus šiam pakitimui, reikia apsvarstyti galimybę atlikti patį išsamiausią antraciklinų sukkelto miokardo pažeidimo tyrimą, t. y., endomiokardo biopsiją.

Širdies funkcijoms stebėti ir vertinti tikslesnis už EKG metodus yra kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos (KSIF) matavimas echokardiografija arba, pageidautina, daugiakanale angiografija (angl. *Multigated Angiography*, MUGA). Šiuos metodus reikia taikyti reguliariai prieš pradedant gydyti liposominės formos doksorubicinu ir periodiškai kartoti gydymo metu. Kairiojo skilvelio funkcijos įvertinimas laikomas privalomu prieš kiekvieną papildomą liposominės formos doksorubicino, kai gyvenimo kaupiamoji antraciklino dozė viršija 450 mg/m<sup>2</sup>, skyrimą.

Pirmiau minėti vertinimo testai ir metodai, susiję su širdies darbo stebėjimu gydant antraciklinu taikytini šia tvarka: EKG stebėjimas, kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos matavimas, endomiokardo biopsija. Jeigu testo rezultatai rodo, kad dėl liposominės formos doksorubicino vartojimo gali būti pažeista širdis, tęsiamą gydymą reikia palyginti su miokardo pažeidimo rizika.

Pacientams, sergantiems gydymo reikalaujančia širdies liga, liposominės formos doksorubiciną galima skirti tik tokiu atveju, jeigu gydymo nauda didesnė už pacientui kylančią riziką.

Pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija ir kurie gydomi liposominės formos doksorubicinu, reikia skirti ypatingą dėmesį.

Įtarus kardiomiopatiją, t. y., kai labai sumažėja kairiojo skilvelio išmetimo frakcija, palyginti su duomenimis prieš gydymą, ir (arba) kairiojo skilvelio išmetimo frakcija yra mažesnė už prognozavimui svarbią vertę (pvz., < 45 %), reikia apsvarstyti endomiokardo biopsijos galimybę ir atidžiai palyginti gydymo tęsimo naudą su negrįžtamo širdies pažeidimo rizika.

Dėl kardiomiopatijos staiga gali įvykti ūminis širdies nepakankamumas be ankstesnių EKG pakitimų, jo galimybė išlieka dar keletą savaičių nutraukus gydymą.

Reikia ypatingą dėmesį skirti pacientams, kurie yra vartoję kitų antraciklinų. Skaičiuojant bendrą doksorubicino hidrochlorido dozę, reikia atsižvelgti į ankstesnį (arba tuo pat metu taikomą) gydymą tokiais kardiotoksiškais junginiais, kaip kiti antraciklinai / antrachinonai arba, pvz., 5-fluorouracilas. Toksinis poveikis širdžiai gali pasireikšti ir gaunant mažesnę negu 450 mg/m<sup>2</sup> kaupiamąją dozę pacientams, kuriems anksčiau buvo švitintas tarpuplautis arba kurie tuo pat metu gydomi ciklofosfamidais.

Saugumo širdžiai duomenys taikant dozavimo grafiką, rekomenduojamą krūties ir kiaušidžių vėžiu sergantiems pacientams (50 mg/m<sup>2</sup>), yra panašūs į AIDS-KS sergančių pacientų, gydomų 20 mg/m<sup>2</sup> (žr. 4.8 skyrių).

### Mielosupresija

Daugeliui liposominės formos doksorubicinu gydytų pacientų pradžioje būdinga mielosupresija dėl tokių veiksnių, kaip jau esama ŽIV sukelta liga, daugybė tuo pat metu vartojamų ar vartotų vaistinių preparatų, arba auglių, pažeidusių kaulų čiulpus. Atliekant pagrindinį kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių, gydytų 50 mg/m<sup>2</sup> dozėmis, tyrimą, mielosupresija daugiausia buvo lengva arba vidutinio sunkumo, grįžtama, nesusijusi su neutropeninės infekcijos ar sepsio epizodais. Be to, atliekant kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kai liposominės formos doksorubicinas buvo lyginamas su topotekanu, su gydymu susijusio sepsio dažnis buvo reikšmingai mažesnis liposominės formos doksorubicinu gydytų kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių grupėje negu topotekanu gydytoje grupėje. Panašus mažas mielosupresijos dažnis buvo pastebėtas pacientams, sergantiems metastaziniu krūties vėžiu, kuriems buvo skirta liposominės formos doksorubicino per pirmos eilės klinikinį tyrimą. Skirtingai negu krūties ar kiaušidžių vėžiu sergantiems pacientams, AIDS-KS sergantiems pacientams mielosupresija yra nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio reikia riboti vaisto dozės (žr. 4.8 skyrių). Gydant liposominės formos doksorubicinu, dėl galimos kaulų čiulpų supresijos reikia dažnai atlikti kraujo tyrimus, ne rečiau kaip prieš kiekvieną liposominės formos doksorubicino dozės vartojimą.

Išliekanti stipri mielosupresija gali sukelti superinfekciją arba kraujavimą.

Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus su AIDS-KS sergančiais pacientais, nustatyta, kad, gydant liposominės formos doksorubicinu, oportunistinės infekcijos buvo kur kas dažnesnės negu gydant bleomicinu / vinkristinu. Pacientai ir gydytojai turi atkreipti į tai dėmesį ir imtis atitinkamų veiksmų.

### Antrinės piktybinės hematologinės ligos

Pacientams, kurie buvo gydomi sudėtinu gydymu su doksorubicinu, kaip ir gydant kitais DNR pažeidžiančiais antineoplastiniais preparatais, nustatyti antrinės mieloidinės leukemijos ir mielodisplazijos atvejai. Todėl visiems doksorubicinu gydomiems pacientams reikalinga hematologo priežiūra.



### Antriniai burnos navikai

Gauta pranešimų apie labai retus antrinio burnos vėžio atvejus pacientams, kurie vartojo liposominės formos doksorubiciną ilgą laiką (ilgiau nei metus) ir tiems, kurie gavo kaupiamąją liposominės formos doksorubicino dozę, didesnę nei 720 mg/m<sup>2</sup>. Antrinio burnos vėžio atvejai buvo diagnozuoti ir gydant liposominės formos doksorubicinu, ir iki 6 metų laikotarpiu po paskutinės vaisto dozės. Pacientus reikia reguliariai tikrinti, ar neatsiranda burnoje opos ar bet koks burnos diskomfortas, kurie galėtų būti antrinio burnos vėžio požymiai.

### Su infuzija susijusios reakcijos

Pirmosiomis Celdoxome pegylated liposomal infuzijos minutėmis gali pasireikšti sunkios ir kartais gyvybei pavojingos reakcijos į infuziją, kurioms būdingos alerginio tipo arba anafilaktoidinio tipo reakcijos, su astmos, veido ir kaklo paraudimo, dilgėlinės tipo išbėrimo, skausmo krūtinėje, karščiavimo, hipertenzijos, tachikardijos, niežėjimo, prakaitavimo, dusulio, veido edemos, šaltkrėčio, nugaros skausmo, krūtinės ir gerklės veržimo ir (arba) hipotenzijos simptomais. Labai retai taip pat pasireiškė su reakcijomis į infuziją susiję traukuliai. Laikina sustabdžius infuziją, dažniausiai šie simptomai išnyksta negydomi. Tačiau turi būti paruošti nedelsiant naudoti šiems simptomams gydyti skirti vaistiniai preparatai (pvz., antihistaminai, kortikosteroidai, adrenalinas ir traukulius slopinantys) ir skubios pagalbos įranga. Daugumai pacientų galima tęsti gydymą, kai išnyksta ir nebepasikartoja visi simptomai. Po pirmojo gydymo ciklo reakcijos į infuziją pasikartoja retai. Siekiant maksimaliai sumažinti reakcijų į infuziją riziką, pradinė dozė turi būti skiriama ne didesniu negu 1 mg/min. lašėjimo greičiu (žr. 4.2 skyrių).

### Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (DPE)

DPE būdingi skausmingi, makuliniai paraudusios odos išbėrimai. Pacientams šis reiškinys dažniausiai atsiranda po dviejų ar trijų gydymo ciklų. Pagerėjimas dažniausiai pasireiškia po 1-2 savaitių, o kai kuriais atvejais visiškai išgyjimas gali užtrukti iki 4 savaitių ar ilgiau. DPE profilaktikai ir gydymui skiriama 50-150 mg piridoksino dozė per parą ir kortikosteroidai, tačiau šie gydymo būdai nebuvo įvertinti III fazės tyrimuose. Kitos DPE profilaktikos ir gydymo priemonės apima rankų ir kojų laikymą šaltai, šaltame vandenyje (mirkant, maudantis vonioje ar plaukiojant), vengiant per didelio karščio ar per karšto vandens ir laikant galūnes laisvai (be kojinių, pirštinių ar ankštų batų). Atrodo, kad DPE tiesiogiai susijusi su dozavimo režimu ir gali susilpnėti pailginant dozavimo intervalą 1-2 savaitėmis (žr. 4.2 skyrių). Tačiau kai kuriems pacientams ši reakcija gali būti sunki bei sekinanti ir gali reikėti nutraukti gydymą (žr. 4.8 skyrių).

### Intersticinė plaučių liga (IPL)

Pacientams, vartojantiems pegiliuoto liposominio doksorubicino, buvo nustatyta intersticinė plaučių ligos (IPL) atvejai, kurie gali pasireikšti ūmiai, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientams pasunkėja kvėpavimo takų simptomai, tokie kaip dusulys, sausas kosulys ir karščiavimas, Celdoxome pegylated liposomal vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant ištirti pacientą. Jeigu patvirtinama IPL diagnozė, Celdoxome pegylated liposomal vartojimas turi būti nutrauktas ir pacientą reikia atitinkamai gydyti.

### Ekstravazacija

Nors pranešimų apie po ekstravazacijos pasireiškusių vietinę nekrozę buvo gauta labai retai, Celdoxome pegylated liposomal laikomas sukeliančiu dirginimą. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad doksorubicino hidroklorido vartojimas liposomine forma mažina ekstravazacinio pažeidimo galimybę. Jeigu pasireiškia bet kokie ekstravazacijos požymiai ar simptomai (pvz., perštėjimas, eritema), būtina nedelsiant nutraukti infuziją ir vaistinio preparato vartojimą tęsti į kitą veną. Lengvinant vietines reakcijas gali būti naudingas ekstravazacijos vietos šaldymas ledu maždaug 30 minučių. Celdoxome pegylated liposomal negalima leisti į raumenis arba po oda.

### Diabetu sergantys pacientai

Įsidėmėkite, kad kiekviename Celdoxome pegylated liposomal flakone yra sacharozės, o dozė ištirpinama 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniame tirpale.

Dažni nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo koreguoti dozę arba nutraukti vaistinio preparato skyrimą, išvardyti 4.8 skyriuje.

#### Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Oficialių vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su liposominės formos doksorubicinu neatlikta, tačiau atlikti II fazės sudėtiniai tyrimai su įprastais chemoterapiniais vaistiniais preparatais dalyvaujant pacientėms, sergančioms piktybinėmis ginekologinėmis ligomis. Reikia būti atsargiems kartu skiriant vaistinius preparatus, apie kuriuos yra žinoma, jog jie sąveikauja su standartinė doksorubicino hidrochlorido forma. Celdoxome pegylated liposomal, kaip ir kiti doksorubicino hidrochlorido vaistiniai preparatai, gali sustiprinti kito priešvėžinio gydymo toksinį poveikį. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai su solidiniais navikais (įskaitant sergančius krūties ir kiaušidžių vėžiu), kuriems kartu buvo skiriama ciklofosfamido arba taksanų, nepastebėta jokio papildomo toksinio poveikio. AIDS sergantiems pacientams, vartojusiems standartinės formos doksorubicino hidrochloridą, nustatytas ciklofosfamidų sukulto hemoraginio cistito paūmėjimas ir 6-merkaptopurino hepatotoksinio poveikio padidėjimas. Tuo pat metu skiriant kitus citotoksinius, ypač mielotoksinius, vaistinius preparatus, reikia būti atsargiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia rekomenduoti vengti nėštumo, kol jos ar jų partneriai vyrai vartoja Celdoxome pegylated liposomal ir šešis mėnesius po gydymo Celdoxome pegylated liposomal nutraukimo (žr. 5.3 skyrių).

#### Nėštumas

Įtariama, kad vartojant doksorubicino hidrochloridą nėštumo metu, jis sukelia sunkias formavimosi ydas. Todėl Celdoxome pegylated liposomal nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

#### Žindymas

Nežinoma, ar doksorubicino hidrochloridas išsiskiria į motinos pieną. Kadangi daugelis vaistinių preparatų, įskaitant antraciklinus, išsiskiria į motinos pieną ir gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas žindomiems kūdikiams, motinos, prieš pradėdant gydymą doksorubicino hidrochloridu, turi nutraukti žindymą. Sveikatos priežiūros specialistai rekomenduoja ŽIV užsikrėtusioms moterims jokiomis aplinkybėmis nežindyti savo kūdikių, kad neperduotų jiems ŽIV.

#### Vaisingumas

Doksorubicino hidrochlorido poveikis žmogaus vaisingumui neištirtas (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Doksorubicino hidrochloridas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, doksorubicino hidrochlorido vartojimas nedažnai (< 5 %) buvo susijęs su svaiguliu ir mieguistumu. Pacientai, jaučiantys šį poveikį, turi vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 20\%$ ) buvo neutropenija, pykinimas, leukopenija, anemija ir nuovargis.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos (3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių  $\geq 2\%$  pacientų) buvo neutropenija, DPE, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitas, nuovargis, viduriavimas, vėmimas, pykinimas, karščiavimas, dusulys ir pneumonija. Rečiau buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, pilvo skausmas, citomegalo viruso infekcija, įskaitant citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą, astenija, širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, plaučių embolija, tromboflebitas, venų trombozė, anafilaksinė reakcija, anafilaktoidinė reakcija, toksinė epidermio nekrolizė ir Sivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

5 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą, pasireiškusių 4 231 pacientui, sergančiam krūties vėžiu, kiaušidžių vėžiu, daugine mieloma ir su AIDS susijusia KS, gydant Celdoxome pegylated liposomal. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių vaistinių preparatą pateikus į rinką, taip pat įtrauktos ir pažymėtos „b“. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos (jei taikoma), pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

### **5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių pacientams, gydytiems Celdoxome pegylated liposomal**

Organų sistemų klasė	Visų laipsnių dažnis	Nepageidaujama reakcija į vaistinių preparatą
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Sepsis
		Pneumonija
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija
		Citomegalo viruso infekcija, įskaitant citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą
		<i>Mycobacterium avium</i> komplekso infekcija
		Kandidozė
		<i>Herpes zoster</i>
		Šlapimo takų infekcija
		Infekcija
		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
		Burnos kandidozė
		Folikulitas
		Faringitas
Nazofaringitas		
	Nedažnas	<i>Herpes simplex</i>
		Grybelinė infekcija
	Retas	Oportunistinė infekcija (įskaitant <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , tuberkuliozė) <sup>a</sup>
Gerybiniai, piktybiniai ir	Nežinomas	Ūminė mieloidinė leukemija <sup>b</sup>
		Mielodisplastinis sindromas <sup>b</sup>

nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Burnos neoplazma <sup>b</sup>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Leukopenija
		Neutropenija
		Limfopenija
		Anemija (įskaitant hipochrominę)
	Dažnas	Trombocitopenija
		Febrilinė neutropenija
	Nedažnas	Pancitopenija
Thrombocitozė		
Retas	Kaulų čiulpų nepakankamumas	
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
		Anafilaksinė reakcija
Retas	Anafilaktoidinė reakcija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
	Dažnas	Kacheksija
		Dehidratacija
		Hipokalemija
		Hiponatremija
		Hipokalcemija
Nedažnas	Hiperkalemija	
	Hipomagnezemija	
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Sumišimo būseną
		Nerimas
		Depresija
		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Periferinė neuropatija
		Periferinė sensorinė neuropatija
		Neuralgija
		Parestezija
		Hipoestezija
		Disgeuzija
		Galvos skausmas
		Letargija
		Svaigulys
	Nedažnas	Polineuropatija
		Traukuliai
		Sinkopė
		Dizestezija
Mieguistumas		
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas
	Nedažnas	Neryškus matymas
		Padidėjęs ašarojimas
Retas	Retinitas	
Širdies sutrikimai <sup>a</sup>	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Palpitacijos
		Širdies sustojimas
		Širdies nepakankamumas
		Stazinis širdies nepakankamumas
		Kardiomiopatija
		Kardiotoksiškumas
	Retas	Skilvelių aritmija
		Dešinėsios Hiso pluošto kojų blokada
Laidumo sutrikimas		

		Atrioventrikulinė blokada
		Cianozė
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
		Hipotenzija
		Veido ir kaklo paraudimas
	Nedažnas	Plaučių embolija
		Infuzijos vietos nekrozė (įskaitant minkštųjų audinių nekrozę ir odos nekrozę)
		Flebitas
		Ortostatinė hipotenzija
	Retas	Tromboflebitas
		Venų trombozė
Vazodilatacija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dusulys
		Varginantis dusulys
		Kraujavimas iš nosies
		Kosulys
	Nedažnas	Astma
		Krūtinės diskomfortas
	Retas	Gerklės veržimas
Dažnis nežinomas	Intersticinė plaučių liga	
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Stomatitas
		Pykinimas
		Vėmimas
		Viduriavimas
		Vidurių užkietėjimas
	Dažnas	Gastritas
		Aftinis stomatitas
		Burnos išopėjimas
		Dispepsija
		Disfagija
		Ezofagitas
		Pilvo skausmas
		Viršutinės pilvo dalies skausmas
		Burnos skausmas
		Sausa burna
	Nedažnas	Vidurių pūtimas
		Gingivitas
	Retas	Glositas
		Lūpos išopėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas <sup>a</sup>
		Išbėrimas (įskaitant eriteminį, makulopapulinį ir papulinį)
		Alopecija
	Dažnas	Odos lupimasis
		Pūslės
		Odos sausumas
		Eritema
		Niežėjimas
		Padidėjęs prakaitavimas
		Odos hiperpigmentacija
	Nedažnas	Dermatitas
		Eksfoliacinis dermatitas
		Aknė
		Odos opos

		Alerginis dermatitas
		Dilgėlinė
		Odos spalvos pokyčiai
		Petechijos
		Pigmentacijos sutrikimas
		Nagų sutrikimas
	Retas	Toksinė epidermio nekrolizė
		Daugiaformė eritema
		Pūslinis dermatitas
		Lichenoidinė keratozė
Nežinomas	Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas <sup>b</sup>	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas (įskaitant s Skeleto ir raumenų skausmą krūtinės srityje, nugaros skausmą, galūnių skausmą)
	Dažnas	Raumenų spazmai
		Raumenų skausmas
		Šnarių skausmas
Nedažnas	Kaulų skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Raumenų silpnumas
	Dažnas	Šlapinimosi sutrikimas
Lytinės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Krūties skausmas
	Retas	Makšties infekcija Kapšelio eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas
		Nuovargis
	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija
		Skausmas
		Krūtinės skausmas
		Į gripą panašus sutrikimas
		Šaltkrėtis
		Gleivinės uždegimas
		Astenija
		Negalavimas
		Edema
		Periferinė edema
	Nedažnas	Vartojimo vietos ekstravazacija
Injekcijos vietos reakcija		
Veido edema		
Hipertermija		
Retas	Gleivinės membranos sutrikimas	
Tyrimai	Dažnas	Svorio sumažėjimas
	Nedažnas	Išmetimo frakcijos sumažėjimas
	Retas	Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai (įskaitant bilirubino koncentracijos padidėjimą kraujyje, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą ir aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimą)
		Kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Radiacijos sukeltų odos reakcijų atsinaujinimas <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“

<sup>b</sup> Nepageidaujama reakcija, pasireiškusi vaistinį preparatą pateikus į rinką

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

#### Delnų ir padų eritrodizesteziija

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, apie kurį buvo pranešta krūties / kiaušidžių vėžio klinikinių tyrimų metu, buvo delnų ir padų eritrodizesteziija (DPE). Bendras DPE dažnis, apie kurį buvo pranešta kiaušidžių ir krūties vėžio klinikinių tyrimų metu, atitinkamai buvo 41,3 % ir 51,1 %. Šis poveikis dažniausiai buvo lengvas, sunkus (3-ojo laipsnio) poveikis nustatytas 16,3 % ir 19,6 % pacientų. Gyvybei pavojingų (4-ojo laipsnio) atvejų, apie kuriuos buvo pranešta, dažnis buvo < 1 %. Dėl DPE nedažnai visam laikui reikėjo nutraukti gydymą (1,9 % ir 10,8 %). Buvo pranešta apie DPE pasireiškimą 16 % daugybine mieloma sergančių pacientų, kuriems buvo taikomas kombinuotas gydymas Celdoxome pegylated liposomal kartu su bortezomibu. Buvo pranešta apie 3-ojo laipsnio DPE pasireiškimą 5 % pacientų. Pranešimų apie 4-ojo laipsnio DPE nebuvo. DPE pasireiškimo dažnis AIDS-KS populiacijoje (1,3 % visų laipsnių, 0,4 % 3-ojo laipsnio DPE, nė vieno atvejo 4-ojo laipsnio DPE) buvo daug mažesnis. Žr. 4.4 skyrių.

#### Oportunistinės infekcijos

Nepageidaujamas poveikis kvėpavimo sistemai dažnai pasireiškė liposominės formos doksorubicino klinikinių tyrimų metu, jis gali būti susijęs su oportunistinėmis infekcijomis (OI) AIDS sergantiems pacientams. Oportunistinių infekcijų pasireiškimas pastebėtas KS sergantiems pacientams pavartojus liposominės formos doksorubicino ir dažnai pastebimas pacientams, sergantiems ŽIV sukeltu imunodeficitu. Dažniausios klinikinių tyrimų metu pastebėtos OI buvo kandidozė, citomegalo virusas, herpes simplex, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija ir *mycobacterium avium* kompleksas.

#### Toksinis poveikis širdžiai

Padidėjęs širdies nepakankamumo dažnis yra susijęs su doksorubicino terapija, skiriant gyvenimo kaupiamąsias dozes > 450 mg/m<sup>2</sup> arba mažesnes dozes pacientams, kuriems yra širdies rizikos veiksnių. Devynių iš dešimties AIDS-KS sergančių pacientų, kuriems skiriamos liposominės formos doksorubicino kaupiamosios dozės, didesnės negu 460 mg/m<sup>2</sup>, endomiokardo biopsijos nerodo antraciklino sukeltos kardiomiopatijos požymių. Rekomenduojama Celdoxome pegylated liposomal dozė AIDS-KS sergantiems pacientams yra 20 mg/m<sup>2</sup> kas dvi-tris savaites. Kaupiamoji dozė, kuri šiems AIDS-KS pacientams gali sukelti kardiotoksinį poveikį (> 400 mg/m<sup>2</sup>), reikalaujant daugiau negu 20 gydymo Celdoxome pegylated liposomal kursų per 40-60 savaites.

Be to, atliktos endomiokardo biopsijos 8 pacientams su solidiniais navikais, kurių gaunama kaupiamoji antraciklino dozė buvo 509 mg/m<sup>2</sup>-1 680 mg/m<sup>2</sup>. Billinghamo kardiotoksinio poveikio balai buvo intervale 0-1,5. Tai rodo, kad kardiotoksinio poveikio nėra arba jis silpnas.

Atliekant pagrindinį III fazės tyrimą lyginant liposominės formos doksorubiciną su doksorubicinu, 58/509 (11,4 %) atsitiktinai atrinktų asmenų (10 gydyti liposominės formos doksorubicinu po 50 mg/m<sup>2</sup> kas 4 savaites ir 48 gydyti doksorubicinu po 60 mg/m<sup>2</sup> kas 3 savaites) atitiko protokole apibrėžtus kardiotoksinio poveikio kriterijus gydymo metu ir (arba) tolesnio stebėjimo metu. Kardiotoksinis poveikis buvo apibrėžiamas kaip sumažėjimas 20 arba daugiau balų nuo pradinio įvertinimo, kai KSIF ramybės būsenoje išliko normos intervale, arba kaip sumažėjimas 10 ar daugiau balų nuo pradinio įvertinimo, jei KSIF tapo nenormali (mažesnė už apatinę normos ribą). Nė vienam iš 10 liposominės formos doksorubicinu gydytų asmenų, kuriam pasireiškė kardiotoksinis poveikis pagal KSIF kriterijus, nepasireiškė lėtinio širdies nepakankamumo (LŠN) simptomų ar požymių. Tuo tarpu 10 iš 48 doksorubicinu gydytų asmenų, kuriems pasireiškė kardiotoksinis poveikis pagal KSIF kriterijus, taip pat pasireiškė LŠN požymiai ir simptomai.

Pacientams su solidiniais navikais, įskaitant krūties ir kiaušidžių vėžiu sergančių pacientų pogrupį, kuriems liposominės formos doksorubicino buvo skirta po 50 mg/m<sup>2</sup> per ciklą, o gyvenimo kaupiamosios antraciklino dozės buvo iki 1 532 mg/m<sup>2</sup>, kliniškai reikšmingos širdies disfunkcijos

atvejų buvo maži. Iš 418 liposominės formos doksorubicinu po 50 mg/m<sup>2</sup> per ciklą gydytų pacientų, kurių kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KSIF) buvo pamatuota pradinio įvertinimo metu, bent kartą pamatuota po gydymo ir įvertinta atliekant daugiakanalę angiografiją (angl. MUGA), 88 pacientams kaupiamoji antraciklino dozė buvo > 400 mg/m<sup>2</sup>, t. y. ekspozicijos riba, kai gydant standartiniu doksorubicinu padidėja kardiovaskulinio toksinio poveikio rizika. Tik 13 iš šių 88 pacientų (15 %) įvyko bent vienas kliniškai reikšmingas KSIF pakitimas, apibrėžiamas kaip KSIF vertė, sudaranti mažiau negu 45 %, arba sumažėjimas ne mažiau kaip 20 balų nuo pradinio įvertinimo. Be to, atliekant tyrimą tik 1 pacientui (kaupiamoji antraciklino dozė 944 mg/m<sup>2</sup>) buvo nutrauktas gydymas, kadangi pasireiškė kliniškai stazinio širdies nepakankamumo simptomai.

#### Radiacijos sukeltų odos reakcijų atsinaujinimas

Atsinaujinusi odos reakcija dėl ankstesnės radioterapijos skiriant liposominės formos doksorubiciną pasireiškė nedažnai.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Ūmus doksorubicino hidrochlorido perdozavimas sustiprina toksinį mukozito, leukopenijos ir trombocitopenijos poveikį. Ūmiai perdozavęs pacientas, kuriam pasireiškė stipri mielosupresija, hospitalizuojamas, jam skiriama antibiotikų, trombocitų ir granulocitų transfuzijos bei simptominis mukozito gydymas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – citotoksiniai antibiotikai ir susijusios medžiagos, antraciklinai ir susijusios medžiagos, ATC kodas – L01DB01.

#### Veikimo mechanizmas

Veiklioji Celdoxome pegylated liposomal medžiaga yra doksorubicino hidrochloridas, citotoksiškas antraciklinų grupės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces peucetius var. caesius*. Tikslus doksorubicino veikimo mechanizmas gydant vėžį nežinomas. Manoma, kad daugeliu atvejų citotoksinis poveikis kyla dėl DNR, RNR ir proteino sintezės slopinimo. Greičiausiai taip įvyksta dėl to, kad antraciklinas įsiterpia tarp dvigubų DNR spiralės gretimų bazinių porų ir tai neleidžia joms išsivynioti replikacijai.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas randomizuotas III fazės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas liposominės formos doksorubicinas su doksorubicinu, kuriame dalyvavo 509 pacientai, sergantys krūties vėžiu su metastazėmis. Protokole nurodytas tikslas parodyti liposominės formos ne mažesnę doksorubicino ir doksorubicino veiksmingumą buvo pasiektas, išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) rizikos koeficientas (RK) buvo 1,00 (95 % PI, kai RK = 0,82-1,22). IBLP gydymo RK, pakoreguotas pagal prognozuojamus kintamuosius, atitiko ITT populiacijos IBLP.

Pirminė kardiotoksinio poveikio analizė parodė, kad širdies sutrikimo dėl kaupiamosios antraciklino dozės rizika buvo žymiai mažesnė gydant liposominės formos doksorubicinu negu doksorubicinu



(RK = 3,16;  $p < 0,001$ ). Vartojant didesnes negu 450 mg/m<sup>2</sup> kaupiamąsias liposominės formos doksorubicino dozes, širdies reiškinių nepastebėta.

Lyginamajame liposominės formos doksorubicino ir topotekano III fazės tyrime dalyvavo 474 pacientės, sergančios epiteliniu kiaušidžių vėžiu, po neveiksmingo pirmos eilės platinos chemoterapijos. Tyrimas parodė, kad liposominės formos doksorubicinu gydytų pacienčių grupėje bendras išgyvenamumas (BI) buvo geresnis nei gydytų topotekanu, vertinant pagal rizikos koeficientą (RK), kuris buvo 1,216 (95 % PI: 1,000; 1,478),  $p = 0,050$ . Išgyvenamumas po 1, 2 ir 3 metų, gydant liposominės formos doksorubicinu, atitinkamai buvo 56,3 %, 34,7 % ir 20,2 %, palyginti su 54,0 %, 23,6 % ir 13,2 %, gydant topotekanu.

Pacienčių, kurios sirgo į platiną reaguojančia liga, pogrupyje skirtumas buvo didesnis: RK buvo 1,432 (95 % PI: 1,066; 1,923),  $p = 0,017$ . Išgyvenamumas po 1, 2 ir 3 metų, gydant liposominės formos doksorubicinu, atitinkamai buvo 74,1 %, 51,2 % ir 28,4 %, palyginti su 66,2 %, 31,0 % ir 17,5 %, gydant topotekanu.

Pacienčių, kurios sirgo į platiną nereaguojančia liga, pogrupyje gydymo rezultatai buvo panašūs: RK buvo 1,069 (95 % PI: 0,823; 1,387),  $p = 0,618$ . Išgyvenamumas po 1, 2 ir 3 metų, gydant liposominės formos doksorubicinu, atitinkamai buvo 41,5 %, 21,1 % ir 13,8 %, palyginti su 43,2 %, 17,2 % ir 9,5 %, gydant topotekanu.

III fazės atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, atvirajame, daugiacentriame tyrime, kurio metu lygintas gydymo liposominės formos doksorubicino ir bortezomibo deriniu bei bortezomibo monoterapijos saugumas ir veiksmingumas, dalyvavo 646 daugine mieloma sirgę pacientai, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai 1 gydymo būdas ir kurių liga antraciklinais paremto gydymo metu neprogresavo. Pacientams, gydytiems liposominės formos doksorubicino ir bortezomibo deriniu, poveikis pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (laiką iki progresavimo – LIP) buvo reikšmingai geresnis, palyginti su pacientais, gydytais vien bortezomibu: rizikos sumažėjimas (RS) buvo 35 % (95 % PI: 21-47 %),  $p < 0,0001$ , remiantis 407 LIP atvejais. Pacientų, gydytų vien bortezomibu, LIP mediana buvo 6,9 mėnesio, o gydytų liposominės formos doksorubicino ir bortezomibo deriniu – 8,9 mėnesio. Po protokole apibrėžtos tarpinės analizės (remiantis 249 LIP atvejais) veiksmingumo tyrimą nuspręsta baigti anksčiau nei numatyta. Šios tarpinės analizės metu nustatyta, kad LIP rizikos sumažėjimas buvo 45 % (95 % PI: 29-57 %),  $p < 0,0001$ . Pacientų, gydytų vien bortezomibu, LIP mediana 6,5 mėnesio, o gydytų liposominės formos doksorubicino ir bortezomibo deriniu – 9,3 mėnesio. Šie rezultatai (nors ir preliminarūs) atitiko protokole apibrėžtą galutinę analizę. Galutinė bendro išgyvenamumo (BI) analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija bortezomibu, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI: 25,2-36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas gydymas liposominės formos doksorubicino ir bortezomibo deriniu – 33,0 mėnesiai (95 % PI: 28,9-37,1 mėnesio).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Celdoxome pegylated liposomal yra ilgai cirkuliuojanti pegiliuota liposominė doksorubicino hidrochlorido forma. Pegiliuotoms liposomoms į paviršių yra įsodinti hidrofilinio polimero metokspolietileno glikolio (MPEG) segmentai. Šios tiesinės MPEG grupės išsiskleidžia nuo liposomos paviršiaus sudarydamos apsauginį sluoksnį, sumažinantį lipidų dvisluoksnės membranos ir plazmos komponentų sąveiką. Dėl to Celdoxome pegylated liposomal liposomos gali cirkuliuoti kraujotakoje ilgesnį laiką. Pegiliuotos liposomos yra pakankamai mažos (vidutinis jų skersmuo yra apie 100 nm), kad nepažeistos prasiskverbtų (ekstravazacija) per pažeistas naviką maitinančias kraujagysles. Pegiliuotų liposomų prasiskverbimas per kraujagysles ir jų patekimas bei susikaupimas navikuose buvo pastebėtas pelėms, sergančioms C-26 gaubtinės žarnos karcinomomis, ir genetiškai paveiktoms pelėms su pažeidimais, panašiais į Kapoši (*Kaposi*) sarkomą. Pegiliuotos liposomos taip pat turi mažo laidumo lipidų matricą ir vidinę vandeningą buferinę sistemą, šis derinys padeda išlaikyti inkapsuluotą doksorubicino hidrochloridą liposomų buvimo cirkuliacijoje trukmę.

Liposominės formos doksorubicino hidrochlorido farmakokinetika žmogaus plazmoje labai skiriasi nuo literatūroje nurodytų, būdingų standartiniams doksorubicino hidrochlorido vaistiniams

preparatams. Skiriant mažesnėmis dozėmis (10 mg/m<sup>2</sup>-20 mg/m<sup>2</sup>), liposominės formos doksorubicino hidrochloridas pasižymėjo tiesine farmakokinetika. Skiriant dozėmis nuo 10 mg/m<sup>2</sup> iki 60 mg/m<sup>2</sup>, liposominės formos doksorubicino hidrochloridas pasižymėjo netiesine farmakokinetika. Standartiniame doksorubicino hidrochloridui būdingas ekstensyvus pasiskirstymas audiniuose (pasiskirstymo tūris nuo 700 iki 1 100 l/m<sup>2</sup>) ir greitas eliminacijos klirensas (24-73 l/h/m<sup>2</sup>). Tuo tarpu farmakokinetinės liposominės formos doksorubicino hidrochlorido charakteristikos rodo, kad vaistinis preparatas dažniausiai cirkuliuoja kraujagyslėse ir kad doksorubicino šalinimas iš kraujo priklauso nuo liposominio nešiklio. Doksorubicinas tampa prieinamas tik po to, kai liposomos prasiskverbia pro kraujagysles ir patenka į audinių sritį.

Skiriant lygiavertėmis dozėmis, liposominės formos doksorubicino hidrochlorido koncentracija plazmoje ir AUC vertės, rodančios daugiausia pegiliuotą liposominį doksorubicino hidrochloridą (sudarantį nuo 90 % iki 95 % matuoto doksorubicino), yra reikšmingai didesnės už tas, kurios būna vartojant standartinius doksorubicino vaistinius preparatus.

Celdoxome pegylated liposomal negalima skirti pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

#### Populiacijos farmakokinetika

Farmakokinetinės liposominės formos doksorubicino savybės buvo įvertintos 120 pacientų iš 10 skirtingų klinikinių tyrimų, taikant populiacijos farmakokinetinių savybių analizės metodą. Liposominės formos doksorubicino farmakokinetika dozėmis nuo 10 mg/m<sup>2</sup> iki 60 mg/m<sup>2</sup> buvo geriausiai aprašyta netiesiniu palyginamuoju modeliu esant nuliniam įvesties duomenims ir Michaelis-Menten eliminacijai. Vidinio liposominės formos doksorubicino klirenso vidurkis buvo 0,030 l/h/m<sup>2</sup> (nuo 0,008 iki 0,152 l/h/m<sup>2</sup>), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis buvo 1,93 l/m<sup>2</sup> (nuo 0,96 iki 3,85 l/m<sup>2</sup>), artimas plazmos tūriui. Tariamasis pusinės eliminacijos laikas buvo nuo 24 iki 231 valandos, vidurkis – 73,9 valandos.

#### Krūties vėžiu sergantys pacientai

Liposominės formos doksorubicino farmakokinetika, tirta 18 krūties karcinoma sergančių pacientų, buvo panaši į farmakokinetiką, nustatytą didesnei populiacijai, kurią sudarė 120 įvairiomis vėžio formomis sergančių pacientų. Vidinio klirenso vidurkis buvo 0,016 l/h/m<sup>2</sup> (nuo 0,008 iki 0,027 l/h/m<sup>2</sup>), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis – 1,46 l/m<sup>2</sup> (nuo 1,10 iki 1,64 l/m<sup>2</sup>). Vidutinis tariamasis pusinės eliminacijos laikas buvo 71,5 valandos (nuo 45,2 iki 98,5 valandos).

#### Kiaušidžių vėžiu sergančios pacientės

Liposominės formos doksorubicino farmakokinetika, nustatyta 11 kiaušidžių karcinoma sergančių pacientėms, buvo panaši į farmakokinetiką, nustatytą didesnei populiacijai, kurią sudarė 120 įvairiomis vėžio formomis sergančių pacientų. Vidinio klirenso vidurkis buvo 0,021 l/h/m<sup>2</sup> (nuo 0,009 iki 0,041 l/h/m<sup>2</sup>), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis – 1,95 l/m<sup>2</sup> (nuo 1,67 iki 2,40 l/m<sup>2</sup>). Vidutinis tariamasis pusinės eliminacijos laikas buvo 75,0 valandos (nuo 36,1 iki 125 valandų).

#### Su AIDS susijusia KS sergantys pacientai

Liposominės formos doksorubicino farmakokinetika plazmoje buvo vertinta 23 KS sergantiems pacientams, kuriems buvo skirta vienkartinė 20 mg/m<sup>2</sup> dozių 30 minučių infuzija. Farmakokinetiniai liposominės formos doksorubicino parametrai (pirmiausia rodantys pegiliuotą liposominį doksorubicino hidrochloridą ir mažus kiekius išlaisvinto doksorubicino hidrochlorido), pastebėti sulašinus 20 mg/m<sup>2</sup> dozę, pateikiami 6 lentelėje.

**6 lentelė. Liposominės formos doksorubicinu gydytų AIDS-KS sergančių pacientų farmakokinetiniai parametrai**

Parametras	Vidurkis ± standartinė paklaida
	20 mg/m <sup>2</sup> (n = 23)
Maksimali koncentracija plazmoje* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmos klirensas (l/h/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Pasiskirstymo tūris (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ <sub>1</sub> pusinės eliminacijos laikas (valandomis)	5,2 ± 1,4
λ <sub>2</sub> pusinės eliminacijos laikas (valandomis)	55,0 ± 4,8

\* išmatuota po 30 minučių trukmės infuzijos

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių tyrimų su gyvūnais metu liposominės formos doksorubicino toksinio poveikio charakteristikos buvo labai panašios į charakteristikas, nustatytas žmonėms, kuriems skiriamos ilgalaikės standartinio doksorubicino hidrochlorido infuzijos. Liposominės formos doksorubicino hidrochlorido inkapsuliacija į pegiliuotas liposomas sukelia toliau nurodytą poveikį, kurio stiprumas gali būti įvairus.

#### Kardiotoksinis poveikis

Su triušiais atlikti tyrimai parodė, kad palyginti su įprastais doksorubicino hidrochlorido vaistiniais preparatais, liposominės formos doksorubicino kardiotoksinis poveikis yra mažesnis.

#### Toksinis poveikis odai

Atliekant tyrimus su žiurkėmis ir šunimis po pakartotinio liposominės formos doksorubicino skyrimo, duodant kliniškai reikšmingas dozes, jiems išsivystė sunkūs odos uždegimai ir opiniai pažeidimai. Atliekant tyrimą su šunimis, šių pažeidimų atsiradimas ir jų sunkumas sumažėjo, kai dozės buvo sumažintos arba ilginami intervalai tarp dozių vartojimo. Panašūs odos pažeidimai, apibūdinami kaip delnų ir padų eritrodizestezija, taip pat buvo pastebėti pacientams po ilgalaikės intraveninės infuzijos (žr. 4.8 skyrių).

#### Anafilaktoidinė reakcija

Atliekant toksikologinius kartotinių dozių tyrimus su šunimis, po pegiliuotų liposomų (placebo) skyrimo buvo pastebėtas ūmus atsakas, kuriam buvo būdinga hipotenzija, išblyškusi gleivinė, seilėtekis, vėmimas ir hiperaktyvumo periodai, kuriuos keitė hipoaktyvumas ir letargija. Panašus, tik mažiau stiprus atsakas buvo pastebėtas ir šunims, kuriems buvo duota liposominės formos doksorubicino ir standartinio doksorubicino.

Hipotenzinės reakcijos susilpnėjo prieš tai skyrus antihistaminų. Tačiau šis atsakas nebuvo pavojingas gyvybei, ir šunys greitai pasveikdavo nutraukus gydymą.

#### Vietinis toksinis poveikis

Poodinio toleravimo tyrimai rodo, kad liposominės formos doksorubicinas, palyginti su standartinio doksorubicino hidrochloridu, po galimos ekstravazacijos sukelia silpnesnį vietinį audinio dirginimą ar pažeidimą.

#### Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Nors tyrimų su liposominės formos doksorubicinu neatlikta, farmakologiškai veikli Celdoxome pegylated liposomal medžiaga, doksorubicino hidrochloridas, yra mutageniškas ir kancerogeniškas. Pegiliuotos placebo liposomos nėra nei mutageniškos, nei genotoksiškos.

## Toksinis poveikis reprodukcijai

Po vienkartinės 36 mg/kg dozės liposominės formos doksorubicinas pelėms sukėlė silpną ir vidutinio sunkumo kiaušidžių ir sėklidžių atrofiją. Žiurkėms po kartotinių dozių po  $\geq 0,25$  mg/kg per dieną sumažėjo sėklidžių svoris ir pasireiškė hipospermija, o šunims po kartotinių dozių po 1 mg/kg per dieną pasireiškė difuzinė sėklinių kanalėlių degeneracija ir žymus spermatogenezės susilpnėjimas (žr. 4.6 skyrių).

## Nefrotoksinis poveikis

Tyrimas parodė, kad vienkartinė intraveninė daugiau nei du kartus klinikinę dozę viršijanti liposominės formos doksorubicino dozė toksiškai veikia beždžionių inkstus. Toksinis poveikis žiurkių ir triušų inkstams pastebėtas suleidus net mažesnę vienkartinę doksorubicino hidrochlorido dozę. Kadangi poregistracinio laikotarpio liposominės formos doksorubicino saugumo duomenų bazės įvertinimas neparodė reikšmingo liposominės formos doksorubicino nefrotoksinio poveikio žmonėms, šie beždžionių duomenys gali nebūti reikšmingi vertinant riziką pacientams.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3 fosfoetanolamino natrio druska (MPEG-DSPE)

Hidrintas sojų fosfatidilcholinai (HSPC)

Cholest-5-en-3 $\beta$ -olis

Amonio sulfatas

Sacharozė

Histidinas

Injekcinis vanduo

Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)

Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

18 mėnesių

#### Praskiedus

Cheminės ir fizikinės paruošto tirpalo savybės išlieka nepakitusios 24 valandas, laikant tirpalą 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti iš karto. Nesuvartoję iš karto, vartotojas pats atsako už tai, kad prieš vartojimą paruoštas tirpalas būtų laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo stiklinis flakonas su brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio bei PP nuplėšiamuoju dangteliu, 10 ml (20 mg) arba 25 ml (50 mg) tūrio.

#### Pakuotės dydis

1 flakonas  
10 flakonų

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Atsiradus nuosėdų ar kitokių dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Su Celdoxome pegylated liposomal dispersija reikia elgtis atsargiai. Būtinai užsimaukite pirštines. Jei Celdoxome pegylated liposomal patenka ant odos ar gleivinės, reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu. Celdoxome pegylated liposomal ruošti ir tvarkyti reikia laikantis vietinių reikalavimų, taikomų ir kitiems vėžiui gydyti skirtiems vaistiniams preparatams.

Reikia nustatyti, kokią Celdoxome pegylated liposomal dozę reikia skirti (remiantis rekomenduojama doze ir paciento kūno paviršiaus plotu). Į sterilų švirkštą reikia pritraukti reikiamą Celdoxome pegylated liposomal tūrį. Reikia griežtai laikytis aseptikos reikalavimų, kadangi Celdoxome pegylated liposomal sudėtyje nėra konservantų ar bakteriostatinių medžiagų. Reikiamą Celdoxome pegylated liposomal dozę prieš skiriant reikia praskiesti 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu. Jei dozė yra < 90 mg, reikia praskiesti Celdoxome pegylated liposomal 250 ml, jei dozė yra ≥ 90 mg, reikia praskiesti Celdoxome pegylated liposomal 500 ml tirpalo. Infuziją galima sulašinti per 60 arba 90 minučių, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.

Praskiedimui vartojant ne 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzinį tirpalą, o kitą skiediklį, arba patekus kokiai nors bakteriostatinei medžiagai, pvz., benzilo alkoholiui, gali susidaryti Celdoxome pegylated liposomal nuosėdos.

Rekomenduojama Celdoxome pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninės 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzijos angą. Infuziją galima skirti per periferinę veną. Nenaudokite su vidiniais filtrais.

Flakonus su nesuvartotu paruoštu vaistiniu preparatu reikia išmesti.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

EU/1/22/1666/004

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 15 rugsėjis 2022

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## A. ŽENKLINIMAS

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai  
*doxorubicini hydrochloridum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename koncentrato infuzinei dispersijai ml yra 2 mg pegiliuotos liposominės formos doksorubicino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3 fosfoetanolamino natrio druskos, hidrinto sojų fosfatidilcholino, cholest-5-en-3β-olio, amonio sulfato, sacharozės, histidino, injekcinio vandens, vandenilio chlorido rūgšties ir natrio hidroksido.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuzinei dispersijai

20 mg/10 ml  
1 flakonas  
10 flakonų

50 mg/25 ml  
1 flakonas  
10 flakonų

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną praskiedus.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Nevartokite pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Citotoksinis

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**STIKLINIS FLAKONAS (25 ml)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilus koncentratas

*doxorubicini hydrochloridum*

i.v. praskiedus

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

50 mg/25 ml

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**STIKLINIS FLAKONAS (10 ml)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilus koncentratas

*doxorubicini hydrochloridum*

i.v. praskiedus

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

20 mg/10 ml

**6. KITA**

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai doksorubicino hidrochloridas (*doxorubicini hydrochloridum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Celdoxome pegylated liposomal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Celdoxome pegylated liposomal
3. Kaip vartoti Celdoxome pegylated liposomal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Celdoxome pegylated liposomal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Celdoxome pegylated liposomal ir kam jis vartojamas

Celdoxome pegylated liposomal yra priešnavikinis vaistas.

Celdoxome pegylated liposomal skiriamas krūties vėžiui gydyti pacientams, kuriems yra širdies sutrikimų rizika. Celdoxome pegylated liposomal taip pat vartojamas kiaušidžių vėžiui gydyti. Jis skiriamas siekiant naikinti vėžines ląsteles, sumažinti naviko dydį, sulėtinti naviko augimą ir pailginti Jūsų gyvenimą.

Celdoxome pegylated liposomal taip pat deriniu su kitu vaistu bortezumibu skiriamas dauginei mielomai (kraujo vėžiui) gydyti pacientams, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai 1 gydymo būdas.

Celdoxome pegylated liposomal taip pat skiriamas Kapoši (*Kaposi*) sarkomai gydyti; nuo Celdoxome sarkoma gali suplonėti, palengvėti ar net susitraukti. Kiti Kapoši (*Kaposi*) sarkomos simptomai, pvz., patinimas aplink naviką, taip pat gali sumažėti arba išnykti.

Celdoxome pegylated liposomal sudėtyje yra vaistinio preparato, kuris sąveikaudamas su ląstelėmis gali selektyviai naikinti vėžines ląsteles. Celdoxome pegylated liposomal sudėtyje esantis doksorubicino hidrochloridas yra mažiųjų rutuliukuose, vadinamuose pegiliuotomis liposomomis, kurios padeda vaistiniam preparatui iš kraujotakos patekti į vėžinį, o ne į sveiką audinį.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Celdoxome pegylated liposomal

##### Celdoxome pegylated liposomal vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija doksorubicino hidrochloridui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Celdoxome pegylated liposomal:

- jeigu esate gydoma nuo širdies arba kepenų ligos
- jeigu sergate diabetu, kadangi Celdoxome pegylated liposomal sudėtyje yra cukraus ir dėl to gali tekti koreguoti Jūsų diabeto gydymą

- jeigu sergate Kapoši (*Kaposi*) sarkoma ir Jums pašalinta blužnis
- jeigu pastebite burnoje opeles, spalvos pokytį ar jaučiate bet kokį diskomfortą.

Pacientams, vartojusiems pegiliuoto liposominio doksorubicino, pastebėta intersticinių plaučių ligų atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Intersticinės plaučių ligos simptomai yra kosulys ir dusulys, kartais su karščiavimu, kuriuos sukelia ne fizinis aktyvumas. Jei pasireiškė simptomai, kurie gali būti intersticinės plaučių ligos požymiai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Vaikams ir paaugliams**

Celdoxome pegylated liposomal negalima vartoti vaikams ir paaugliams, nes nėra žinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

### **Kiti vaistai ir Celdoxome pegylated liposomal**

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui

- jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri
- jeigu Jums yra taikomas ar buvo taikytas kitas vėžio gydymas, kadangi ypač svarbu atkreipti dėmesį į gydymą, nuo kurio sumažėja baltųjų kraujo kūnelių skaičius, nes tai gali sukelti tolesnį baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus mažėjimą. Jeigu abejojate dėl anksčiau skirto gydymo ar ligų, kuriomis sirgote, aptarkite tai su gydytoju.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kadangi Celdoxome pegylated liposomal veiklioji medžiaga doksorubicino hidrochloridas gali sukelti formavimosi ydas, todėl, jeigu manote, kad esate nėščia, būtinai apie tai pasakykite gydytojui. Venkite pastoti, kol Jūs arba Jūsų partneris vartoja Celdoxome pegylated liposomal ir šešis mėnesius po gydymo Celdoxome pegylated liposomal nutraukimo.

Kadangi doksorubicino hidrochloridas gali turėti kenksmingą poveikį žindomiems kūdikiams, prieš pradėdamos vartoti Celdoxome pegylated liposomal moterys turi nutraukti žindymą. Sveikatos priežiūros specialistai rekomenduoja ŽIV užsikrėtusioms moterims jokiais aplinkybėmis nežindyti savo kūdikių, kad neperduotų jiems ŽIV.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu dėl gydymo Celdoxome pegylated liposomal jaučiatės pavargę arba mieguisti, nevairuokite ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų.

### **Celdoxome pegylated liposomal sudėtyje yra sojų aliejaus ir natrio**

Celdoxome pegylated liposomal sudėtyje yra sojų aliejaus. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima. Žr. „Celdoxome pegylated liposomal vartoti negalima“.

Celdoxome pegylated liposomal dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Celdoxome pegylated liposomal**

Celdoxome pegylated liposomal yra unikali vaisto forma. Jo negalima vartoti pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

### **Kiek Celdoxome pegylated liposomal yra skiriama?**

Jeigu esate gydoma nuo krūties arba kiaušidžių vėžio, Celdoxome pegylated liposomal bus skiriama po 50 mg vienam kvadratiniam metrui Jūsų kūno paviršiaus ploto (pagal Jūsų ūgį ir svorį). Dozė bus kartojama kas 4 savaites tol, kol liga neprogresuos ir Jūs toleruosite gydymą.

Jei esate gydomas nuo dauginės mielomos ir Jums jau buvo taikytas mažiausiai 1 gydymo būdas, 3 savaitių gydymo bortezomibu kurso 4-ąją dieną iš karto po bortezomibo infuzijos bus atlikta 1 valandos 30 mg kvadratiniam metrui kūno paviršiaus ploto (pagal Jūsų ūgį ir svorį) Celdoxome pegylated liposomal dozės intraveninė infuzija. Dozė bus lašinama kartotinai tol, kol į gydymą pakankamai reaguosite ir jį toleruosite.

Jeigu Jums gydoma Kapoši (*Kaposi*) sarkoma, Celdoxome pegylated liposomal bus skiriama po 20 mg vienam kvadratiniam metrui Jūsų kūno paviršiaus ploto (pagal Jūsų ūgį ir svorį). Dozė bus kartojama kas 2-3 savaites 2-3 mėnesius, po to taip dažnai, kiek reikės, kad būtų išlaikytas Jūsų būklės pagerėjimas.

#### **Kaip Celdoxome pegylated liposomal skiriamas**

Gydytojas gali skirti Jums Celdoxome pegylated liposomal lašelinę (infuziją) į veną. Priklausomai nuo dozės ir indikacijų, tai gali užtrukti nuo 30 minučių iki daugiau negu vienos valandos (t. y., 90 minučių).

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Celdoxome pegylated liposomal dozę?**

Dėl ūmaus perdozavimo sustiprėja šalutinis poveikis, pvz., burnos opos arba baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje. Jam gydyti skiriama antibiotikų, trombocitų ląstelių transfuzijos, naudojamos baltųjų kraujo kūnelių gaminimą stimuliuojančios priemonės ir taikomas simptominis burnos opų gydymas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### **Infuzijos metu**

Atliekant Celdoxome pegylated liposomal infuziją, gali pasireikšti šios reakcijos:

- sunkios alerginės reakcijos, kurios gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą; pasunkėjusį rijimą ar kvėpavimą; niežintį išbėrimą (dilgėlinę);
- uždegimo apimti ir susiaurėję kvėpavimo takai plaučiuose, sukeltys kosulį, švokštimą ir dusulį (astmą);
- veido ir kaklo paraudimas, prakaitavimas, šaltkrėtis arba karščiavimas;
- krūtinės skausmas arba diskomfortas;
- nugaros skausmas;
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis;
- greitas širdies plakimas;
- priepuoliai (traukuliai).

Gali pasireikšti injekcinio skysčio nuotėkis iš venos į audinius po oda. Jeigu tuo metu, kai Jums lašinama Celdoxome pegylated liposomal dozė, ima dilgčioti arba skaudėti, nedelsdami pasakykite gydytojui.

##### **Sunkus šalutinis poveikis**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis:

- atsirado karščiavimas, nuovargio pojūtis arba yra kraujosruvų ar kraujavimo požymių (labai dažnas);
- paraudimas, patinimas, lupimasis ar skausmingumas, daugiausia ant plaštakų ar padų (delnų ir padų sindromas).

Šis poveikis pasireiškė labai dažnai ir kartais buvo sunkus. Sunkiais atvejais šis poveikis gali sutrikdyti kasdienę veiklą ir gali tęstis 4 savaites ar ilgiau, kol visiškai išnyks. Gydytojas gali norėti atidėti kitos dozės vartojimą ir (arba) sumažinti kitą dozę (žr. „Būdai, padedantys išvengti delnų ir padų sindromo ir jį gydyti“ toliau);

- opos burnoje, sunkus viduriavimas, vėmimas arba pykinimas (labai dažnas);
- infekcijos (dažnas), įskaitant plaučių infekcijas (pneumonija), arba infekcijos, kurios gali veikti regėjimą;
- dusulys (dažnas);
- sunkus skrandžio skausmas (dažnas);
- sunkus silpnumas (dažnas);
- sunki alerginė reakcija, kuri gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą; pasunkėjusį rijimą arba kvėpavimą; niežintį išbėrimą (dilgėlinę) (nedažnas);
- širdies sustojimas (širdis nustoja plakti); širdies nepakankamumas, kuriam esant širdis nepumpuoja pakankamai kraujo į organizmą ir dėl to pasireiškia dusulys ir gali pradėti tinti kojos (nedažnas);
- kraujo krešuliai, kurie nukeliauja į plaučius, sukeldami krūtinės skausmą ir dusulį (nedažnas);
- kojos tinimas, kaitimas arba minkštųjų audinių jautrumas, kartais su skausmu, kuris sustiprėja atsistojant arba vaikščiojant (retas);
- sunkus ar gyvybei pavojingas išbėrimas su pūslelėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas) arba viso kūno išbėrimas (toksinė epidermio nekrolizė) (retas).

#### **Kitas šalutinis poveikis**

Tarp infuzijų gali pasireikšti:

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl kurio gali padidėti infekcijų tikimybė. Retais atvejais dėl mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus gali pasireikšti sunki infekcija. Anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius) gali sukelti nuovargį, o sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl dėl galimų kraujo ląstelių pokyčių Jums reguliariai reikės atlikti kraujo tyrimus;
- sumažėjęs apetitas;
- vidurių užkietėjimas;
- odos išbėrimai, įskaitant odos paraudimą, alerginį odos išbėrimą, paraudusį arba iškilusį odos išbėrimą;
- plaukų slinkimas;
- skausmas, įskaitant raumenų ir krūtinės raumenų, sąnarių, rankų ar kojų skausmą;
- didelio nuovargio pojūtis.

#### **Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- infekcijos, įskaitant sunkią viso kūno infekciją (sepsį), plaučių infekcijas, *herpes zoster* viruso infekcijos (juostinė pūslelinė), tam tikro tipo bakterinė infekcija (*mycobacterium avium* komplekso infekcija), šlapimo takų infekcija, grybelinės infekcijos (įskaitant pienligę ir burnos pienligę), plaukų šaknų infekcijos, infekuota ar sudirginta gerklė, infekuota nosis, sinusai ar gerklė (peršalimas);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius, su karščiavimu;
- didelis svorio sumažėjimas ir raumenų nykimas, nepakankamas vandens kiekis organizme (dehidratacija), mažas kalio, natrio ar kalcio kiekis kraujyje;
- sumišimo, nerimo jausmas, depresija, sutrikęs miegas;
- nervų pažeidimas, galintis sukelti dilgčiojimą, tirpimą, skausmą ar skausmo jutimo praradimą, nervo skausmas, neįprastas pojūtis odoje (tokie kaip dilgčiojimas ar ropinėjimo pojūtis), susilpnėjęs pojūtis ar jautrumas, ypač odoje;
- pakitęs skonio pojūtis, galvos skausmas, didelio mieguistumo pojūtis su energijos stoka, galvos svaigimas;
- akių uždegimas (konjunktyvitas);
- greitas širdies plakimas;
- didelis ar mažas kraujospūdis, veido ir kaklo paraudimas;

- dusulys, kuri gali sukelti fizinis aktyvumas, kraujavimas iš nosies, kosulys;
- skrandžio gleivinės arba stemplės uždegimas, opos burnoje, nevirškinimas, pasunkėjęs rijimas, burnos skausmas, sausa burna;
- odos sutrikimai, įskaitant odos pleiskanojimą ar sausumą, odos paraudimas, pūslės ar opos (žaiždelės) odoje, niežėjimas, tamsūs plotai odoje;
- padidėjęs prakaitavimas;
- raumenų spazmai ar skausmai;
- skausmas, įskaitant raumenų, kaulų ar nugaros;
- skausmas šlapinantis;
- alerginė reakcija į vaisto infuziją, į gripą panaši liga, šaltkrėtis, kūno ertmių ar takų (pvz., nosies, burnos ar trachėjos) gleivinės uždegimas, silpnumo jausmas, prasta bendras savijauta, patinimas, kuri sukelia skysčių kaupimasis organizme, rankų, kulkšnių ar pėdų patinimas;
- svorio sumažėjimas.

Jei vartojama vien Celdoxome pegylated liposomal, kai kuris išvardytas šalutinis poveikis yra mažiau tikėtinas, o kai kuris visiškai nepasireiškė.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- *herpes simplex* viruso infekcijos (lūpų ar lytinių organų pūslelinė), grybelinė infekcija;
- mažas visų rūšių kraujo ląstelių skaičius, padidėjęs trombocitų (ląstelių, padedančių kraujui krešėti) skaičius;
- alerginė reakcija;
- didelis kalio kiekis kraujyje, mažas magnio kiekis kraujyje;
- nervų pažeidimas, paveikiantis daugiau nei vieną kūno sritį;
- priepuoliai (traukuliai), alpimas;
- nemalonus ar skausmingas pojūtis, ypač liečiant, mieguistumas;
- miglotas matymas, ašarotos akys;
- greitas arba netolygus širdies plakimas (palpitacijos), širdies raumens liga, širdies pažeidimas;
- audinių pažeidimas (nekrozė) injekcijos vietoje, venų uždegimas, sukeltantis patinimą ir skausmą, svaigulys atsisėdus ar atsistojus;
- krūtinės diskomfortas;
- dujų kaupimasis, dantenų uždegimas (gingivitas);
- odos sutrikimai arba išbėrimai, įskaitant odos lupimąsi ir pleiskanojimą, alerginis odos išbėrimas, opos (žaiždelės) ar dilgėlinė ant odos, odos spalvos pokyčiai, natūralios odos spalvos (pigmento) pokyčiai, mažos raudonos ar violetinės dėmės, kurias sukelia kraujavimas po oda, nagų sutrikimai, aknė;
- raumenų silpnumas;
- krūtinės skausmas;
- sudirgimas ar skausmas injekcijos vietoje;
- veido patinimas, aukšta kūno temperatūra;
- atsinaujinę simptomai (pvz., uždegimas, paraudimas ar skausmas) toje kūno vietoje, kurioje anksčiau buvo taikytas gydymas radioterapija arba kuri anksčiau buvo pažeista chemoterapijos injekcijos į veną.

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- infekcijos, pasireiškiančios žmonėms, kurių imuninė sistema silpna;
- mažas kraujo ląstelių skaičius kaulų čiulpuose;
- tinklainės uždegimas, galintis sukelti regėjimo pokyčius ar aklumą;
- nenormalus širdies ritmas, nenormali širdies kreivė EKG (elektrokardiogramoje), galintis pasireikšti kartu su lėtu širdies plakimu, širdies sutrikimas, veikiantis širdies plakimą ir ritmą, dėl mažo deguonies kiekio kraujyje pamėlusi oda ir gleivinės;
- kraujagyslių išsiplėtimas;
- veržimo pojūtis gerklėje;
- opos ir liežuvio patinimas, opos (žaiždelės) ant lūpų;
- odos išbėrimas skysčiu užpildytomis pūslėmis;
- makšties infekcija, kapšelio paraudimas;
- kūno ertmių ir takų (pvz., nosies, burnos ar trachėjos) gleivinės sutrikimai;

- nenormalūs kepenų kraujo tyrimų rezultatai, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje.

**Nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- greitai besivystantis kraujo vėžys, kuris veikia kraujo ląsteles (ūminė mieloidinė leukemija), kaulų čiulpų liga, veikianti kraujo ląsteles (mielodisplazinis sindromas), burnos ar lūpų vėžys.
- kosulys ir dusulys, galimai kartu su karščiavimu, kuriuos sukelia ne fizinis aktyvumas (intersticinė plaučių liga).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### Būdai, padedantys išvengti delnų ir padų sindromo ir jį gydyti

- kai tik įmanoma, mirkymas delnų ir (arba) pėdų šaltame vandenyje (pvz., žiūrint televizorių, skaitant ar klausant radijo)
- laikymas delnų ir pėdų neapdengtų (be pirštinių, kojinių ir pan.)
- buvimas vėsioje vietoje
- kai šilta, maudymasis vėsiam vandenyje
- vengimas energingos veiklos, dėl kurios galima patirti traumų (pvz., bėgiojimo)
- vengimas labai karšto vandens poveikio odai (pvz., sūkurinių vonių, saunų)
- vengimas ankštos avalynės ar aukštakulnių batų.

Piridoksinas (vitaminas B6):

- vitamino B6 galima nusipirkti be recepto
- kasdien vartokite po 50-150 mg pradėdami tada, kai tik pastebėsite pirmuosius paraudimo arba dilgčiojimo požymius.

## **5. Kaip laikyti Celdoxome pegylated liposomal**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

#### Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

#### Praskiedus

Cheminės ir fizikinės paruošto tirpalo savybės išlieka nepakitusios 24 valandas, laikant tirpalą 2 °C – 8 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti iš karto. Nesuvartojęs iš karto, vartotojas pats atsako už tai, kad prieš vartojimą paruoštas tirpalas būtų laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas ir ne aukštesnėje kaip 2 °C – 8 °C temperatūroje. Flakonus su nesuvartotu paruoštu vaistu reikia išmesti.

Pastebėjus nuosėdų ar kitų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Celdoxome pegylated liposomal sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra doksorubicino hidrochloridas. Kiekviename ml Celdoxome pegylated liposomal yra 2 mg pegiliuotos liposominės formos doksorubicino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3 fosfoetanolamino natrio druska (MPEG-DSPE), hidrintas sojų fosfatidilcholinas (HSFC), cholest-5-en-3β-olis, amonio sulfatas, sacharozė, histidinas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti) ir natrio hidroksidas (pH reguliuoti). Žr. „Celdoxome pegylated liposomal sudėtyje yra sojų aliejaus ir natrio“ 2 skyriuje.

**Celdoxome pegylated liposomal išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Koncentratas infuzinei dispersijai yra sterilus, puskaidris, raudonos spalvos koncentratas, kurio pH yra 6,5. Celdoxome pegylated liposomal tiekiamas stikliniuose flakonuose po 10 ml (20 mg) arba 25 ml (50 mg).

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Vokietija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas****Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams (žr. 3 skyrių):

Su Celdoxome pegylated liposomal reikia elgtis atsargiai. Būtinai užsimaukite pirštines. Jei Celdoxome pegylated liposomal patenka ant odos ar gleivinės, nedelsdami kruopščiai nuplaukite vandeniu ir muilu. Celdoxome pegylated liposomal ruošti ir tvarkyti reikia laikantis vietinių reikalavimų, taikomų ir kitiems vėžiui gydyti skirtiems vaistiniams preparatams.

Nustatykite, kokią Celdoxome pegylated liposomal dozę reikia skirti (remiantis rekomenduojama doze ir paciento kūno paviršiaus plotu). Į sterilų švirkštą pritraukite reikiamą Celdoxome pegylated liposomal tūrį. Reikia griežtai laikytis aseptikos taisyklių, kadangi Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sudėtyje nėra konservantų ar bakteriostatinių medžiagų. Reikiamą Celdoxome pegylated liposomal dozę prieš skiriant reikia praskiesti 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu. Jei dozė < 90 mg, praskieskite Celdoxome pegylated liposomal 250 ml, jei dozė ≥ 90 mg, praskieskite Celdoxome pegylated liposomal 500 ml tirpalu.

Siekiant, kad reakcijų į infuziją rizika būtų minimali, pradinė dozė skiriama ne didesniu negu 1 mg/min. greičiu. Jeigu nepasireiškia reakcija į infuziją, tolesnės Celdoxome pegylated liposomal infuzijos gali būti atliekamos per 60 minučių.

Krūties vėžio tyrimų programoje buvo leidžiama taip koreguoti infuziją pacientams, kuriems pasireiškė reakcija į infuziją: 5 % visos dozės buvo sulašinama lėtai per pirmąsias 15 minučių. Jei infuzija buvo toleruojama ir nepasireiškė reakcija, per kitas 15 minučių infuzijos lašinimo greitis buvo padvigubintas. Jei buvo toleruojama, per kitą valandą infuzija buvo baigta, visa infuzija truko 90 minučių.

Jeigu pacientui pasireiškia ankstyvieji reakcijos į infuziją simptomai arba požymiai, nedelsdami nutraukite infuziją, skirkite tinkamą premedikaciją (antihistaminu ir (arba) trumpai veikiančiu kortikosteroidu) ir pradėkite infuziją iš naujo mažesniu greičiu.

Celdoxome pegylated liposomal praskiedimui vartojant ne 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzinį tirpalą, o kitą skiediklį, arba patekus kokiam nors bakteriostatinei medžiagai, pvz., benzilo alkoholiui, gali susidaryti Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml nuosėdos.

Rekomenduojama Celdoxome pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninės 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuzijos angą. Infuziją galima skirti per periferinę veną. Nenaudokite su vidiniais filtrais.



**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)**  
**SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) doksorubicino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie intersticinę plaučių ligą, gautus iš literatūros ir spontaniškų pranešimų, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų ryšį laiko atžvilgiu, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp pegiliuoto liposominio doksorubicino ir intersticinės plaučių ligos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pegiliuoto liposominio doksorubicino, informaciniai dokumentai.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl doksorubicino, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra doksorubicino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.