

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor dispersie voor infusie bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegyleerde liposomale formulering.

Celdoxome pegylated liposomal concentraat voor dispersie voor infusie, een liposomale formulering, is doxorubicinehydrochloride, ingekapseld in liposomen, voorzien van oppervlaktegebonden methoxypolyethyleenglycol (MPEG). Dit proces, pegylering genaamd, beschermt de liposomen tegen detectie door het mononucleaire fagocyterende systeem (MFS), waardoor de liposomen langer in het bloed circuleren.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml concentraat voor dispersie voor infusie bevat 9,6 mg volledig gehydrogeneerde sojafosfatidylcholine (uit de sojaboon) (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor dispersie voor infusie (steriel concentraat)

Een doorzichtige, rode suspensie met een pH van 6,5

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Celdoxome pegylated liposomal is bij volwassenen geïndiceerd:

- als monotherapie voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker, wanneer er een verhoogd risico voor het hart is.
- voor de behandeling van een gevorderde ovariumkanker bij vrouwen bij wie een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald heeft.
- in combinatie met bortezomib voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of hiervoor niet in aanmerking komen.
- voor de behandeling van aan AIDS gerelateerd Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling ( $< 200$  CD4-lymfocyten/mm<sup>3</sup>) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte.

Celdoxome pegylated liposomal kan worden gebruikt als systemische eerstelijnschemotherapie, of als tweedelijnschemotherapie bij AIDS-KS-patiënten bij wie de ziekte al gevorderd is met, of bij patiënten die intolerant geworden zijn voor, de eerdere systemische combinatiechemotherapie met ten minste twee van de volgende middelen: een vinca-alkaloïde, bleomycine en standaard doxorubicine (of een ander antracycline).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Celdoxome pegylated liposomal mag uitsluitend toegediend worden onder toezicht van een gekwalificeerde oncoloog die gespecialiseerd is in de toediening van cytotoxica.

Celdoxome pegylated liposomal vertoont unieke farmacokinetische eigenschappen en mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

## Dosering

### Borstkanker/ovariumkanker

Een dosis van 50 mg/m<sup>2</sup> Celdoxome pegylated liposomal moet eenmaal om de 4 weken intraveneus worden toegediend zolang de ziekte niet verder evolueert en de patiënt de behandeling blijft verdragen.

### Multipel myeloom

30 mg/m<sup>2</sup> Celdoxome pegylated liposomal moet worden toegediend op dag 4 van de 3 weken durende behandeling met bortezomib als een 1 uur durende infusie die onmiddellijk na de infusie met bortezomib wordt toegediend. De behandeling met bortezomib bestaat uit 1,3 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 4, 8 en 11 om de 3 weken. De dosis moet worden herhaald zolang patiënten voldoende respons vertonen en de behandeling verdragen. Dosering van beide geneesmiddelen op dag 4 kan worden uitgesteld met maximaal 48 uur indien medisch noodzakelijk. De doses bortezomib moeten worden toegediend met intervallen van ten minste 72 uur.

### Aan AIDS gerelateerd KS

20 mg/m<sup>2</sup> Celdoxome pegylated liposomal moet iedere twee tot drie weken intraveneus worden toegediend. Intervallen van minder dan 10 dagen moeten vermeden worden, aangezien accumulatie van het geneesmiddel en verhoogde toxiciteit niet uitgesloten kunnen worden. Het wordt aanbevolen de patiënten gedurende twee tot drie maanden te behandelen om een therapeutische respons te verkrijgen. De behandeling moet worden voortgezet, indien noodzakelijk, om een therapeutische respons te handhaven.

### Voor alle patiënten

Als de patiënt vroegtijdige symptomen of tekenen van een infusiereactie vertoont (zie rubriek 4.4 en 4.8), moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden, moet passende premedicatie worden gegeven (antihistaminicum en/of kortwerkend corticosteroid) en moet behandeling met een lagere snelheid opnieuw worden gestart.

### Richtlijnen voor dosisaanpassing van Celdoxome pegylated liposomal

Om bijwerkingen zoals palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE), stomatitis of hematologische toxiciteit te behandelen, kan de dosis verminderd of de toediening vertraagd worden. De onderstaande tabellen geven richtlijnen voor het aanpassen van de dosis Celdoxome pegylated liposomal als gevolg van deze bijwerkingen. De graden van toxiciteit die in deze tabellen vermeld worden, zijn gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC).

De tabellen voor PPE (tabel 1) en stomatitis (tabel 2) geven het schema dat gevolgd werd voor aanpassing van de dosis tijdens klinische onderzoeken naar de behandeling van borst- of ovariumkanker (aanpassing van de aanbevolen behandelingscyclus van 4 weken). Als deze toxiciteiten zich voordoen bij patiënten met een aan AIDS gerelateerd KS, kan de aanbevolen behandelingscyclus van 2 tot 3 weken op soortgelijke wijze aangepast worden.

De tabel voor hematologische toxiciteit (tabel 3) geeft het schema dat gevolgd werd voor aanpassing van de dosis tijdens klinische onderzoeken enkel naar de behandeling van patiënten met borst- of ovariumkanker. De aanpassing van de dosis voor patiënten met AIDS-KS wordt vermeld onder tabel 4.

**Tabel 1. Palmoplantaire erythrodysesthesie**

	<b>Week na de vorige dosis Celdoxome pegylated liposomal</b>		
<b>Toxiciteitsgraad bij de huidige evaluatie</b>	<b>Week 4</b>	<b>Week 5</b>	<b>Week 6</b>
<b>Graad 1</b> (licht erytheem, zwelling of desquamatio zonder verstoring van de dagelijkse activiteiten)	<b>Volgende dosis tenzij</b> patiënt na vorige dosis huidtoxiciteit van graad 3 of 4 heeft gehad; in dat geval een extra week wachten	<b>Volgende dosis tenzij</b> patiënt na vorige dosis huidtoxiciteit van graad 3 of 4 heeft gehad; in dat geval een extra week wachten	<b>De dosis verminderen met 25%; terugkeren naar een interval van 4 weken</b>
<b>Graad 2</b> (erytheem, desquamatio of zwelling met verstoring van normale fysieke activiteiten, zonder deze te beletten; kleine blaren of ulceratie kleiner dan 2 cm in diameter)	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Een extra week wachten</b>	<b>De dosis verminderen met 25%; terugkeren naar een interval van 4 weken</b>
<b>Graad 3</b> (blaren, ulceratie of zwelling die lopen of normale dagelijkse activiteiten verstoren; kan geen gewone kleding dragen)	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Patiënt terugtrekken</b>
<b>Graad 4</b> (verspreid of lokaal proces dat infectieuze complicaties veroorzaakt, of bedlegerigheid of ziekenhuisopname)	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Patiënt terugtrekken</b>

**Tabel 2. Stomatitis**

Toxiciteitsgraad bij de huidige evaluatie	Week na de vorige dosis Celdoxome pegylated liposomal		
	Week 4	Week 5	Week 6
<b>Graad 1</b> (pijnloze zweren, erytheem of lichte pijn)	<b>Volgende dosis tenzij</b> patiënt na vorige dosis stomatitis van graad 3 of 4 heeft gehad; in dat geval een extra week wachten	<b>Volgende dosis tenzij</b> patiënt na vorige dosis stomatitis van graad 3 of 4 heeft gehad; in dat geval een extra week wachten	<b>De dosis verminderen met 25%; terugkeren naar een interval van 4 weken</b> of patiënt terugtrekken, volgens het oordeel van de arts
<b>Graad 2</b> (pijnlijk erytheem, oedeem of ulcera, maar kan eten)	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Een extra week wachten</b>	<b>De dosis verminderen met 25%; terugkeren naar een interval van 4 weken</b> of patiënt terugtrekken, volgens het oordeel van de arts
<b>Graad 3</b> (pijnlijk erytheem, oedeem of ulcera, maar kan niet eten)	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Patiënt terugtrekken</b>
<b>Graad 4</b> (vereist parenterale of enterale ondersteuning)	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Een extra week wachten</b>	<b>Patiënt terugtrekken</b>

**Tabel 3. Hematologische toxiciteit (ANC of trombocyten) – behandeling van patiënten met borst- of ovariumkanker**

GRAAD	ANC	TROMBOCYTEN	WIJZIGING
<b>Graad 1</b>	1.500-1.900	75.000-150.000	De behandeling hervatten zonder dosisvermindering.
<b>Graad 2</b>	1.000-< 1.500	50.000-< 75.000	Wachten tot ANC $\geq$ 1.500 en trombocyten $\geq$ 75.000; een volgende dosis toedienen zonder dosisvermindering.
<b>Graad 3</b>	500-< 1.000	25.000-< 50.000	Wachten tot ANC $\geq$ 1.500 en trombocyten $\geq$ 75.000; een volgende dosis toedienen zonder dosisvermindering.
<b>Graad 4</b>	< 500	< 25.000	Wachten tot ANC $\geq$ 1.500 en trombocyten $\geq$ 75.000; de dosis verminderen met 25% of de volledige dosis toedienen met ondersteuning van groeifactor.

Bij patiënten met multipel myeloom die met Celdoxome pegylated liposomal in combinatie met bortezomib worden behandeld en PPE of stomatitis ondervinden, moet de dosis Celdoxome pegylated liposomal worden aangepast zoals beschreven in respectievelijk tabel 1 en 2 hierboven. Tabel 4 hieronder beschrijft het schema dat wordt gevolgd voor andere dosisaanpassingen tijdens het klinische onderzoek naar de behandeling van patiënten met multipel myeloom die met Celdoxome pegylated liposomal in combinatie met bortezomib worden behandeld. Voor meer gedetailleerde informatie over dosering en dosisaanpassingen van bortezomib, zie de SmPC van bortezomib.

**Tabel 4. Dosisaanpassingen voor combinatietherapie met Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib – patiënten met multipel myeloom**

Toestand patiënt	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Koorts $\geq$ 38 °C en ANC	Vóór dag 4, deze cyclus niet	De volgende dosis verminderen

< 1.000/mm <sup>3</sup>	toedienen; na dag 4, de volgende dosis verminderen met 25%.	met 25%.
Op elke dag van toediening van het geneesmiddel na dag 1 van elke cyclus: Trombocytentelling < 25.000/mm <sup>3</sup> Hemoglobine < 8 g/dl ANC < 500/mm <sup>3</sup>	Vóór dag 4, deze cyclus niet toedienen; na dag 4, de volgende dosis verminderen met 25% tijdens de volgende cycli als bortezomib wordt verminderd vanwege hematologische toxiciteit.*	Niet toedienen; als 2 of meer doses niet worden gegeven tijdens een cyclus, de dosis verminderen met 25% tijdens de volgende cycli.
Niet-hematologische aan het geneesmiddel gerelateerde toxiciteit van graad 3 of 4	Niet toedienen totdat de graad weer < 2 is en de dosis verminderen met 25% voor alle volgende doses.	Niet toedienen totdat de graad weer < 2 is en de dosis verminderen met 25% voor alle volgende doses.
Neuropathische pijn of perifere neuropathie	Geen dosisaanpassingen.	Zie de SmPC van bortezomib.

\* voor meer informatie over dosering en dosisaanpassing van bortezomib, zie de SmPC van bortezomib

Bij AIDS-KS-patiënten die worden behandeld met Celdoxome pegylated liposomal kan hematologische toxiciteit een dosisvermindering, of stopzetting of uitstel van therapie noodzakelijk maken. De behandeling met liposomaal doxorubicine moet tijdelijk worden onderbroken bij patiënten van wie de ANC-telling < 1.000/mm<sup>3</sup> is en/of de trombocytentelling < 50.000/mm<sup>3</sup> is. Als gelijktijdige therapie mag G-CSF (of GM-CSF) gegeven worden om de bloedtelling te ondersteunen wanneer de ANC-telling < 1.000/mm<sup>3</sup> is in de volgende cycli.

#### Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van liposomaal doxorubicine die bepaald werd bij een klein aantal patiënten met verhoogde totale bilirubinewaarden, verschilt niet van die bij patiënten met normale totale bilirubinewaarden. Totdat meer ervaring is opgedaan, moet op basis van de ervaring uit de klinische onderzoeksprogramma's naar borst- en ovariumkanker de dosis Celdoxome pegylated liposomal bij patiënten met een leverfunctiestoornis als volgt verminderd worden. Als de bilirubinewaarde bij het instellen van de behandeling tussen 1,2 en 3,0 mg/dl ligt, moet de eerste dosis met 25% verminderd worden. Als de bilirubinewaarde > 3,0 mg/dl is, moet de eerste dosis met 50% verminderd worden. Als de patiënt de eerste dosis verdraagt zonder een stijging van de serumbilirubine of de leverenzymen, kan de dosis voor cyclus 2 verhoogd worden tot het volgende dosisniveau, d.w.z. bij een vermindering van de eerste dosis met 25%, kan de dosis worden verhoogd tot de volledige dosis voor cyclus 2; bij een vermindering van de eerste dosis met 50%, kan de dosis worden verhoogd tot 75% van de volledige dosis voor cyclus 2. Als het product goed verdragen wordt, kan de dosis voor de volgende cycli verhoogd worden tot de volledige dosis. Celdoxome pegylated liposomal mag toegediend worden aan patiënten met levermetastasen met een gelijktijdige verhoging van de bilirubine en de leverenzymen tot 4 keer de bovengrens van het normale bereik. Vóór toediening van Celdoxome pegylated liposomal moet de leverfunctie geëvalueerd worden door middel van conventionele klinische laboratoriumtests zoals ALAT/ASAT, alkalische fosfatase en bilirubine.

#### Nierfunctiestoornis

Aangezien doxorubicine gemetaboliseerd wordt door de lever en uitgescheiden wordt in de gal, is een dosisaanpassing in principe niet nodig. Farmacokinetische populatiegegevens (binnen het bereik van een geteste creatinineklaring van 30-156 ml/min) tonen aan dat de klaring van liposomaal doxorubicine niet wordt beïnvloed door de nierfunctie. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min.

### Patiënten met een aan AIDS gerelateerd KS en met splenectomie

Aangezien er geen ervaring is met Celdoxome pegylated liposomal bij patiënten die een splenectomie ondergaan hebben, wordt een behandeling met Celdoxome pegylated liposomal niet aanbevolen.

### Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Celdoxome pegylated liposomal wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

### Ouderen

Een analyse op basis van de populatie toont aan dat de leeftijd over het geteste bereik (21-75 jaar) geen significante invloed heeft op de farmacokinetiek van Celdoxome pegylated liposomal.

### Wijze van toediening

Celdoxome pegylated liposomal moet worden toegediend in de vorm van een intraveneuze infusie. Voor verdere instructies over de bereiding en speciale voorzorgen voor het hanteren ervan, zie rubriek 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal mag niet worden toegediend als een bolusinjectie of in de vorm van een onverdunde dispersie. Het wordt aanbevolen de infuuslijn voor Celdoxome pegylated liposomal aan te sluiten via de zijpoort van een intraveneuze infusie van 5% (50 mg/ml) glucose om verdere verdunning te verkrijgen en het risico op trombose en extravasatie te minimaliseren. De infusie mag in een perifere ader worden toegediend. Inlinefilters mogen niet worden gebruikt. Celdoxome pegylated liposomal mag niet intramusculair of subcutaan toegediend worden (zie rubriek 6.6).

Voor doses < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal moet worden verdund in 250 ml van 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie.

Voor doses  $\geq$  90 mg: Celdoxome pegylated liposomal moet worden verdund in 500 ml van 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie.

### Borstkanker/ovariumkanker/multipel myeloom

Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een infusiesnelheid van niet meer dan 1 mg/ minuut. Als er geen infusiereactie wordt waargenomen, mogen daaropvolgende infusies van Celdoxome pegylated liposomal over een periode van 60 minuten worden toegediend.

Bij patiënten die een infusiereactie ondervinden, moet de toediening van de infusie als volgt worden aangepast:

5% van de totale dosis moet langzaam met een infusie worden toegediend gedurende de eerste 15 minuten. Als dit wordt verdragen zonder dat een reactie optreedt, kan de infusiesnelheid verdubbeld worden gedurende de volgende 15 minuten. Indien dit goed verdragen wordt, kan de infusie worden voltooid gedurende het volgende uur. De totale infusieduur bedraagt 90 minuten.

### Aan AIDS gerelateerd KS

De dosis Celdoxome pegylated liposomal moet worden verdund in 250 ml van 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie en wordt toegediend door middel van een 30 minuten durende intraveneuze infusie.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor pinda's of soja, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Celdoxome pegylated liposomal mag niet worden gebruikt voor de behandeling van AIDS-KS dat doeltreffend behandeld kan worden met lokale therapie of systemische alfa-interferontherapie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Celdoxome pegylated liposomal mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride vanwege het verschil in farmacokinetische profielen en doseringsschema's.

##### Cardiotoxiciteit

Het wordt aanbevolen dat alle patiënten die liposomaal doxorubicine toegediend krijgen, regelmatig ECG-monitoring ondergaan. Tijdelijke ECG-wijzigingen, zoals afvlakking van de T-golf, onderdrukking van het ST-segment en het optreden van goedaardige aritmieën, worden niet beschouwd als verplichte indicaties voor het onderbreken van de therapie met liposomaal doxorubicine. Een vermindering van het QRS-complex is echter een duidelijkere aanwijzing voor cardiotoxiciteit. Bij het optreden van een dergelijke wijziging moet overwogen worden de test die het beste uitsluitsel kan geven voor myocardletsel als gevolg van antracycline, d.w.z. een endomyocardiale biopsie, uit te voeren.

Meer specifieke methoden voor de evaluatie en monitoring van de hartfunctie in vergelijking met het ECG zijn: een meting van de linkerventrieklejectiefraction (LVEF) door echocardiografie of bij voorkeur door 'multiple uptake gated acquisition' (MUGA)-scan. Alvorens de therapie met liposomaal doxorubicine te starten, moeten deze methodes routinematig toegepast worden en periodiek herhaald worden tijdens de behandeling. De evaluatie van de functie van het linker ventrikel wordt als verplicht beschouwd vóór iedere aanvullende toediening van liposomaal doxorubicine die de levenslange cumulatieve dosis antracycline van 450 mg/m<sup>2</sup> overschrijdt.

De hierboven vermelde evaluatietests en -methoden over de monitoring van de hartfunctie tijdens behandeling met antracycline, moeten in de volgende volgorde toegepast worden: ECG-monitoring, meting van de LVEF, endomyocardiale biopsie. Indien het resultaat van een test mogelijke cardiale letsels aantoont die in verband gebracht worden met de therapie met liposomaal doxorubicine, moeten de voordelen van het voortzetten van de therapie zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico op myocardiaal letsel.

Bij patiënten met een hartziekte die een behandeling vereist, mag liposomaal doxorubicine uitsluitend toegediend worden als de voordelen voor de patiënt opwegen tegen de risico's.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een hartfunctiestoornis die liposomaal doxorubicine toegediend krijgen.

Bij vermoeden van cardiomyopathie, d.w.z. de LVEF is aanzienlijk gedaald ten opzichte van de waarden van vóór de behandeling en/of de LVEF is lager dan een prognostisch relevante waarde (bijv. < 45%), kan een endomyocardiale biopsie overwogen worden en moet het voordeel van het voortzetten van de therapie zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico op het ontstaan van irreversibele schade aan het hart.

Congestief hartfalen als gevolg van cardiomyopathie kan plotseling optreden zonder voorafgaande ECG-wijzigingen en kan ook verschillende weken nadat de therapie gestopt werd, optreden.

Patiënten die andere antracyclines hebben gekregen, moeten nauwgezet gevolgd worden. Voor de totale dosis doxorubicinehydrochloride moet ook rekening gehouden worden met eerdere (of gelijktijdige) therapie met cardiotoxische stoffen zoals andere antracyclines/antrachinonen of bijvoorbeeld 5-fluorouracil. Cardiotoxiciteit kan zich ook voordoen bij cumulatieve doses van antracycline lager dan 450 mg/m<sup>2</sup> bij patiënten die eerder een bestraling van het mediastinum ondergingen of bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met cyclofosfamide krijgen.

Het cardiale veiligheidsprofiel voor het aanbevolen doseringsschema voor zowel borst- als



ovariumkanker (50 mg/m<sup>2</sup>) komt overeen met het profiel van 20 mg/m<sup>2</sup> bij patiënten met AIDS-KS (zie rubriek 4.8).

### Myelosuppressie

Veel patiënten die met liposomaal doxorubicine behandeld worden, hebben bij baseline myelosuppressie als gevolg van factoren zoals hun reeds bestaande HIV-ziekte of gelijktijdig of eerder gebruik van meerdere geneesmiddelen, of tumoren die het beenmerg aantasten. Tijdens het belangrijkste onderzoek bij patiënten met ovariumkanker die behandeld werden met een dosis van 50 mg/m<sup>2</sup>, was de myelosuppressie doorgaans licht tot matig, omkeerbaar en niet geassocieerd met episodische neutropenische infectie of sepsis. Tijdens een gecontroleerd klinisch onderzoek met liposomaal doxorubicine versus topotecan was de incidentie van behandelingsgerelateerde sepsis bovendien aanzienlijk lager bij met liposomaal doxorubicine behandelde patiënten met ovariumkanker dan bij de met topotecan behandelde groep. Een vergelijkbare lage incidentie van myelosuppressie werd waargenomen bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die liposomaal doxorubicine als eerstelijnsbehandeling toegediend kregen tijdens een klinisch onderzoek. In tegenstelling tot de ervaring bij patiënten met borst- of ovariumkanker lijkt myelosuppressie bij patiënten met AIDS-KS de dosisbeperkende bijwerking te zijn (zie rubriek 4.8). Vanwege de kans op beenmergsuppressie moeten periodieke bloedtellingen regelmatig uitgevoerd worden gedurende de therapie met liposomaal doxorubicine en in ieder geval vóór iedere toediening van liposomaal doxorubicine.

Ernstige, langdurige myelosuppressie kan resulteren in superinfectie of bloedingen.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met AIDS-KS versus een schema met bleomycine/vincristine bleken opportunistische infecties vaker voor te komen tijdens behandeling met liposomaal doxorubicine. Patiënten en artsen moeten zich bewust zijn van deze hogere incidentie en gepaste maatregelen nemen.

### Secundaire hematologische maligniteiten

Net zoals het geval is met andere antineoplastische middelen die het DNA aantasten, werden secundaire acute myeloïde leukemieën en myelodysplasieën gerapporteerd bij patiënten die een combinatietherapie met doxorubicine kregen. Daarom moet elke patiënt die met doxorubicine behandeld wordt, onder hematologische controle gehouden worden.

### Secundaire orale neoplasmata

Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van secundaire mondkanker bij patiënten die langdurig (meer dan één jaar) werden blootgesteld aan liposomaal doxorubicine of bij degenen die een cumulatieve dosis van liposomaal doxorubicine ontvingen die groter was dan 720 mg/m<sup>2</sup>. Gevallen van secundaire mondkanker werden gediagnosticeerd zowel tijdens behandeling met liposomaal doxorubicine als tot 6 jaar na de laatste dosis. Patiënten moeten met regelmatige tussenpozen worden onderzocht op de aanwezigheid van ulceratie in de mond of op andere orale ongemakken die kunnen wijzen op secundaire mondkanker.

### Met infusie geassocieerde reacties

Ernstige en soms levensbedreigende infusiereacties, die gekenmerkt worden door allergieachtige of anafylactoïdachtige reacties, met symptomen zoals astma, overmatig blozen, urticariële rash, borstkaspijn, koorts, hypertensie, tachycardie, pruritus, zweten, kortademigheid, faciaal oedeem, koude rillingen, rugpijn, beklemd gevoel in de borst en de keel en/of hypotensie, kunnen binnen enkele minuten na het starten van de infusie van Celdoxome pegylated liposomal optreden. Zeer zelden werden eveneens convulsies waargenomen in verband met infusiereacties. Het tijdelijk stopzetten van de infusie leidt doorgaans tot het verdwijnen van deze symptomen zonder verdere behandeling. Medicaties voor de behandeling van deze symptomen (bijv. antihistaminica, corticosteroïden, adrenaline en anticonvulsiva), evenals noodapparatuur moeten echter gereed zijn voor direct gebruik. Bij de meeste patiënten kan de behandeling hervat worden nadat alle symptomen verdwenen zijn, zonder recidief. Infusiereacties komen na de eerste behandelingscyclus zelden opnieuw voor. Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een infusiesnelheid van niet meer dan 1 mg/minuut (zie rubriek 4.2).

### Palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE)

PPE wordt gekenmerkt door pijnlijke, maculeuze rode huidrupties. Als patiënten dit krijgen, wordt het meestal vastgesteld na twee of drie behandelingscycli. Doorgaans treedt binnen 1-2 weken verbetering op en in sommige gevallen kan het tot 4 weken of langer duren vooraleer het volledig verdwenen is. Een dosis pyridoxine van 50-150 mg per dag en corticosteroïden zijn gebruikt als profylaxe en voor de behandeling van PPE; deze therapieën werden echter niet geëvalueerd tijdens fase III-onderzoeken. Andere strategieën voor de preventie en de behandeling van PPE omvatten het koel houden van de handen en de voeten door ze in koel water te houden (dompelen, baden of zwemmen), het vermijden van overmatige warmte/heet water en het onbedekt houden (het niet dragen van sokken, handschoenen of nauwsluitende schoenen). PPE lijkt hoofdzakelijk gerelateerd te zijn aan het dosisschema en kan beperkt worden door het dosisinterval met 1-2 weken te verlengen (zie rubriek 4.2). Deze reactie kan echter bij sommige patiënten ernstig en invaliderend zijn en kan stopzetting van de behandeling vereisen (zie rubriek 4.8).

### Interstitiële longziekte (ILD)

Interstitiële longziekte (*interstitial lung disease*, ILD), die acuut kan ontstaan, is waargenomen bij patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen, waaronder gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Indien patiënten verergering ervaren van ademhalingssymptomen zoals dyspnoe, droge hoest of koorts, dient de toediening van Celdoxome pegylated liposomal te worden onderbroken en dient de patiënt onmiddellijk te worden onderzocht. Indien de patiënt inderdaad een ILD heeft, dient de toediening van Celdoxome pegylated liposomal te worden gestaakt en dient de patiënt een passende behandeling te krijgen.

### Extravasatie

Hoewel plaatselijke necrose na extravasatie zeer zelden werd gemeld, wordt Celdoxome pegylated liposomal als irriterend beschouwd. Dieronderzoek duidt erop dat toediening van doxorubicinehydrochloride als een liposomale formulering de kans op letsel van extravasatie vermindert. Als tekenen of symptomen van extravasatie (bijv. een stekend gevoel, erytheem) optreden, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en opnieuw worden gestart in een andere ader. Gedurende ongeveer 30 minuten ijs op de plaats van extravasatie aanbrengen, kan helpen bij het verlichten van de plaatselijke reactie. Celdoxome pegylated liposomal mag niet intramusculair of subcutaan toegediend worden.

### Patiënten met diabetes

Denk eraan dat iedere injectieflacon van Celdoxome pegylated liposomal sucrose bevat en dat de dosis wordt toegediend in 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie.

Voor vaak voorkomende bijwerkingen die dosisaanpassing of stopzetting vereisten, zie rubriek 4.8.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is met liposomaal doxorubicine geen formeel onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd, hoewel bij patiënten met maligniteiten van gynaecologische aard fase II-combinatieonderzoeken met conventionele chemotherapeutica zijn uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat die een interactie vertonen met standaard doxorubicinehydrochloride. Het is mogelijk dat Celdoxome pegylated liposomal, net zoals andere doxorubicinehydrochloridepreparaten, een versterkend effect heeft op de toxiciteit van andere antikankertherapieën. Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met solide tumoren (waaronder borst- en ovariumkanker) die gelijktijdig met cyclofosfamiden of taxanen werden behandeld, werden geen nieuwe aanvullende toxiciteiten vastgesteld. Bij patiënten met AIDS werden exacerbatie van door cyclofosfamide geïnduceerde hemorragische cystitis en verergering van hepatotoxiciteit van 6-mercaptopurine gerapporteerd met standaard doxorubicinehydrochloride. Voorzichtigheid is geboden als andere cytotoxische middelen, vooral myelotoxische middelen, gelijktijdig worden toegediend.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet aangeraden worden om zwangerschap te vermijden gedurende de periode dat zijzelf of hun mannelijke partner Celdoxome pegylated liposomal toegediend krijgen en gedurende de zes maanden na het beëindigen van de behandeling met Celdoxome pegylated liposomal (zie rubriek 5.3).

#### Zwangerschap

De verdenking bestaat dat doxorubicinehydrochloride ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Daarom mag Celdoxome pegylated liposomal niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of doxorubicinehydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien veel geneesmiddelen, met inbegrip van antracyclines, worden uitgescheiden in de moedermelk, en aangezien de kans bestaat dat ernstige bijwerkingen optreden bij zuigelingen, moeten moeders het geven van borstvoeding stopzetten alvorens de behandeling met doxorubicinehydrochloride te starten. Medische deskundigen adviseren dat met HIV geïnfecteerde moeders in geen geval borstvoeding geven om overdracht van HIV te vermijden.

#### Vruchtbaarheid

Het effect van doxorubicinehydrochloride op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Doxorubicinehydrochloride heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens tot op heden uitgevoerde klinische onderzoeken werden duizeligheid en somnolentie soms (< 5%) echter toegeschreven aan de toediening van doxorubicinehydrochloride. Patiënten die deze bijwerkingen hebben, moeten het besturen van

voertuigen en het bedienen van machines vermijden.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen ( $\geq 20\%$ ) waren neutropenie, nausea, leukopenie, anemie en vermoeidheid.

Ernstige bijwerkingen (bijwerkingen van graad 3/4 die voorkwamen bij  $\geq 2\%$  van de patiënten), waren neutropenie, PPE, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie, stomatitis, vermoeidheid, diarree, braken, nausea, pyrexie, dyspneu en pneumonie. Minder frequent gemelde ernstige bijwerkingen waren *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie, abdominale pijn, cytomegalovirusinfectie waaronder cytomegaloviruschorioretinitis, asthenie, hartstilstand, hartfalen, hartfalen congestief, longembolie, tromboflebitis, veneuze trombose, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, toxische epidermale necrolyse en syndroom van Stevens-Johnson.

### Bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 5 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die voorkwamen bij patiënten die Celdoxome pegylated liposomal kregen, bij 4.231 patiënten voor de behandeling van borstkanker, ovariumkanker, multipel myeloom en aan AIDS gerelateerd KS. Postmarketingbijwerkingen zijn ook opgenomen en aangeduid met "b". De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, indien relevant, worden de bijwerkingen voorgesteld in dalende volgorde van ernst.

**Tabel 5. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met Celdoxome pegylated liposomal**

Systeem/orgaanklassen	Frequentie alle graden	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Sepsis
		Pneumonie
		<i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonie
		Cytomegalovirusinfectie, waaronder cytomegaloviruschorioretinitis
		<i>Mycobacterium avium</i> -complex-infectie
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Urineweginfectie
		Infectie
		Bovenste-luchtweginfectie
		Orale candidiasis
		Folliculitis
		Faryngitis
Nasofaryngitis		
	Soms	Herpes simplex
		Schimmelinfectie
	Zelden	Opportunistische infectie (waaronder <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i> ) <sup>a</sup>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Acute myeloïde leukemie <sup>b</sup>
		Myelodysplastisch syndroom <sup>b</sup>
		Oraal neoplasma <sup>b</sup>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie
		Neutropenie

		Lymfopenie
		Anemie (waaronder hypochroom)
	Vaak	Trombocytopenie
		Febriële neutropenie
	Soms	Pancytopenie
		Trombocytose
	Zelden	Beenmergfalen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
		Anafylactische reactie
	Zelden	Anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Vaak	Cachexie
		Dehydratie
		Hypokaliëmie
		Hyponatriëmie
		Hypocalciëmie
	Soms	Hyperkaliëmie
	Hypomagnesiëmie	
Psychische stoornissen	Vaak	Verwarde toestand
		Angst
		Depressie
		Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Neuropathie perifeer
		Perifere sensorische neuropathie
		Neuralgie
		Paresthesie
		Hypo-esthesie
		Dysgeusie
		Hoofdpijn
		Lethargie
	Duizeligheid	
	Soms	Polyneuropathie
		Convulsie
		Syncope
		Dysesthesie
Somnolentie		
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivitis
	Soms	Gezichtsvermogen wazig
		Traanproductie verhoogd
	Zelden	Retinitis
Hartaandoeningen <sup>a</sup>	Vaak	Tachycardie
	Soms	Hartkloppingen
		Hartstilstand
		Hartfalen
		Hartfalen congestief
		Cardiomyopathie
		Cardiotoxiciteit
	Zelden	Ventriculaire aritmie
		Bundeltakblok rechts
		Geleidingsstoornis
		Atrioventriculair blok
Cyanose		
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
		Hypotensie
		Overmatig blozen

	Soms	Longembolie
		Necrose van infuusplaats (waaronder necrose van weke delen en huidnecrose)
		Flebitis
		Orthostatische hypotensie
	Zelden	Tromboflebitis
		Veneuze trombose
		Vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
		Inspanningskortademigheid
		Bloedneus
		Hoesten
	Soms	Astma
		Borstongemak
	Zelden	Keelbeklemming
	Niet bekend	Interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Stomatitis
		Nausea
		Braken
		Diarree
		Constipatie
	Vaak	Gastritis
		Afteuze stomatitis
		Mondulceratie
		Dyspepsie
		Dysfagie
		Oesofagitis
		Abdominale pijn
		Bovenbuikpijn
		Orale pijn
	Droge mond	
	Soms	Flatulentie
Gingivitis		
Zelden	Glossitis	
	Lipulceratie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom <sup>a</sup>
		Rash (waaronder erythemateus, maculopapulair en papulair)
		Alopecia
	Vaak	Huidexfoliatie
		Blaar
		Droge huid
		Erytheem
		Pruritus
		Hyperhidrose
		Huidhyperpigmentatie
	Soms	Dermatitis
		Exfoliatieve dermatitis
		Acne
		Huidulcus
		Dermatitis allergisch
		Urticaria
		Huidverkleuring
Petechiae		

		Pigmentatieaandoening	
		Nagelafwijking	
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse	
		Erythema multiforme	
		Bulleuze dermatitis	
		Lichenoïde keratose	
	Niet bekend	Syndroom van Stevens-Johnson <sup>b</sup>	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn (waaronder pijn van skeletspierstelsel van borst, rug, extremiteit)	
	Vaak	Spierspasmen	
		Myalgie	
		Artralgie	
		Botpijn	
	Soms	Spierzwakte	
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Dysurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Pijn in de borst	
	Zelden	Vaginale infectie	
		Scrotaal erytheem	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie	
		Vermoeidheid	
	Vaak	Infusiegerelateerde reactie	
		Pijn	
		Borstkaspijn	
		Griepachtige ziekte	
		Koude rillingen	
		Slijmvliesontsteking	
		Asthenie	
		Malaise	
	Oedeem		
			Oedeem perifeer
	Soms	Extravasatie van toedieningsplaats	
		Injectieplaatsreactie	
Gezichtsoedeem			
Hyperthermie			
Zelden		Slijmvlies-aandoening	
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verlaagd	
	Soms	Ejectiefraction verlaagd	
	Zelden	Leverfunctietests abnormaal (waaronder bloed bilirubine verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd)	
		Bloed creatinine verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Bestraling recall fenomeen <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Zie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

<sup>b</sup> Postmarketingbijwerking

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE)*

De meest voorkomende gemelde bijwerking tijdens klinische onderzoeken naar borst-/ovariumkanker was PPE. De totale incidentie van gemelde PPE bedroeg 41,3% en 51,1% in de klinische onderzoeken naar respectievelijk ovarium- en borstkanker. Deze bijwerkingen waren voornamelijk licht, met ernstige (graad 3) gevallen gemeld bij 16,3% en 19,6% van de patiënten. De gemelde incidentie van levensbedreigende (graad 4) gevallen bedroeg < 1%. Soms leidde PPE tot een definitieve stopzetting van de behandeling (1,9% en 10,8%). PPE werd gemeld bij 16% van de patiënten met multipel myeloom die behandeld werden met een combinatietherapie van Celdoxome pegylated liposomal plus bortezomib. PPE van graad 3 werd gemeld bij 5% van de patiënten. PPE van graad 4 werd niet gemeld. Het percentage PPE was aanzienlijk lager in de AIDS-KS-populatie (1,3% alle graden; 0,4% PPE van graad 3; geen PPE van graad 4). Zie rubriek 4.4.

### *Opportunistische infecties*

Respiratoire bijwerkingen kwamen vaak voor tijdens klinische onderzoeken met liposomaal doxorubicine en houden mogelijk verband met opportunistische infecties bij de AIDS-populatie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij KS-patiënten na toediening van liposomaal doxorubicine en worden regelmatig waargenomen bij patiënten met door HIV geïnduceerde immunodeficiëntie. De frequentst waargenomen opportunistische infecties tijdens klinische onderzoeken waren candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie en *Mycobacterium avium*-complex.

### *Cardiotoxiciteit*

Een hogere incidentie van congestief hartfalen wordt in verband gebracht met behandeling met doxorubicine bij levenslange cumulatieve doses van > 450 mg/m<sup>2</sup> of bij lagere doses voor patiënten met een risico op hartaandoeningen. Endomyocardiale biopsieën bij negen van de tien AIDS-KS-patiënten die cumulatieve doses liposomaal doxorubicine van meer dan 460 mg/m<sup>2</sup> toegediend kregen, duiden niet op aanwijzingen voor door antracycline geïnduceerde cardiomyopathie. De aanbevolen dosis van Celdoxome pegylated liposomal voor AIDS-KS-patiënten is 20 mg/m<sup>2</sup> om de twee tot drie weken. De cumulatieve dosis waarbij cardiotoxiciteit voor deze AIDS-KS-patiënten zorgwekkend zou worden (> 400 mg/m<sup>2</sup>), zou meer dan 20 kuren met Celdoxome pegylated liposomal vereisen gedurende 40 tot 60 weken.

Er werden bovendien endomyocardiale biopsieën uitgevoerd bij 8 patiënten met solide tumoren die cumulatieve doses antracycline van 509 mg/m<sup>2</sup>-1.680 mg/m<sup>2</sup> kregen. Het bereik van de cardiotoxiciteitsscores volgens Billingham bedroeg graad 0-1,5. Deze gradatiescores komen overeen met geen of lichte cardiotoxiciteit.

Tijdens het belangrijkste fase III-onderzoek versus doxorubicine beantwoordden 58/509 (11,4%) gerandomiseerde proefpersonen (10 behandeld met een dosis van 50 mg/m<sup>2</sup> liposomaal doxorubicine om de 4 weken versus 48 behandeld met een dosis van 60 mg/m<sup>2</sup> doxorubicine om de 3 weken) aan de criteria voor cardiotoxiciteit tijdens de behandeling en/of follow-up, zoals die in het protocol gedefinieerd waren. Cardiotoxiciteit werd gedefinieerd als een daling van 20 punten of meer ten opzichte van de uitgangswaarde als de LVEF in rusttoestand binnen het normale bereik bleef, of als een daling van 10 punten of meer als de LVEF afwijkend werd (minder dan de onderste grens voor normaal). Geen van de 10 proefpersonen die met liposomaal doxorubicine werden behandeld en cardiotoxiciteit hadden volgens de criteria voor de LVEF, ontwikkelden tekenen en symptomen van congestief hartfalen. 10 van de 48 patiënten die doxorubicine kregen en cardiotoxiciteit hadden volgens de criteria voor de LVEF, ontwikkelden daarentegen tekenen en symptomen van congestief hartfalen.

Bij patiënten met solide tumoren, waaronder een subgroep van patiënten met borst- en ovariumkanker, die behandeld werden met een dosis van 50 mg/m<sup>2</sup>/cyclus met levenslange cumulatieve doses



antracycline tot 1.532 mg/m<sup>2</sup>, was de incidentie van klinisch significante cardiale disfunctie laag. Van de 418 patiënten die behandeld werden met liposomaal doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>/cyclus, met een aanvangsmeting van de LVEF en met ten minste één follow-upmeting beoordeeld met een MUGA-scan, hadden 88 patiënten een cumulatieve dosis antracycline van > 400 mg/m<sup>2</sup>, een blootstellingsniveau dat gepaard gaat met een verhoogd risico op cardiovasculaire toxiciteit met conventionele doxorubicine. Slechts 13 van deze 88 patiënten (15%) hadden ten minste één klinisch significante verandering van de LVEF, gedefinieerd als een LVEF-waarde van minder dan 45% of een vermindering met ten minste 20 punten van de aanvangswaarde. Bovendien zette slechts 1 patiënt (cumulatieve dosis antracycline van 944 mg/m<sup>2</sup>) de onderzoeksbehandeling stop vanwege klinische symptomen van congestief hartfalen.

#### Bestraling recall fenomeen

Recall van huidreacties vanwege voorafgaande radiotherapie kwam soms voor bij toediening van liposomaal doxorubicine.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het [nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Acute overdosering met doxorubicinehydrochloride verergert de toxische effecten van mucositis, leukopenie en trombocytopenie. De behandeling van acute overdosering bij een patiënt met ernstige myelosuppressie bestaat uit ziekenhuisopname, antibiotica, trombocyt- en granulocytentransfusies en een symptomatische behandeling van mucositis.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Cytotoxische antibiotica en verwante stoffen, antracyclines en verwante stoffen, ATC-code: L01DB01.

#### Werkingsmechanisme

De werkzame stof van Celdoxome pegylated liposomal is doxorubicinehydrochloride, een cytotoxisch antracyclineantibioticum, verkregen uit *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Het exacte mechanisme van de antitumoractiviteit van doxorubicine is niet bekend. In het algemeen wordt aangenomen dat remming van DNA, RNA en eiwitsynthese verantwoordelijk is voor het merendeel van de cytotoxische effecten. Dit is waarschijnlijk het resultaat van intercalatie van de antracycline tussen aaneengrenzende baseparen van de dubbele DNA-spiraal waardoor het ontrollen voor replicatie wordt voorkomen.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een gerandomiseerd fase III-onderzoek met liposomaal doxorubicine versus doxorubicine bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker werd bij 509 patiënten voltooid. Er werd beantwoord aan de in het protocol gedefinieerde doelstelling voor het aantonen van non-inferioriteit tussen liposomaal doxorubicine en doxorubicine; de hazardratio (HR) voor progressievrije overleving (*progressive-free survival*, PFS) bedroeg 1,00 (95%-BI voor HR = 0,82-1,22). De HR bij behandeling voor PFS, aangepast aan de prognostische variabelen, kwam overeen met PFS voor de 'intention-to-treat'-populatie.

De primaire analyse van cardiotoxiciteit toonde aan dat het risico op het ontwikkelen van een cardiaal voorval in functie van de cumulatieve dosis antracycline aanzienlijk lager lag bij liposomaal doxorubicine dan bij doxorubicine (HR = 3,16;  $p < 0,001$ ). Bij cumulatieve doses van meer dan 450 mg/m<sup>2</sup> werden bij liposomaal doxorubicine geen cardiale voorvallen gemeld.

Een vergelijkend fase III-onderzoek met liposomaal doxorubicine versus topotecan bij patiënten met epitheliale ovariumkanker waarbij een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald had, werd bij 474 patiënten voltooid. Er was een voordeel in de totale overleving (*overall survival*, OS) voor patiënten die met liposomaal doxorubicine werden behandeld ten opzichte van patiënten die met topotecan werden behandeld, zoals aangeduid door een hazardratio (HR) van 1,216 (95%-BI: 1,000; 1,478),  $p = 0,050$ . De overlevingspercentages na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 56,3%, 34,7% en 20,2% voor liposomaal doxorubicine, ten opzichte van 54,0%, 23,6% en 13,2% voor topotecan.

Voor de subgroep van patiënten met platinagevoelige ziekte was het verschil groter: HR van 1,432 (95%-BI: 1,066; 1,923),  $p = 0,017$ . De overlevingspercentages na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 74,1%, 51,2% en 28,4% voor liposomaal doxorubicine, ten opzichte van 66,2%, 31,0% en 17,5% voor topotecan.

De behandelingen waren vergelijkbaar voor de subgroep van patiënten bij wie de ziekte refractair was tegen platina: HR van 1,069 (95%-BI: 0,823; 1,387),  $p = 0,618$ . De overlevingspercentages na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 41,5%, 21,1% en 13,8% voor liposomaal doxorubicine, ten opzichte van 43,2%, 17,2% en 9,5% voor topotecan.

Een gerandomiseerd, open-label, fase III-multicenteronderzoek met parallele groepen waarin de veiligheid en werkzaamheid van de combinatietherapie van liposomaal doxorubicine plus bortezomib werd vergeleken met bortezomib monotherapie bij patiënten met multipel myeloom die ten minste 1 eerdere behandeling hadden gekregen en die geen progressie kenden terwijl ze een op antracycline gebaseerde therapie kregen, werd uitgevoerd bij 646 patiënten. Er was een significante verbetering in het primaire eindpunt van de tijd tot progressie (TTP) voor patiënten die werden behandeld met de combinatietherapie van liposomaal doxorubicine plus bortezomib vergeleken met patiënten die werden behandeld met de bortezomib monotherapie, zoals aangetoond door een risicoreductie (RR) van 35% (95%-BI: 21-47%),  $p < 0,0001$ , gebaseerd op 407 TTP-voorvallen. De mediane TTP was 6,9 maanden voor de patiënten met bortezomib monotherapie vergeleken met 8,9 maanden voor de patiënten met de combinatietherapie van liposomaal doxorubicine plus bortezomib. Een in het protocol gedefinieerde tussentijdse analyse (gebaseerd op 249 TTP-voorvallen) leidde tot vroegtijdige stopzetting van het onderzoek voor werkzaamheid. Deze tussentijdse analyse vertoonde een TTP-risicoreductie van 45% (95%-BI: 29-57%),  $p < 0,0001$ . De mediane TTP was 6,5 maanden voor de patiënten met bortezomib monotherapie vergeleken met 9,3 maanden voor de patiënten met de combinatietherapie van liposomaal doxorubicine plus bortezomib. Deze resultaten vormden, hoewel niet volledig uitgewerkt, de in het protocol gedefinieerde eindanalyse. De eindanalyse voor totale overleving (OS), uitgevoerd na een mediane follow-up van 8,6 jaar, toonde geen significant verschil in OS tussen de twee behandelingsgroepen. De mediane OS was 30,8 maanden (95%-BI: 25,2-36,5 maanden) voor de patiënten met bortezomib monotherapie en 33,0 maanden (95%-BI: 28,9-37,1 maanden) voor de patiënten met combinatietherapie van liposomaal doxorubicine plus bortezomib.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Celdoxome pegylated liposomal is een langcirculerende, gepegyleerde liposomale formulering van doxorubicinehydrochloride. Gepegyleerde liposomen bevatten oppervlaktegeënte segmenten van het hydrofiele polymeer methoxypolyethyleenglycol (MPEG). Deze lineaire MPEG-groepen strekken zich uit vanaf het oppervlak van de liposoom en creëren een beschermende laag waardoor interacties tussen het dubbellaagige membraan van het lipide en de plasmacomponenten worden gereduceerd. Hierdoor kunnen de liposomen van Celdoxome pegylated liposomal langere tijd in de bloedstroom circuleren. Gepegyleerde liposomen zijn klein genoeg (gemiddelde diameter van ongeveer 100 nm) om intact (extravasaat) door de defecte bloedvaten te passeren die de tumoren voeden. Het bewijs van penetratie van gepegyleerde liposomen vanuit de bloedvaten en hun intrede en accumulatie in de tumoren werd waargenomen bij muizen met C-26 coloncarcinoomtumoren en bij transgene muizen met KS-achtige laesies. De gepegyleerde liposomen hebben tevens een lipidematrix met lage permeabiliteit en een intern waterhoudend buffersysteem waardoor, in combinatie, doxorubicinehydrochloride ingekapseld blijft gedurende de tijd dat het liposoom in de bloedstroom aanwezig is.

De plasmafarmacokinetiek van liposomaal doxorubicine bij de mens wijkt significant af van de plasmafarmacokinetiek die wordt gemeld in de literatuur voor standaard doxorubicinehydrochloridepreparaten. Liposomaal doxorubicinehydrochloride vertoonde een lineaire farmacokinetiek bij lagere doses ( $10 \text{ mg/m}^2$ - $20 \text{ mg/m}^2$ ). Over het dosisbereik van  $10 \text{ mg/m}^2$ - $60 \text{ mg/m}^2$  vertoonde liposomaal doxorubicinehydrochloride een niet-lineaire farmacokinetiek. Standaard doxorubicinehydrochloride vertoont een uitgebreide distributie in weefsel (distributievolumen:  $700$  tot  $1.100 \text{ l/m}^2$ ) en een snelle eliminatieklaring ( $24$  tot  $73 \text{ l/uur/m}^2$ ). In tegenstelling daarmee duidt het farmacokinetische profiel van liposomaal doxorubicinehydrochloride erop dat het hoofdzakelijk beperkt blijft tot het vasculaire vloeistofvolume en dat de klaring van doxorubicine uit het bloed afhankelijk is van de liposomale drager. Doxorubicine komt vrij nadat extravasatie van de liposomen heeft plaatsgevonden en deze het weefselcompartiment bereikt hebben.

Bij equivalente doses liggen de plasmaconcentratie en AUC-waarden van liposomaal doxorubicinehydrochloride die voornamelijk gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride vertegenwoordigen (met 90% tot 95% van het gemeten doxorubicine) aanzienlijk hoger dan die werden bereikt met standaard doxorubicinehydrochloridepreparaten.

Celdoxome pegylated liposomal mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

### Populatiefarmacokinetiek

De farmacokinetiek van liposomaal doxorubicine werd geëvalueerd bij 120 patiënten uit 10 verschillende klinische onderzoeken met de benadering van de populatiefarmacokinetiek. De farmacokinetiek van liposomaal doxorubicine over het dosisbereik van  $10 \text{ mg/m}^2$  tot  $60 \text{ mg/m}^2$  kon het beste beschreven worden met een niet-lineair twee-compartimentenmodel met een input van orde nul en een Michaelis-Menten-eliminatie. De gemiddelde intrinsieke klaring van liposomaal doxorubicine bedroeg  $0,030 \text{ l/uur/m}^2$  (spreiding:  $0,008$  tot  $0,152 \text{ l/uur/m}^2$ ) en het gemiddelde centrale distributievolumen bedroeg  $1,93 \text{ l/m}^2$  (spreiding:  $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$ ), wat het plasmavolumen benadert. De schijnbare halfwaardetijd lag tussen 24 en 231 uur, met een gemiddelde van 73,9 uur.

### Patiënten met borstkanker

De farmacokinetiek van liposomaal doxorubicine die werd bepaald bij 18 patiënten met borstkanker, was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd bepaald bij een grotere populatie van 120 patiënten met diverse vormen van kanker. De gemiddelde intrinsieke klaring was  $0,016 \text{ l/uur/m}^2$  (spreiding:  $0,008$ - $0,027 \text{ l/uur/m}^2$ ), het gemiddelde centrale distributievolumen was  $1,46 \text{ l/m}^2$  (spreiding:  $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$ ). De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd was 71,5 uur (spreiding:  $45,2$ - $98,5$  uur).

### Patiënten met ovariumkanker

De farmacokinetiek van liposomaal doxorubicine die werd bepaald bij 11 patiënten met ovariumkanker, was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd bepaald bij een grotere populatie van 120 patiënten met diverse vormen van kanker. De gemiddelde intrinsieke klaring was  $0,021 \text{ l/uur/m}^2$  (spreiding:  $0,009\text{-}0,041 \text{ l/uur/m}^2$ ), het gemiddelde centrale distributievolume was  $1,95 \text{ l/m}^2$  (spreiding:  $1,67\text{-}2,40 \text{ l/m}^2$ ). De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd was  $75,0$  uur (spreiding:  $36,1\text{-}125$  uur).

### Patiënten met een aan AIDS gerelateerd KS

De plasmafarmacokinetiek van liposomaal doxorubicine werd geëvalueerd bij 23 patiënten met KS die enkelvoudige doses kregen van  $20 \text{ mg/m}^2$ , toegediend met een 30 minuten durende infusie. De farmacokinetische parameters van liposomaal doxorubicine (voornamelijk vertegenwoordiging van gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride en lage gehalten van niet-ingekapseld doxorubicinehydrochloride) die werden waargenomen na de doses van  $20 \text{ mg/m}^2$ , worden weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6. Farmacokinetische parameters bij met liposomaal doxorubicine behandelde AIDS-KS-patiënten**

Parameter	Gemiddelde $\pm$ standaardfout
	$20 \text{ mg/m}^2$ (n = 23)
Maximale plasmaconcentratie* ( $\mu\text{g/ml}$ )	$8,34 \pm 0,49$
Plasmaklaring ( $\text{l/uur/m}^2$ )	$0,041 \pm 0,004$
Distributievolume ( $\text{l/m}^2$ )	$2,72 \pm 0,120$
AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{uur}$ )	$590,00 \pm 58,7$
$\lambda_1$ halfwaardetijd (uren)	$5,2 \pm 1,4$
$\lambda_2$ halfwaardetijd (uren)	$55,0 \pm 4,8$

\* Gemeten aan het einde van een infusie van 30 minuten

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het toxiciteitsprofiel van liposomaal doxorubicine in onderzoeken met herhaalde dosering bij dieren blijkt goed vergelijkbaar te zijn met het toxiciteitsprofiel dat werd gerapporteerd bij mensen die langdurig infusies van standaard doxorubicinehydrochloride toegediend kregen. De inkapseling van doxorubicinehydrochloride in gepegyleerde liposomen bij liposomaal doxorubicine resulteert in deze effecten, met een verschillende sterkte, als volgt:

#### Cardiotoxiciteit

Onderzoeken bij konijnen toonden aan dat de cardiotoxiciteit van liposomaal doxorubicine lager is in vergelijking met de conventionele doxorubicinehydrochloridepreparaten.

#### Huidtoxiciteit

Bij onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering van liposomaal doxorubicine, uitgevoerd bij ratten en honden, werden ernstige huidontstekingen en ulceraties waargenomen bij klinisch relevante doses. Bij het onderzoek bij honden werden het optreden en de ernst van deze laesies verminderd door de dosis te verminderen of het doseringsinterval te verhogen. Gelijksortige huidlaesies, bekend als palmoplantaire erythrodysesthesie, werden ook waargenomen bij patiënten na langdurige intraveneuze infusie (zie rubriek 4.8).

### Anafylactoïde respons

Tijdens onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, uitgevoerd bij honden, werd een acute respons, gekenmerkt door hypotensie, bleke slijmvliezen, speekselafscheiding, emesis en periodes van hyperactiviteit gevolgd door hypoactiviteit en lethargie waargenomen na toediening van gepegyleerde liposomen (placebo). Een gelijksoortige, maar minder ernstige respons werd ook waargenomen bij honden die met liposomaal doxorubicine en met standaard doxorubicine behandeld werden.

De hypotensieve respons werd verminderd door een voorafgaande behandeling met antihistaminica. De respons was echter niet levensbedreigend en de honden herstelden snel na stopzetting van de behandeling.

### Lokale toxiciteit

Subcutane tolerantieonderzoeken duiden erop dat liposomaal doxorubicine, ten opzichte van standaard doxorubicinehydrochloride, minder lokale irritatie of schade aan weefsel veroorzaakt na een mogelijke extravasatie.

### Mutageniteit en carcinogeniteit

Hoewel er geen onderzoeken met liposomaal doxorubicine werden uitgevoerd, is doxorubicinehydrochloride, de farmacologisch werkzame stof van Celdoxome pegylated liposomal, mutageen en carcinogeen. Gepegyleerde placeboliposomen zijn noch mutageen noch genotoxisch.

### Reproductietoxiciteit

Bij muizen resulteerde liposomaal doxorubicine na een enkele dosis van 36 mg/kg in lichte tot matige atrofie van ovaria en testikels. Vermindering van het testikelgewicht en hypospermie waren aanwezig bij ratten na herhaalde doses van  $\geq 0,25$  mg/kg/dag en diffuse degeneratie van de tubuli seminiferi en een uitgesproken vermindering van de spermatogenese werden waargenomen bij honden na herhaalde doses van 1 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

### Nefrotoxiciteit

Een onderzoek heeft aangetoond dat liposomaal doxorubicine met een enkele intraveneuze dosis van meer dan twee keer de klinische dosis nefrotoxiciteit bij apen veroorzaakt. Bij ratten en konijnen werd nefrotoxiciteit waargenomen bij nog lagere enkelvoudige doses doxorubicinehydrochloride. Aangezien een evaluatie van de postmarketingdatabank met betrekking tot de veiligheid van liposomaal doxorubicine bij patiënten niet heeft gewezen op een significant risico op nefrotoxiciteit van liposomaal doxorubicine, zijn deze bevindingen bij apen mogelijk niet relevant voor de risicobeoordeling bij patiënten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3  
fosfo-ethanolaminenatriumzout (MPEG-DSPE)  
Fosfatidylcholine, gehydrogeneerd (sojaboon) (HSPC)  
Cholest-5-en-3 $\beta$ -ol  
Ammoniumsulfaat  
Sucrose  
Histidine  
Water voor injectie  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

## 6.3 Houdbaarheid

### Ongeopende injectieflacon

18 maanden

### Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voordat het product gebruikt wordt onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I-glas met een broombutylrubberen stop en *flip-off*-dop van aluminium en PP, met een volume van 10 ml (20 mg) of 25 ml (50 mg).

### Verpakkingsgrootte

1 injectieflacon  
10 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Materiaal waarin precipitatie of andere deeltjes merkbaar zijn, mag niet worden gebruikt.

Celdoxome pegylated liposomal dispersie moet uiterst voorzichtig behandeld worden. Het gebruik van handschoenen is vereist. Als Celdoxome pegylated liposomal in contact komt met de huid of slijmvlies, moet deze onmiddellijk en grondig met water en zeep worden gewassen. Celdoxome pegylated liposomal moet op dezelfde manier worden behandeld en vernietigd als andere kankerbestrijdende geneesmiddelen overeenkomstig lokale voorschriften.

De toe te dienen dosis Celdoxome pegylated liposomal moet worden bepaald (op basis van de aanbevolen dosis en de lichaamsoppervlakte van de patiënt). Het juiste volume Celdoxome pegylated liposomal moet worden opgetrokken in een steriele spuit. Aseptische technieken moeten strikt worden toegepast aangezien Celdoxome pegylated liposomal geen conserveermiddel of bacteriostatisch middel bevat. Vóór toediening moet de geschikte dosis Celdoxome pegylated liposomal verdund

worden in 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie. Voor doses < 90 mg moet Celdoxome pegylated liposomal verdund worden in 250 ml en voor doses  $\geq$  90 mg moet Celdoxome pegylated liposomal verdund worden in 500 ml. Deze verdunning kan worden geïnfundeerd over een periode van 60 of 90 minuten, zoals vermeld in rubriek 4.2.

Het gebruik van een ander verdunningsmiddel dan 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie, of de aanwezigheid van een bacteriostatisch middel zoals benzylalcohol, kan precipitatie van Celdoxome pegylated liposomal tot gevolg hebben.

Het wordt aanbevolen de infuuslijn voor Celdoxome pegylated liposomal aan te sluiten via de zijpoort van een intraveneuze infusie met 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie. De infusie kan in een perifere ader worden toegediend. Niet gebruiken met inlinefilters.

Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten afgevoerd worden.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **KARTONNEN DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie  
doxorubicinehydrochloride

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml concentraat voor dispersie voor infusie bevat 2 mg gepegyleerd liposomaal  
doxorubicinehydrochloride.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3  
fosfo-ethanolaminenatriumzout, fosfatidylcholine, gehydrogeneerd (sojaboon), cholest-5-en-3 $\beta$ -ol,  
ammoniumsulfaat, sucrose, histidine, water voor injectie, zoutzuur en natriumhydroxide

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor dispersie voor infusie

20 mg/10 ml  
1 injectieflacon  
10 injectieflacons

50 mg/25 ml  
1 injectieflacon  
10 injectieflacons

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik na verdunning.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet onderling verwisseld met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride gebruiken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Cytotoxisch

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**GLAZEN INJECTIEFLACON (25 ml)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml steriel concentraat

doxorubicinehydrochloride

IV na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

50 mg/25 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GLAZEN INJECTIEFLACON (10 ml)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml steriel concentraat

doxorubicinehydrochloride

IV na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

20 mg/10 ml

**6. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie doxorubicinehydrochloride**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Celdoxome pegylated liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Celdoxome pegylated liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Celdoxome pegylated liposomal is een middel tegen tumoren.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van borstkanker bij patiënten met een risico op hartproblemen. Celdoxome pegylated liposomal wordt ook gebruikt voor de behandeling van eierstokkanker. Het wordt gebruikt om kankercellen te doden, de afmetingen van de tumor te verkleinen, de groei van de tumor te vertragen en uw overlevingskansen te verhogen.

Dit middel wordt ook gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel, bortezomib, voor de behandeling van multipel myeloom (een vorm van bloedkanker) bij patiënten die ten minste 1 eerdere behandeling hebben gekregen.

Celdoxome pegylated liposomal wordt ook gebruikt om een verbetering te bewerkstelligen in uw kaposissarcoom, inclusief het verzwakken, verlichten en zelfs het krimpen van de kanker. Andere klachten van kaposissarcoom, zoals zwelling rond de tumor, kunnen ook verbeteren of verdwijnen.

Celdoxome pegylated liposomal bevat een geneesmiddel dat op zodanige wijze een wisselwerking met cellen aangaat dat de kankercellen selectief worden gedood. Het doxorubicinehydrochloride in dit middel is ingekapseld in kleine bolletjes. Die worden gepegyleerde liposomen genoemd en helpen het geneesmiddel van de bloedstroom naar het door kanker aangetaste weefsel te brengen, eerder dan naar gezond normaal weefsel.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor pinda's of soja.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u behandeld wordt voor een hart- of leverziekte
- als u suikerziekte heeft; dit middel bevat namelijk suiker waardoor een aanpassing van de behandeling van uw suikerziekte noodzakelijk kan zijn
- als u kaposaroom heeft en uw milt operatief is verwijderd
- als u zweertjes, verkleuring of om het even welk ongemak in uw mond opmerkt.

Bij patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen, zijn gevallen waargenomen van een bepaalde longaandoening (interstitiële longziekte). Daaronder waren ook gevallen met dodelijke afloop. De klachten die bij interstitiële longziekte horen, zijn hoesten en kortademigheid, soms in combinatie met koorts, die niet worden veroorzaakt door lichamelijke activiteit. Als u klachten krijgt die kunnen wijzen op interstitiële longziekte, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Celdoxome pegylated liposomal mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat niet bekend is welke invloed dit middel op hen zal hebben.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Celdoxome pegylated liposomal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden heeft gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Krijgt u andere kankerbestrijdende behandelingen of heeft u die gehad? Vertel dat dan uw arts of apotheker. In het bijzondere moet worden gekeken naar behandelingen die het aantal witte bloedcellen doen verminderen, omdat dit een verdere vermindering van het aantal witte bloedcellen kan veroorzaken. Weet u niet met zekerheid welke behandelingen u heeft gekregen of welke ziekten u heeft gehad? Bespreek dit dan met uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Aangezien de werkzame stof doxorubicinehydrochloride in dit middel aangeboren afwijkingen kan veroorzaken, is het belangrijk dat u het uw arts vertelt als u denkt dat u zwanger bent. U moet vermijden zwanger te worden gedurende de periode dat u of uw partner dit middel krijgt, en gedurende de zes maanden na stopzetting van de behandeling met dit middel.

Aangezien doxorubicinehydrochloride schadelijk kan zijn bij het geven van borstvoeding, moeten vrouwen met de borstvoeding stoppen vóór het begin van de behandeling met dit middel. Medische deskundigen adviseren dat met hiv geïnfecteerde vrouwen in geen geval borstvoeding geven aan hun kinderen om overdracht van hiv te vermijden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen voertuigen en bedien geen werktuigen of machines als u zich vermoeid of slaperig voelt tijdens de behandeling met dit middel.

### **Celdoxome pegylated liposomal bevat sojaolie en natrium**

Celdoxome pegylated liposomal bevat sojaolie. U mag dit middel niet gebruiken als u allergisch bent voor pinda's of soja. Zie "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Celdoxome pegylated liposomal is een unieke formulering. Het mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

#### **Hoeveel van dit middel krijgt u toegediend?**

Als u wordt behandeld voor borstkanker of eierstokkanker, zal dit middel worden toegediend in een dosis van 50 mg per vierkante meter van uw lichaamsoppervlakte (op basis van uw lengte en uw gewicht). De dosis wordt om de 4 weken herhaald, zolang de ziekte zich niet verder uitbreidt en u de behandeling kunt verdragen.

Als u wordt behandeld voor multipel myeloom, en al ten minste 1 eerdere behandeling heeft gekregen, zal Celdoxome pegylated liposomal worden toegediend in een dosis van 30 mg per vierkante meter van uw lichaamsoppervlakte (op basis van uw lengte en uw gewicht) als een 1 uur durend intraveneus infuus op dag 4 van de 3 weken durende kuur met bortezomib onmiddellijk na het infuus met bortezomib. De dosis wordt herhaald zolang u voldoende reageert op de behandeling en de behandeling verdraagt.

Als u wordt behandeld voor kaposisarcroom, zal Celdoxome pegylated liposomal worden toegediend in een dosis van 20 mg per vierkante meter van uw lichaamsoppervlakte (op basis van uw lengte en uw gewicht). De dosis wordt herhaald om de 2 tot 3 weken gedurende een periode van 2-3 maanden, daarna zo vaak als het nodig is om de verbetering van uw toestand te handhaven.

#### **Hoe wordt dit middel toegediend?**

Dit middel zal u door uw arts worden toegediend met een druppelinfuus (infusie) in een ader. Afhankelijk van de dosis en de indicatie kan dit tussen 30 minuten en meer dan één uur (d.w.z. 90 minuten) duren.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Acute overdosering verergert de bijwerkingen zoals zweertjes in de mond of vermindert het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes in het bloed. De behandeling zal onder andere bestaan uit toediening van antibiotica, transfusies van bloedplaatjes, het aanwenden van factoren die de productie van witte bloedcellen opwekken en behandeling van zweertjes in de mond.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Tijdens de infusie**

Tijdens de infusie van dit middel kunnen de volgende bijwerkingen voorkomen:

- ernstige allergische reactie die kan bestaan uit zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel; problemen met slikken of ademen; jeukende huiduitslag (netelroos)
- ontstoken en vernauwde luchtwegen in de longen, wat leidt tot hoesten, piepen bij het ademen en kortademigheid (astma)
- overmatig blozen, zweten, koude rillingen of koorts
- pijn of ongemak op de borst
- rugpijn
- hoge of lage bloeddruk
- snelle hartslag
- stuipen (aanvallen)

Lekken van de injectievloeistof vanuit de aderen naar de weefsels onder de huid kan voorkomen. Doet het druppelinfuus pijn of ervaart u een stekend gevoel terwijl u een dosis van dit middel toegediend krijgt? Dan moet u dat onmiddellijk uw arts vertellen.

### Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

- u krijgt koorts, voelt zich moe of u heeft tekenen van blauwe plekken of een bloeding (zeer vaak)
- roodheid, zwelling, schilfering of gevoeligheid, vooral op de handen of de voeten (hand-voetsyndroom). Deze bijwerkingen werden zeer vaak waargenomen en zijn soms ernstig. In ernstige gevallen kunnen deze bijwerkingen bepaalde dagelijkse activiteiten beïnvloeden en kan het 4 weken of langer duren voordat ze volledig verdwenen zijn. Uw arts kan het nodig vinden de volgende behandeling uit te stellen en/of de dosis van de volgende behandeling te verlagen (zie hieronder “Strategieën voor het voorkomen en de behandeling van hand-voetsyndroom”)
- zweertjes in de mond, ernstige diarree of braken of misselijkheid (zeer vaak)
- infecties (vaak), waaronder longinfecties (pneumonie) of infecties die uw gezichtsvermogen kunnen aantasten
- kortademigheid (vaak)
- ernstige maagpijn (vaak)
- ernstige zwakte (vaak)
- ernstige allergische reactie die kan bestaan uit zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel; problemen met slikken of ademen; jeukende huiduitslag (netelroos) (soms)
- hartstilstand (het hart stopt met kloppen); hartfalen, waarbij het hart niet genoeg bloed pompt naar de rest van het lichaam, waardoor u kortademig wordt en wat kan leiden tot opgezwollen benen (soms)
- bloedprop die naar de longen gaat, pijn op de borst veroorzaakt en u kortademig maakt (soms)
- zwelling, warmte of gevoeligheid in de weefsels rond botten (dit heet weke delen) van uw been, soms met pijn die toeneemt wanneer u staat of loopt (zelden)
- ernstige of levensbedreigende huiduitslag met blaren en schilferende huid, in het bijzonder rond de mond, de neus, de ogen en de geslachtsdelen (syndroom van Stevens-Johnson) of over het grootste deel van het lichaam (toxische epidermale necrolyse) (zelden)

### Andere bijwerkingen

Tussen de infusies kan het volgende voorkomen:

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een vermindering van het aantal witte bloedcellen, wat de kans op infecties kan verhogen. In zeldzame gevallen kan een laag aantal witte bloedcellen leiden tot ernstige infectie. Bloedarmoede (vermindering van het aantal rode bloedcellen) kan vermoeidheid veroorzaken en een lager aantal bloedplaatjes kan het risico op bloedingen verhogen. Vanwege de mogelijke veranderingen in de bloedcellen zal uw bloed regelmatig moeten worden onderzocht.
- verlies van de eetlust
- verstopping (obstipatie)
- huiduitslag, waaronder roodheid van de huid, allergische huiduitslag, rode of verheven huiduitslag
- haaruitval
- pijn, bijvoorbeeld pijn in de spieren en de borstspier, gewrichtspijn, pijn in de arm of het been
- zich zeer moe voelen

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infecties, waaronder ernstige infectie over het hele lichaam (sepsis), longinfecties, infecties met het herpeszostervirus (gordelroos), een infectie met een bepaalde bacterie (*Mycobacterium avium*-complex), urineweginfectie, schimmelinfecties (waaronder spruw en spruw in de mond),

- infectie van de haarwortels, geïnfecteerde of geïrriteerde keel, geïnfecteerde neus, bijholten of keel (verkoudheid)
- laag aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (neutrofielen), met koorts
  - ernstig gewichtsverlies en spierafbraak, onvoldoende water in het lichaam (dehydratie of uitdroging), te weinig kalium, natrium of calcium in het bloed
  - verwardheid, angst, depressie, slaapproblemen
  - zenuwshade die kan leiden tot tintelingen, gevoelloosheid, pijn en verlies van pijngevoel, zenuwpijn, ongewoon gevoel in de huid (zoals een tintelend of krioelend gevoel), verminderd gevoel of verminderde gevoeligheid, vooral in de huid
  - smaakveranderingen, hoofdpijn, zich zeer slaperig voelen met weinig energie, zich duizelig voelen
  - ontstoken ogen (conjunctivitis)
  - snelle hartslag
  - hoge of lage bloeddruk, overmatig blozen
  - kortademigheid die kan voorkomen bij lichamelijke activiteit, neusbloedingen, hoesten
  - ontstoken maagwand of slokdarm, zweertjes in de mond, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed, moeite met slikken, pijn in de mond, droge mond
  - huidproblemen, waaronder schilferende of droge huid, roodheid van de huid, blaren of zweren op de huid, jeuk, donkere huidvlekken
  - overmatig zweten
  - spierkrampen of spierpijn
  - pijn, waaronder pijn in de spieren, botten of rug
  - pijn bij het plassen
  - allergische reactie op de infusie van het geneesmiddel, griepachtige verschijnselen, koude rillingen, ontstoken slijmvliezen van de holtes en doorgangen in het lichaam, zoals de neus, mond of luchtpijp, zich zwak voelen, zich algemeen niet lekker voelen, zwelling door vochtophoping in het lichaam, dikke handen, enkels of voeten
  - gewichtsverlies

Wanneer dit middel alleen wordt gebruikt, is het minder waarschijnlijk dat sommige van deze bijwerkingen voorkomen, en sommige zijn helemaal niet voorgekomen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- infecties met het herpessimplexvirus (koortsblaasjes of genitale herpes), schimmelinfectie
- laag aantal van alle soorten bloedcellen, verhoogd aantal ‘bloedplaatjes’ (cellen die het bloed helpen stollen)
- allergische reactie
- veel kalium in het bloed, weinig magnesium in het bloed
- zenuwshade die meer dan één gedeelte van het lichaam treft
- stuipen (aanvallen), flauwvallen
- onaangenaam of pijnlijk gevoel, vooral bij het aanraken, zich slaperig voelen
- wazig zien, waterige ogen
- snelle of onregelmatige hartslag (hartkloppingen), hartspierziekte, hartschade
- weefselschade (necrose) waar de injectie gegeven is, ontstoken aders die zwelling en pijn veroorzaken, zich duizelig voelen bij het rechtop zitten of opstaan
- ongemak op de borst
- winderigheid, ontstoken tandvlees (gingivitis)
- huidproblemen of huiduitslag, waaronder schilferende of vervellende huid, allergische huiduitslag, zweren of bulten op de huid, ontkleurde huid, verandering van de natuurlijke kleur (pigment) van de huid, kleine rode of paarse vlekjes veroorzaakt door een bloeding onder de huid, nagelproblemen, acne
- spierzwakte
- pijn in de borsten
- irritatie of pijn waar de injectie is gegeven
- opgezwollen gezicht, hoge lichaamstemperatuur
- klachten (zoals ontsteking, roodheid of pijn) die terugkomen in een deel van het lichaam dat eerder bestraald is of eerder beschadigd was door injectie met chemotherapie in een ader

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- infectie die voorkomt bij mensen met een zwak immuunsysteem
- laag aantal bloedcellen die in het beenmerg worden aangemaakt
- ontstoken netvlies, dat veranderingen in het gezichtsvermogen of blindheid veroorzaakt
- abnormaal hartritme, abnormale hartactiviteit op een ecg (elektrocardiogram of hartfilmpje) die gepaard kan gaan met een trage hartslag, probleem met het hart dat de hartslag en het hartritme beïnvloedt, blauwe kleur van de huid en de slijmvliezen die wordt veroorzaakt door weinig zuurstof in het bloed
- verwijde bloedvaten
- beklemmend gevoel in de keel
- pijnlijke en opgezwollen tong, zweertjes op de lippen
- huiduitslag met blaren die met vocht gevuld zijn
- vaginale infectie, roodheid van de balzak (scrotum)
- problemen met de slijmvliezen van de holtes en doorgangen in het lichaam, zoals de neus, mond of luchtpijp
- abnormale resultaten bij bloedonderzoek om de werking van de lever te controleren, verhoogd 'creatininegehalte' in het bloed.

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- kanker van het bloed die zich snel ontwikkelt en de bloedcellen aantast (acute myeloïde leukemie), beenmergziekte die de bloedcellen aantast (myelodysplastisch syndroom), kanker van de mond of de lippen
- hoesten en kortademigheid, mogelijk gepaard gaand met koorts, die niet worden veroorzaakt door lichamelijke activiteit (interstitiële longziekte)

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Strategieën voor het voorkómen en de behandeling van hand-voetsyndroom zijn onder andere:

- uw handen en/of voeten zo mogelijk in een bad met koud water dompelen (bijv. tijdens het tv-kijken, het lezen of het luisteren naar de radio)
- uw handen en voeten onbedekt houden (geen handschoenen, sokken enz.)
- op koele plaatsen blijven
- bij heet weer koele baden nemen
- intensieve inspanningen die trauma aan de voeten zouden kunnen veroorzaken (bijv. joggen) vermijden
- blootstelling van de huid aan zeer heet water vermijden (bijv. jacuzzi, sauna)
- vermijden nauwsluitend schoeisel of schoenen met hoge hakken te dragen.

*Pyridoxine (vitamine B6):*

- vitamine B6 is verkrijgbaar zonder voorschrift
- neem 50-150 mg per dag, te beginnen bij de eerste verschijnselen van roodheid of tintelingen.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos.

## Ongeopende injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

## Na verdunning

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voordat het product gebruikt wordt onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten afgevoerd worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het duidelijk neerslag of welke andere deeltjes dan ook vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is doxorubicinehydrochloride. Elke ml Celdoxome pegylated liposomal bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegyleerde liposomale formulering.
- De andere stoffen in dit middel zijn N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 fosfo-ethanolaminenatriumzout (MPEG-DSPE), fosfatidylcholine, gehydrogeneerd (sojaboon) (HSPC), cholest-5-en-3 $\beta$ -ol, ammoniumsulfaat, sucrose, histidine, water voor injectie, zoutzuur (voor aanpassing van de pH) en natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH). Zie rubriek 2 "Celdoxome pegylated liposomal bevat sojaolie en natrium".

### **Hoe ziet Celdoxome pegylated liposomal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Het concentraat voor dispersie voor infusie is steriel, doorzichtig en rood met een pH van 6,5. Celdoxome pegylated liposomal is verkrijgbaar in glazen injectieflacons met 10 ml (20 mg) of 25 ml (50 mg).

Elke verpakking bevat 1 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Duitsland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**



## Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (zie rubriek 3):

Celdoxome pegylated liposomal moet uiterst voorzichtig behandeld worden. Het gebruik van handschoenen is vereist. Als Celdoxome pegylated liposomal in contact komt met de huid of slijmvlies, moet onmiddellijk en grondig met water en zeep worden gewassen. Celdoxome pegylated liposomal moet op dezelfde manier worden behandeld en vernietigd als andere kankerbestrijdende geneesmiddelen.

De toe te dienen dosis Celdoxome pegylated liposomal moet worden bepaald (op basis van de aanbevolen dosis en de lichaamsoppervlakte van de patiënt). Het juiste volume Celdoxome pegylated liposomal moet worden opgetrokken in een steriele spuit. Aseptische technieken moeten strikt worden toegepast aangezien Celdoxome pegylated liposomal geen conserveermiddel of bacteriostatisch middel bevat. Vóór toediening moet de geschikte dosis Celdoxome pegylated liposomal verdund worden in 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie. Voor doses < 90 mg moet Celdoxome pegylated liposomal verdund worden in 250 ml en voor doses  $\geq$  90 mg moet Celdoxome pegylated liposomal verdund worden in 500 ml.

Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een infusiesnelheid van niet meer dan 1 mg/ minuut. Als er geen infusiereactie wordt waargenomen, mogen daaropvolgende infusies van Celdoxome pegylated liposomal over een periode van 60 minuten worden toegediend.

Tijdens het onderzoeksprogramma naar borstkanker werd bij patiënten die een infusiereactie ondervonden, toegestaan de toediening van de infusie als volgt aan te passen: 5% van de totale dosis werd langzaam geïnfundeerd gedurende de eerste 15 minuten. Als dit werd verdragen zonder dat een reactie optrad, werd de infusiesnelheid verdubbeld gedurende de volgende 15 minuten. Indien dit goed werd verdragen, werd de infusie voltooid gedurende het volgende uur. De totale infusieduur was 90 minuten.

Als de patiënt vroegtijdige symptomen of tekenen van een infusiereactie vertoont, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden, moet passende premedicatie worden gegeven (antihistaminicum en/of kortwerkend corticosteroid) en moet de infusie met een lagere snelheid opnieuw worden gestart.

Het gebruik van een ander verdunningsmiddel dan 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie, of de aanwezigheid van een bacteriostatisch middel zoals benzylalcohol, kan precipitatie van Celdoxome pegylated liposomal gevolg hebben.

Het wordt aanbevolen de infuuslijn voor Celdoxome pegylated liposomal aan te sluiten via de zijpoort van een intraveneuze infusie met 5%- (50 mg/ml) glucoseoplossing voor infusie. De infusie kan in een perifere ader worden toegediend. Niet gebruiken met inlinefilters.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor doxorubicine, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over interstitiële longziekte uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen gepegyleerd liposomaal doxorubicine en interstitiële longziekte ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine bevatten, dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor doxorubicine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het/de geneesmiddel(en) dat/die doxorubicine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.