

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon inneholder 2 mg doksorubicinhydroklorid i en pegylert liposomal formulering.

Celdoxome pegylated liposomal konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon, en liposomformulering, består av doksorubicinhydroklorid innkapslet i liposomer med overflatebundet metoksypropylenglykol (MPEG). Denne prosessen kalles pegylering og beskytter liposomene mot å bli gjenkjent av det mononukleære fagocyttsystemet (MFS), noe som øker tiden i blodsirkulasjonen.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon inneholder 9,6 mg fullhydrogenert soyafosfatidylkolin (fra soyabønne) (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat)

En gjennomskinnelig, rød suspensjon med pH 6,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Celdoxome pegylated liposomal er indisert til voksne:

- som monoterapi for pasienter med metastaserende brystkreft hvor det er økt risiko for hjertekomplikasjoner.
- for behandling av fremskreden ovarialkreft hos kvinner der førstelinje platinumbasert kjemoterapiregime har sviktet.
- i kombinasjon med bortezomib for behandling av progressiv multipelt myelom hos pasienter som tidligere har fått minst én behandling og som allerede har gjennomgått eller ikke er egnet til benmargstransplantasjon.
- for behandling av aids-relatert Kaposi sarkom (KS) hos pasienter med lavt CD4-nivå (< 200 CD4 lymfocytter/mm³) og omfattende mukokutan eller visceral sykdom.

Celdoxome pegylated liposomal kan anvendes som førstelinje systemisk kjemoterapi eller som andrelinje kjemoterapi hos aids-KS-pasienter med sykdom som har progrediert med, eller hos pasienter med intoleranse mot, tidligere systemisk kombinasjonskjemoterapi som omfatter minst to av følgende midler: et vinkaalkaloid, bleomycin og standard doksorubicin (eller et annet antracyklin).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Celdoxome pegylated liposomal må administreres kun under tilsyn av en onkolog spesialisert på administrering av cytotoksiske midler.

Celdoxome pegylated liposomal har unike farmakokinetiske egenskaper og må ikke byttes ut med andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid.

Dosering

Brystkreft/ovarialkreft

Celdoxome pegylated liposomal skal administreres intravenøst i en dose på 50 mg/m² en gang hver 4. uke så lenge sykdommen ikke forverres og pasienten fortsetter å tåle behandlingen.

Multipelt myelom

Celdoxome pegylated liposomal skal administreres som en 1-times infusjon i en dose på 30 mg/m² umiddelbart etter bortezomib-infusjonen på dag 4 i det 3 uker lange bortezomib-regimet. Bortezomib-regimet består av 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uke. Dosen skal gjentas så lenge som pasienten responderer tilfredsstillende og tolererer behandlingen. Dosen på dag 4 for begge legemidlene kan utsettes opptil 48 timer om medisinsk nødvendig. Det bør gå minst 72 timer mellom to bortezomibdoser.

Aids-relatert KS

20 mg/m² Celdoxome pegylated liposomal skal administreres intravenøst hver andre til tredje uke. Intervaller kortere enn 10 dager skal unngås ettersom akkumulering av legemiddel og økt toksisitet ikke kan utelukkes. Det anbefales at pasienter behandles i to til tre måneder for å oppnå terapeutisk respons. Om nødvendig skal behandlingen forlenges for å opprettholde terapeutisk respons.

For alle pasienter

Dersom pasienten opplever tidlige symptomer eller tegn på infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8) må infusjonen avbrytes omgående, passende premedisinering skal gis (antihistamin og/eller kortidsvirkende kortikosteroid) og behandlingen gjenopptas med en lavere hastighet.

Retningslinjer for dosejustering av Celdoxome pegylated liposomal

For å håndtere bivirkninger som palmar-plantar erytrodysestesi (PPE), stomatitt eller hematologisk toksisitet kan dosen reduseres eller utsettes. Retningslinjer for dosejustering av Celdoxome pegylated liposomal på grunn av disse bivirkningene er gitt i tabellene nedenfor. Graderingen av toksisiteten i disse tabellene er basert på "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" (NCI-CTC).

Tabellene for PPE (tabell 1) og stomatitt (tabell 2) viser tidsskjemaet som ble fulgt for dosejustering i kliniske studier ved behandling av bryst- eller ovarialkreft (justering av den anbefalte behandlingssyklusen på 4 uker). Dersom disse toksisitetene oppstår hos pasienter med aids-relatert KS, kan den anbefalte behandlingssyklusen på 2 til 3 uker justeres på lignende måte.

Tabellen for hematologisk toksisitet (tabell 3) viser det tidsskjemaet som ble fulgt i kliniske studier ved behandling av pasienter med kun bryst- eller ovarialkreft. Dosejustering for pasienter med aids-KS angis etter tabell 4.

Tabell 1. Palmar–plantar erythrodysestesi

	Uke etter forrige dose av Celdoxome pegylated liposomal		
Grad av toksisitet ved nåværende vurdering	Uke 4	Uke 5	Uke 6
Grad 1 (lett erytem, hevelse eller flassing som ikke påvirker daglige aktiviteter)	Gjenta dosering såfremt ikke pasienten tidligere har hatt en hudtoksisitet grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Gjenta dosering såfremt ikke pasienten tidligere har hatt en hudtoksisitet grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4 ukers intervall
Grad 2 (erytem, flassing eller hevelse som påvirker, men ikke hindrer, normale fysiske aktiviteter, små blemmer eller sår med en diameter mindre enn 2 cm)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4 ukers intervall
Grad 3 (blemmer, sår eller hevelse som påvirker gange eller vanlige, daglige aktiviteter; kan ikke bruke vanlige klær)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen
Grad 4 (utbredt eller lokal prosess som forårsaker infeksiøse komplikasjoner eller som gjør pasienten sengeliggende eller hospitalisert)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen

Tabell 2. Stomatitt

	Uke etter forrige dose av Celdoxome pegylated liposomal		
Grad av toksisitet ved nåværende vurdering	Uke 4	Uke 5	Uke 6
Grad 1 (smertefrie sår, erytem eller lett ømhet)	Gjenta doseringen såfremt ikke pasienten tidligere har hatt stomatitt grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Gjenta doseringen såfremt ikke pasienten tidligere har hatt stomatitt grad 3 eller 4. I så fall venter man ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4-ukers intervall eller avslutt behandlingen etter legens vurdering
Grad 2 (smertefullt erytem, ødem eller sår, men kan spise)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Reduser dosen med 25 % og gå tilbake til 4-ukers intervall eller avslutt behandlingen etter legens vurdering
Grad 3 (smertefullt erytem, ødem eller sår, men kan ikke spise)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen

Grad 4 (trenger næringstillegg parenteralt eller enteralt)	Vent ytterligere en uke	Vent ytterligere en uke	Avslutt behandlingen
--	--------------------------------	--------------------------------	-----------------------------

Tabell 3. Hematologisk toksisitet (absolute neutrophil count [anc] eller trombocytter) – håndtering av pasienter med bryst- eller ovarialkreft

GRAD	ANC	TROMBOCYTTER	JUSTERING
Grad 1	1 500-1 900	75 000-150 000	Gjenoppta behandling uten reduksjon av dose.
Grad 2	1 000-< 1 500	50 000-< 75 000	Vent til ANC \geq 1 500 og trombocytterne er \geq 75 000 og gjenta dosering uten reduksjon av dosen.
Grad 3	500-< 1 000	25 000-< 50 000	Vent til ANC \geq 1 500 og trombocytterne er \geq 75 000 og gjenta dosering uten reduksjon av dosen.
Grad 4	< 500	< 25 000	Vent til ANC \geq 1 500 og trombocytterne er \geq 75 000 og reduser dosen med 25 % eller fortsett full dosering sammen med vekstfaktor tillegg.

For pasienter med multipelt myelom behandlet med Celdoxome pegylated liposomal i kombinasjon med bortezomib som får PPE eller stomatitt, bør Celdoxome pegylated liposomal-dosen justeres som beskrevet i henholdsvis tabell 1 og 2 over. Tabell 4 under viser skjemaet som ble fulgt for andre dosejusteringer i den kliniske studien i behandling av pasienter med multipelt myelom som fikk Celdoxome pegylated liposomal og bortezomib kombinasjonsterapi. For mer detaljert informasjon om bortezomib-dosering og dosejusteringer, se preparatomtalen for bortezomib.

Tabell 4. Dosejusteringer for Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib kombinasjonsterapi – pasienter med multipelt myelom

Pasientstatus	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Feber \geq 38 °C og ANC < 1 000/mm ³	Dersom før dag 4: dosér ikke denne syklusen. Dersom etter dag 4, reduser neste dose med 25 %.	Reduser neste dose med 25 %.
Til enhver tid under legemiddeladministrasjon etter dag 1 i hver syklus: Blodplater < 25 000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Dersom før dag 4: dosér ikke denne syklusen. Dersom etter dag 4, reduser neste dose med 25 % i de påfølgende syklusene dersom bortezomib er redusert for hematologisk toksisitet.*	Dosér ikke. Dersom 2 eller flere doser ikke er gitt i en syklus reduser dosen med 25 % i påfølgende sykluser.
Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk legemiddelrelatert toksisitet	Dosér ikke før bedring til grad < 2. Reduser dosen med 25 % for alle påfølgende doser.	Dosér ikke før bedring til grad < 2. Reduser dosen med 25 % for alle påfølgende doser.
Nevropatisk smerte eller perifer nevropati	Ingen dosejusteringer.	Se preparatomtalen for bortezomib.

* for mer informasjon om bortezomib-dosering og dosejusteringer, se preparatomtalen for bortezomib

For aids-KS pasienter behandlet med Celdoxome pegylated liposomal, kan hematologisk toksisitet føre til at dosen må reduseres, eller at behandlingen må opphøre eller utsettes. Behandling med liposomal doksorubicin skal midlertidig avbrytes hos pasienter hvor ANC-verdien < 1 000/mm³ og/eller trombocytterverdien er < 50 000/mm³. G-CSF (eller GM-CSF) kan gis som samtidig støttebehandling i de påfølgende sykluser når ANC-verdien < 1 000/mm³.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til liposomal doksorubicin undersøkt hos et lite antall pasienter med forhøyet nivå av totalbilirubin skiller seg ikke fra pasienter med normal totalbilirubin. Inntil ytterligere erfaring foreligger, skal imidlertid doseringen av Celdoxome pegylated liposomal reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på erfaring fra de kliniske studieprogrammene for bryst- og ovarialkreft, bør dosereduksjon skje på følgende måte: Dersom bilirubinet er mellom 1,2-3,0 mg/dl når behandlingen starter, skal den første dosen reduseres med 25 %. Dersom bilirubinet er > 3,0 mg/dl skal den første dosen reduseres med 50 %. Dersom pasienten tolererer den første dosen uten noen økning av bilirubin eller leverenzymmer i serum, kan dosen for syklus 2 økes til neste dosenivå, dvs. dersom den første dosen reduseres med 25 %, kan dosen økes til full dose ved syklus 2 eller dersom den første dosen reduseres med 50 %, kan dosen økes til 75 % av full dose ved syklus 2. Dosen kan økes til full dose ved neste syklus dersom den tolereres. Celdoxome pegylated liposomal kan gis til pasienter med levermetastaser med samtidig økning av bilirubin og leverenzymmer opp til 4 x den øvre normalgrensen. Før Celdoxome pegylated liposomal gis, må leverfunksjonen undersøkes ved hjelp av vanlige kliniske laboratorietester som ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin.

Nedsatt nyrefunksjon

Da doksorubicin metaboliseres i leveren og utskilles i gallen, kreves det ingen dosejustering. Populasjonsbaserte farmakokinetiske data (testet i intervallet 30-156 ml/min kreatininclearance) viser at liposomal doksorubicin-clearance ikke påvirkes av nyrefunksjonen. Det foreligger ingen farmakokinetiske data for pasienter med en kreatininclearance under 30 ml/min.

Aids-relatert KS-pasienter med splenektomi

På grunn av manglende erfaring med Celdoxome pegylated liposomal hos pasienter med operativt fjernet milt, anbefales ikke behandling med Celdoxome pegylated liposomal.

Pediatrik populasjon

Det er begrenset med erfaring hos barn. Celdoxome pegylated liposomal er ikke anbefalt til pasienter under 18 års alder.

Eldre

Populasjonsbasert analyse viser at alder, i testet aldersgruppe (21-75 år), ikke signifikant påvirker farmakokinetikken til Celdoxome pegylated liposomal.

Administrasjonsmåte

Celdoxome pegylated liposomal må administreres som en intravenøs infusjon. For ytterligere instruksjoner om tilberedning og spesielle forholdsregler for håndtering, se pkt. 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal må ikke administreres som bolusdose eller ufortynnet dispersjon. Det anbefales at infusjonsslangen for Celdoxome pegylated liposomal koples via sideporten til en intravenøs infusjon av glukose 50 mg/ml (5 %) for å få en videre fortynning. Dette reduserer risikoen for trombose og ekstravasasjon. Infusjonen kan gis i en perifer vene. «In-line»-filtre må ikke brukes. Celdoxome pegylated liposomal må ikke administreres intramuskulært eller subkutant (se pkt. 6.6).

For doser på < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal må fortynnes i 250 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

For doser på ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal må fortynnes i 500 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Brystkreft / ovarialkreft / multippelt myelom

For å minimere risikoen for infusjonsreaksjoner skal den første dosen administreres med en hastighet på høyst 1 mg/minutt. Dersom ingen infusjonsreaksjoner observeres, kan de påfølgende infusjonene med Celdoxome pegylated liposomal administreres i løpet av en 60-minutters periode.

For pasienter som opplever infusjonsreaksjoner, bør infusjonen endres som følger: 5 % av den totale dosen bør infunderes sakte i løpet av de første 15 minuttene. Dersom dette tolereres uten reaksjon, kan infusjonshastigheten dobles i de etterfølgende 15 minuttene. Hvis dette også tolereres, kan infusjonen fullføres i løpet av den neste timen med en total infusjonstid på 90 minutter.

Aids-relatert KS

Dosen med Celdoxome pegylated liposomal må fortynnes i 250 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning og administreres via en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter eller soya, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal må ikke brukes for å behandle aids-KS som kan behandles effektivt med lokalbehandling eller systemisk alfa-interferon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av forskjellen i farmakokinetiske egenskaper og dosering skal Celdoxome pegylated liposomal og andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid ikke brukes om hverandre.

Kardiotoksisitet

Det anbefales at alle pasienter som får liposomal doksorubicin rutinemessig, gjennomgår hyppige EKG-undersøkelser. Forbigående endringer i EKG som utflating av T-bølge, S-T-segment depresjon og benign arytmi er ikke vurdert som obligatoriske grunner for å avbryte behandlingen med liposomal doksorubicin. Reduksjon av QRS komplekset betraktes imidlertid mer som bevis på kardiotoksisitet. Hvis denne endringen oppstår, må en endelig test for å undersøke skade på hjerte forårsaket av antracyklin, dvs. ved endomyokardbiopsi, vurderes.

Mer spesifikke metoder for evaluering og overvåkning av hjertefunksjon sammenlignet med EKG, er å måle venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ved ekkokardiografi eller som foretrukket ved Multigated Angiography (MUGA). Disse metodene må anvendes rutinemessig før initiering av liposomal doksorubicin-behandlingen og repeteres jevnlig under behandling. Vurdering av venstre ventrikkelfunksjon er obligatorisk før hver administrering av ytterligere doser av liposomal doksorubicin som overskrider en livslang kumulativ antracyklin dose på 450 mg/m².

Evalueringsmetoder og metoder som er nevnt over for overvåkning av hjertefunksjonen under antracyklinbehandling, bør anvendes i følgende rekkefølge: EKG overvåkning, måling av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, endomyokardbiopsi. Dersom testresultat indikerer en mulig skade på hjertet assosiert med liposomal doksorubicin-behandling, bør fordelene ved å fortsette behandlingen veies nøye opp mot risikoen for skade på hjertet.

Hos pasienter med behandlingstrengende kardiovaskulær sykdom skal liposomal doksorubicin kun administreres dersom fordelene oppveier mulig risiko for pasienten.

Forsiktighet bør utvises ved behandling med liposomal doksorubicin av pasienter med nedsatt hjertefunksjon.

Ved mistanke om kardiomyopati, dvs. hvis venstre ventrikulære ejejsjonsfraksjon er vesentlig redusert i forhold til verdier målt før behandlingsstart og/eller venstre ventrikulær ejejsjonsfraksjon er lavere enn prognostisk relevant verdi (f.eks. < 45 %), bør en endomyokardbiopsi vurderes. Fordelene med å fortsette behandlingen må vurderes nøye opp mot risikoen for å utvikle irreversibel skade på hjertet.

Hjertesvikt på grunn av kardiomyopati kan opptre plutselig, uten forutgående EKG-forandringer, og kan også utvikles flere uker etter avsluttet behandling.

Forsiktighet må utvises for pasienter som har fått andre antracykliner. Den totale dosen av doksorubicinhydroklorid skal også inkludere enhver tidligere (eller samtidig) terapi med kardiotoxiske forbindelser som andre antracykliner/antrakiner eller f.eks. 5-fluorouracil. Hjertetoksisitet kan også oppstå ved kumulative doser av antracyclin lavere enn 450 mg/m² hos pasienter som tidligere har gjennomgått mediastenal stråling eller hos de som samtidig får behandling med cyklofosamid.

Den kardiale sikkerhetsprofilen for den anbefalte dosen ved både bryst- og ovarialkreft (50 mg/m²) er lignende den for 20 mg/m² hos pasienter med aids-KS (se pkt. 4.8).

Myelosuppresjon

Mange pasienter som blir behandlet med liposomal doksorubicin, har en eksisterende myelosuppresjon forårsaket av deres underliggende hiv-sykdom eller flere samtidige eller tidligere administrerte legemidler, eller tumorer som involverer benmargen. I den pivotale studien med pasienter med ovarialkreft behandlet med en dose på 50 mg/m² var myelosuppresjonen generelt mild til moderat, reversibel og ikke forbundet med tilfeller av nøytropen infeksjon eller sepsis. I en kontrollert klinisk studie hvor liposomal doksorubicin ble sammenlignet med topotecan var dessuten forekomsten av behandlingsrelatert sepsis betydelig lavere hos ovarialkreftpasienter behandlet med liposomal doksorubicin sammenlignet med pasientgruppen behandlet med topotecan. En lignende lav insidens av myelosuppresjon ble sett hos pasienter med brystkreftmetastaser som fikk liposomal doksorubicin i en klinisk førstelinjestudie. I motsetning til erfaringen hos pasienter med brystkreft eller ovarialkreft synes myelosuppresjon å være den dosebegrensende bivirkningen hos pasienter med aids-KS (se pkt. 4.8). På grunn av potensialet for benmargssuppresjon må blodstatus utføres jevnlig under behandling med liposomal doksorubicin, og minimum før hver dose av liposomal doksorubicin.

Vedvarende alvorlig myelosuppresjon kan føre til superinfeksjoner eller blødning.

I kontrollerte kliniske studier med pasienter med aids-KS sammenlignet med en bleomycin/vinkristin-kombinasjon, var opportunistiske infeksjoner tilsynelatende mer vanlig ved behandling med liposomal doksorubicin. Pasienter og leger må være klar over denne høyere forekomsten, og tiltak må settes i gang dersom nødvendig.

Sekundær hematologisk malignitet

Som for andre DNA-skadende antineoplastiske midler har sekundære akutte myeloide leukemier og myelodysplasier blitt rapportert hos pasienter som har fått kombinasjonsbehandling med doksorubicin. Alle pasienter som er behandlet med doksorubicin, bør derfor være under hematologisk overvåking.

Sekundære orale neoplasmer

Svært sjeldne tilfeller av sekundær oralkreft er rapportert hos pasienter ved langtidseksponering (mer enn ett år) for liposomal doksorubicin eller de som får en kumulativ liposomal doksorubicin-dose over 720 mg/m². Tilfeller av sekundær oralkreft ble diagnostisert både under behandling med liposomal doksorubicin og inntil 6 år etter siste dose. Pasienter bør undersøkes regelmessig for sår i munnen eller oralt ubehag som kan indikere sekundær oralkreft.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Alvorlige og iblant livstruende infusjonsrelaterte reaksjoner som karakteriseres som allergilignende eller anafylaktoid-lignende reaksjoner, med symptomer som inkluderer astma, hetetokter, urtikarielt utslett, brystmerter, feber, hypertensjon, takykardi, kløe, svetting, kortpustethet, ansiktsødem, frysninger, ryggmerter, sammensnøring i bryst og hals og/eller hypotensjon kan oppstå innen minutter etter oppstart av Celdoxome pegylated liposomal-infusjonen. I svært sjeldne tilfeller har også kramper blitt observert i forbindelse med infusjonsreaksjoner. Et midlertidig avbrudd i infusjonen opphever vanligvis disse symptomene uten ytterligere behandling. Legemidler til å behandle disse symptomene (f.eks. antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin og anti-epileptika), i tillegg til førstehjelpsutstyr, skal imidlertid være tilgjengelig for umiddelbar bruk. Hos de fleste pasienter kan behandlingen fortsette etter at alle symptomene har opphørt, uten at reaksjonen kommer tilbake. Infusjonsreaksjoner oppstår sjelden etter første behandlingssyklus. For å minimere risikoen for infusjonsreaksjoner skal startdosen administreres med en maksimal hastighet på 1 mg/minutt (se pkt. 4.2).

Palmar-plantar erytrodysese (PPE)

PPE karakteriseres ved smertefullt, rødflekket hudutslett. Hos pasienter som får denne reaksjonen, sees den vanligvis etter to eller tre behandlingssykluser. Forbedring inntreer vanligvis i løpet av 1-2 uker, og det kan i enkelte tilfeller ta opptil 4 uker eller lenger før reaksjonene forsvinner fullstendig. Pyridoksin gitt i en dose på 50-150 mg daglig og kortikosteroider er blitt brukt som profylakse og behandling av PPE. Disse behandlingene er imidlertid ikke undersøkt i fase III-studier. Andre måter å forebygge og behandle PPE på inkluderer å holde hender og føtter kalde ved å ha dem i kaldt vann (vannbad, bad eller svømming), unngå overdreven hete/varmt vann og ha hender og føtter bare (ingen sokker, hansker eller sko som sitter tett). PPE synes primært å være relatert til doseringsregime og kan reduseres ved å utvide doseintervallet 1-2 uker (se pkt. 4.2). For noen pasienter kan reaksjonen imidlertid være alvorlig og svekkende, og behandlingen må stoppes (se pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom (ILD)

Interstitiell lungesykdom (ILD), som kan ha en akutt start, har blitt observert hos pasienter som får pegylert liposomal doksorubicin, inkludert dødelige tilfeller (se pkt. 4.8). Dersom pasienter opplever forverring av luftveissymptomer som dyspné, tørrhoste og feber, skal Celdoxome pegylated liposomal avbrytes og pasienten undersøkes umiddelbart. Hvis ILD bekreftes, skal Celdoxome pegylated liposomal seponeres og pasienten gis hensiktsmessig behandling.

Ekstravasasjon

Selv om lokal nekrose etter ekstravasasjon svært sjelden er rapportert, bør Celdoxome pegylated liposomal likevel betraktes som et middel med irriterende effekt. Dyrestudier indikerer at administreringen av doksorubicinhydroklorid som en liposomal formulering reduserer potensialet for ekstravasal skade. Ved tegn eller symptomer på ekstravasasjon (f.eks. smerter, erytem) må infusjonen umiddelbart avsluttes og gjenstartes i en annen vene. Lokal reaksjon kan dempes ved å legge is på det ekstravasale området i ca. 30 minutter. Celdoxome pegylated liposomal må ikke administreres intramuskulært eller subkutant.

Diabetespasienter

Vær oppmerksom på at hvert hetteglass med Celdoxome pegylated liposomal inneholder sukrose og administreres i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

For vanlige bivirkninger som krever dosejusteringer eller seponering, se pkt. 4.8.

Hjelpstoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som

«natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med liposomal doksorubicin, selv om fase II kombinasjonsstudier med konvensjonell kjemoterapi har blitt utført hos pasienter med gynekologiske maligniteter. Forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å interagere med standardpreparat med doksorubicinhydroklorid må utvises. Celdoxome pegylated liposomal kan, i likhet med andre doksorubicinpreparater, potensierte den toksiske effekten av andre kreftbehandlinger. I kliniske studier med pasienter med solide tumorer (inkludert bryst- og ovarialkreft) som samtidig ble behandlet med cyklofosamid eller taxaner, ble det ikke sett noen nye additive toksisiteter. Hos pasienter med aids er det rapportert om forverret cyklofosamid-indusert hemorragisk cystitt og økt hepatotoksitet av 6-merkaptourin ved bruk av standard doksorubicinhydroklorid. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av andre cytotoxiske midler, spesielt myelotoksiske midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal anbefales å unngå graviditet mens de eller deres mannlige partner blir behandlet med Celdoxome pegylated liposomal og i seks måneder etter avsluttet Celdoxome pegylated liposomal-behandling (se pkt. 5.3).

Graviditet

Doksorubicinhydroklorid mistenkes å forårsake alvorlige misdannelser ved bruk under graviditet. Celdoxome pegylated liposomal skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om doksorubicinhydroklorid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Mange legemidler, inkludert antracykliner, går over i morsmelk, og på grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos barnet som ammes må mødre derfor avslutte ammingen før oppstart av doksorubicinhydroklorid-behandling. Helseeksperter anbefaler at hiv-infiserte kvinner ikke under noen omstendigheter ammer sine spedbarn. Dette for å unngå overføring av hiv.

Fertilitet

Effekten av doksorubicinhydroklorid på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Doksorubicinhydroklorid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. I kliniske studier har imidlertid svimmelhet og somnolens i sjeldne tilfeller vært observert (< 5 %) ved bruk av doksorubicinhydroklorid. Pasienter som lider av disse bivirkningene, bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene ($\geq 20\%$) var nøyropeni, kvalme, leukopeni, anemi og fatigue.

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger av grad 3/4 som forekom hos $\geq 2\%$ av pasientene) var nøyropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni, stomatitt, fatigue, diaré, oppkast, kvalme, feber, dyspné og pneumoni. Mindre hyppig rapporterte alvorlige bivirkninger omfattet *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, abdominalsmerter, cytomegalovirusinfeksjon inkludert

cytomegalovirus korioretinitt, asteni, hjertestans, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, lungeemboli, tromboflebitt, venetrombose, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom.

Bivirkningstabell

Tabell 5 oppsummerer bivirkningene som forekom hos pasienter som fikk Celdoxome pegylated liposomal hos 4 231 pasienter ved behandling av brystkreft, ovarialkreft, multipelt myelom og aids-relatert KS. Bivirkninger etter markedsføring er også inkludert, angitt med "b". Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad, hvis relevant.

Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter behandlet med Celdoxome pegylated liposomal

Organklasse-system	Frekvens alle grader	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Sepsis
		Pneumoni
		Pneumocystis jirovecii-pneumoni
		Cytomegalovirusinfeksjon, inkludert cytomegalovirus korioretinitt
		Mycobacterium avium-kompleksinfeksjon
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Urinveisinfeksjon
		Infeksjon
		Øvre luftveisinfeksjon
		Oral candidiasis
		Follikulitt
		Faryngitt
	Nasofaryngitt	
	Mindre vanlige	Herpes simplex
Soppinfeksjon		
Sjeldne	Opportunistisk infeksjon (inkludert <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Akutt myeloid leukemi ^b
		Myelodysplastisk syndrom ^b
		Oral svulst ^b
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni
		Nøytropeni
		Lymfopeni
		Anemi (inkludert hypokrom)
	Vanlige	Trombocytopeni
		Febril nøytropeni
	Mindre vanlige	Pancytopeni
		Trombocytose
	Sjeldne	Benmargssvikt
	Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon		
Sjeldne		Anafylaktoid reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt	
	Vanlige	Kakeksi	
		Dehydrering	
		Hypokalemi	
		Hyponatremi	
		Hypokalsemi	
Mindre vanlige	Hyperkalemi		
	Hypomagnesemi		
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Forvirringstilstand	
		Angst	
		Depresjon	
		Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Nevropati, perifer	
		Perifer sensorisk nevropati	
		Nevralgi	
		Parestesi	
		Hypoestesi	
		Dysgeusi	
		Hodepine	
		Letargi	
		Svimmelhet	
		Mindre vanlige	Polynevropati
	Kramper		
	Synkope		
	Dysestesi		
	Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt
Mindre vanlige		Tåkesyn	
		Lakrimasjon økt	
Sjeldne	Retinitt		
Hjertesykdommer ^a	Vanlige	Takykardi	
	Mindre vanlige	Palpitasjoner	
		Hjertestans	
		Hjertesvikt	
		Hjertesvikt, kongestiv	
		Kardiomyopati	
		Kardiotoksisitet	
	Sjeldne	Ventrikelarytmi	
		Grenblokk, høyresidig	
		Ledningsforstyrrelser	
		Atrioventrikulærblokk	
		Cyanose	
		Karsykdommer	Vanlige
Hypotensjon			
Hetetokter			
Mindre vanlige	Lungeembolisme		
	Nekrose på infusjonsstedet (inkludert bløtvevsnekrose og hudnekrose)		
	Flebitt		
	Ortostatisk hypotensjon		
Sjeldne	Tromboflebitt		
	Venetrombose		
	Vasodilatasjon		
Sykdommer i respirasjons-	Vanlige	Dyspné	
		Dyspné, anstrengelsesutløst	

organer, thorax og mediastinum		Epistakse
		Hoste
	Mindre vanlige	Astma
		Torakalt ubehag
	Sjeldne	Tetthet i svelget
	Ikke kjent	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Stomatitt
		Kvalme
		Oppkast
		Diaré
		Forstoppelse
	Vanlige	Gastritt
		Aftøs stomatitt
		Sår i munnen
		Dyspepsi
		Dysfagi
		Øsofagitt
		Abdominalsmerte
		Smerter i øvre abdomen
		Orale smerter
	Munntørhet	
	Mindre vanlige	Flatulens
Gingivitt		
Sjeldne	Glossitt	
	Munnsår	
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom ^a
		Utslett (inkludert erytematøst, makulopapuløst og papuløst)
		Alopeci
	Vanlige	Hudavskalling
		Blemmer
		Tørr hud
		Erytem
		Pruritus
		Hyperhidrose
	Hyperpigmentering	
	Mindre vanlige	Dermatitt
		Dermatitt, eksfoliativ
		Akne
		Hudsår
		Dermatitt, allergisk
		Urtikaria
		Hudmisfarging
		Petekker
		Pigmenteringsforstyrrelse
Neglførstyrrelse		
Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse	
	Erythema multiforme	
	Dermatitt, bulløs	
	Lichenoid keratose	
Ikke kjent	Stevens-Johnsons syndrom ^b	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-skjelettsmerter (inkludert muskel-skjelettsmerte i bryst, ryggsmerte, smerter i ekstremiteter)
	Vanlige	Muskelkramper

		Myalgi	
		Artralgi	
		Skjelettsmerter	
	Mindre vanlige	Muskelsvakhet	
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Dysuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Smerter i brystene	
	Sjeldne	Vaginal infeksjon	
		Skrotalt erytem	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber	
		Fatigue	
	Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon	
		Smerter	
		Torakale smerter	
		Influensaliknende sykdom	
		Frysninger	
		Slimhinnebetennelse	
		Asteni	
		Sykdomsfølelse	
		Ødem	
		Ødem, perifert	
		Mindre vanlige	Ekstravasasjon på administrasjonsstedet
			Reaksjon på injeksjonsstedet
	Ansiktsødem		
	Hypertermi		
	Sjeldne	Slimhinnelidelser	
Undersøkelser	Vanlige	Vekttap	
	Mindre vanlige	Ejeksjonsfraksjon redusert	
	Sjeldne	Leverfunksjonsprøve unormal (inkludert blodbilirubin økt, alaninaminotransferase økt og aspartataminotransferase økt)	
		Blodkreatinin økt	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	"Radiation recall"-fenomen (hudreaksjon pga. tidligere stråleterapi) ^a	

^a Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

^b Bivirkning etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Palmar-plantar erytrodysestesi

Den vanligst rapporterte bivirkningen i kliniske studier av bryst-/ovarialkrefte var palmar-plantar erytrodysestesi (PPE). Totalinsidensen av PPE var 41,3 % og 51,1 % i henholdsvis ovarial- og brystkreftstudiene. Disse effektene var hovedsakelig milde, med alvorlige tilfeller (grad 3) rapportert hos 16,3 % og 19,6 % av pasientene. Den rapporterte insidensen av livstruende tilfeller (grad 4) var < 1 %. PPE resulterte sjelden i permanent behandlingsavbrudd (1,9 % og 10,8 %). PPE ble rapportert hos 16 % av pasienter med multipelt myelom behandlet med Celdoxome pegylated liposomal pluss bortezomib i kombinasjonsterapi. PPE grad 3 ble rapportert hos 5 % av pasientene. Ingen PPE grad 4 ble rapportert. Hyppigheten av PPE var vesentlig lavere i aids-KS-populasjonen (1,3 % alle grader, 0,4 % PPE grad 3, ingen PPE grad 4). Se pkt. 4.4.

Opportunistiske infeksjoner

Respiratoriske bivirkninger oppsto vanligvis i kliniske studier med liposomal doksorubicin og kan være relatert til opportunistiske infeksjoner i aids-populasjonen. Opportunistiske infeksjoner er observert hos KS-pasienter etter administrering av liposomal doksorubicin, og er ofte sett hos pasienter med hiv-indusert immunsvikt. De mest frekvente opportunistiske infeksjonene i kliniske studier er candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni og mycobacterium avium-kompleks.

Kardiotoksisitet

Økt insidens av hjertesvikt er assosiert med standard doksorubicinterapi ved kumulative livslange doser på > 450 mg/m² eller ved lavere doser hos pasienter med kardiale risikofaktorer. Endomyokardbiopsi på ni av ti aids-KS pasienter som mottok kumulative doser med liposomal doksorubicin større enn 460 mg/m², viste ingen tegn til antracyklinindusert kardiomyopati. Anbefalt dosering av Celdoxome pegylated liposomal ved behandling av aids-KS pasienter er 20 mg/m² hver andre til tredje uke. Kumulativ dose, hvor kardiotoksisitet kan oppstå hos disse aids-KS pasientene (> 400 mg/m²), vil kreve mer enn 20 behandlinger med Celdoxome pegylated liposomal over 40 til 60 uker.

I tillegg ble endomyokardiale biopsier utført på 8 pasienter med solide tumorer behandlet med kumulative antacyklindoser på 509 mg/m²-1 680 mg/m². Intervallet for "Billingham cardiotoxicity score" var grad 0-1,5. Disse graderingene stemmer overens med ingen eller mild kardiotoksisitet.

I den pivotale fase III-studien versus doksorubicin, oppfylte 58 av 509 randomiserte pasienter (11,4 %) de protokoll-definerte kriteriene for kardiotoksisitet i løpet av behandling og/eller oppfølging (10 behandlet med liposomal doksorubicin i en dose på 50 mg/m² hver 4. uke mot 48 behandlet med doksorubicin i en dose på 60 mg/m² hver 3. uke). Kardiotoksisitet ble definert som en reduksjon fra utgangsverdi på 20 poeng eller mer dersom venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon (LVEF) ved hvile forble innenfor normale verdier, eller en reduksjon fra utgangsverdi på 10 poeng eller mer dersom LVEF ble unormal (mindre enn den nedre grense for normal). Ingen av de 10 liposomal doksorubicin-pasientene som hadde kardiotoksisitet ved LVEF-kriteriene, utviklet tegn eller symptomer på kongestiv hjertesvikt. I motsetning utviklet 10 av de 48 doksorubicinpasientene som hadde kardiotoksisitet ved LVEF-kriterier, også tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Hos pasienter med solide tumorer, inkludert en subpopulasjon av pasienter med bryst- og ovarialkreft, behandlet med en dose på 50 mg/m²/syklus med livslange kumulative antracyklindoser opptil 1 532 mg/m², var forekomsten av klinisk signifikante hjertedysfunksjoner lav. Av de 418 pasientene behandlet med liposomal doksorubicin 50 mg/m²/syklus som hadde utgangsmålinger av venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon (LVEF) og minst en oppfølgingsmåling målt ved "MUGA-scan", hadde 88 pasienter en kumulativ antracyklindose på > 400 mg/m², et eksponeringsnivå forbundet med økt risiko for kardiovaskulær toksisitet med konvensjonell doksorubicin. Kun 13 av disse 88 pasientene (15 %) hadde minst én klinisk signifikant endring av deres LVEF, definert som en LVEF-verdi mindre enn 45 % eller en reduksjon på minst 20 poeng i forhold til utgangsverdien. Videre avbrøt kun 1 pasient (kumulativ antracyklindose på 944 mg/m²) behandlingen på grunn av kliniske symptomer på kongestiv hjertesvikt.

«Radiation recall»-fenomen

Fremkalling av hudreaksjoner på grunn av tidligere stråleterapi er sett i mindre vanlige tilfeller med liposomal doksorubicin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Akutt overdosering med doksorubicinhydroklorid forverrer den toksiske effekten av mukositt, leukopeni og trombocytopeni. Behandlingen av akutt overdosering hos pasienter med alvorlig myelosuppresjon består av sykehusinnleggelse, antibiotikabehandling, trombocyt- og granulocyttransfusjoner og symptomatisk behandling av mukositt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytotoksiske antibiotika og lignende substanser, antracycliner og lignende substanser. ATC-kode: L01DB01.

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Celdoxome pegylated liposomal er doksorubicinhydroklorid, et cytotoksisk antracyklin antibiotikum isolert fra *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Den eksakte virkningsmekanismen for doksorubicins antitumor aktivitet er ikke kjent. Man antar at inhibering av DNA-, RNA- og proteinsyntesen er hovedårsaken til legemidlets cytotoksiske effekt. Denne er trolig resultatet av interkalering av antracyklinet mellom tilstøtende basepar i DNAs dobbeltspiral, som på denne måten forhindrer deres frigjøring for replikasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

509 pasienter med metastaserende brystkreft fullførte en randomisert fase III-studie med liposomal doksorubicin og doksorubicin. Studien oppfylte det protokollspesifiserte formålet, nemlig å vise at det ikke er noen forskjell mellom behandlingene liposomal doksorubicin og doksorubicin. Hazard ratio (HR) for progresjonsfri overlevelse var 1,00 (95 % konfidensintervall for HR = 0,82-1,22). Behandlingens hazard ratio ved progresjonsfri overlevelse justert med hensyn på prognostiske variabler var konsistent med progresjonsfri overlevelse for "intention to treat"-populasjonen.

Den primære analysen av kardiotoxisitet viste at risiko for å utvikle en kardiotoxisk hendelse som funksjon av kumulativ antracyklindose var signifikant lavere med liposomal doksorubicin enn med doksorubicin (HR = 3,16, $p < 0,001$). Ved kumulative doser over 450 mg/m² var det ingen kardiotoxiske hendelser med liposomal doksorubicin.

En sammenlignende fase III-studie med liposomal doksorubicin mot topotekan hos pasienter med epitelial ovarialkreft, der førstelinje platinumbasert kjemoterapi hadde sviktet, ble utført på 474 pasienter. Pasienter behandlet med liposomal doksorubicin hadde høyere total overlevelse sammenlignet med topotekanbehandlede pasienter, vist ved en hazard ratio (HR) på 1,216 (95 % konfidensintervall: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Overlevelseshastighetene ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 56,3 %, 34,7 % og 20,2 % for liposomal doksorubicin sammenlignet med 54,0 %, 23,6 % og 13,2 % for topotekan.

Hos undergruppen av pasienter med en platinumsensitiv sykdom var forskjellen større: HR på 1,432 (95 % konfidensintervall: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Overlevelseshastighetene ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 74,1 %, 51,2 % og 28,4 % for liposomal doksorubicin sammenlignet med 66,2 %, 31,0 % og 17,5 % for topotekan.

Behandlingene var like i undergruppen av pasienter med platinumrefraktær sykdom: HR på 1,069 (95 % konfidensintervall: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Overlevelseshastighetene ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 41,5 %, 21,1 % og 13,8 % for liposomal doksorubicin sammenlignet med 43,2 %, 17,2 % og 9,5 % for topotekan.

En fase III, randomisert, parallellgruppe-, open label-, multisenter-studie med 646 pasienter sammenlignet sikkerhet og effekt av liposomal doksorubicin pluss bortezomib kombinasjonsterapi

med bortezomib monoterapi hos pasienter med multippelt myelom som tidligere hadde fått minst 1 behandling og som ikke hadde progresjon på antracyklinbasert behandling. Det var en signifikant bedring i det primære endepunktet av tid til progresjon (TTP), for pasienter behandlet med liposomal doksorubicin pluss bortezomib kombinasjonsterapi sammenlignet med pasienter behandlet med bortezomib monoterapi, indikert ved en risikoreduksjon (RR) på 35 % (95 % konfidensintervall: 21-47 %), $p < 0,0001$, basert på 407 TTP-tilfeller. Median TTP var 6,9 måneder for pasienter som fikk bortezomib monoterapi sammenlignet med 8,9 måneder for pasienter som fikk liposomal doksorubicin pluss bortezomib kombinasjonsbehandling. En protokoll-definert interimanalyse av effekt (basert på 249 TTP-tilfeller) førte til en tidlig avslutning av studien. Denne interimanalysen viste en risikoreduksjon for TTP på 45 % (95 % konfidensintervall: 29-57 %), $p < 0,0001$. Median TTP var 6,5 måneder for pasienter som fikk bortezomib monoterapi sammenlignet med 9,3 måneder for pasienter som fikk liposomal doksorubicin pluss bortezomib kombinasjonsterapi. Disse resultatene, dog ikke modne, utgjorde den protokolldefinerte endelige analysen. Endelig analyse av totaloverlevelse (OS) gjennomført etter en median oppfølging på 8,6 år viste ingen signifikant forskjell i OS mellom de to behandlingsgruppene. Median OS var 30,8 måneder (95 % konfidensintervall: 25,2-36,5 måneder) for pasienter som fikk bortezomib monoterapi og 33,0 måneder (95 % konfidensintervall: 28,9-37,1 måneder) for pasienter som fikk liposomal doksorubicin pluss bortezomib kombinasjonsterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Celdoxome pegylated liposomal er en langtidssirkulerende pegylert liposomal formulering av doksorubicinhydroklorid. Pegylerte liposomer inneholder overflatetransplanterte segmenter av den hydrofile polymeren metoksypropylenglykol (MPEG). Disse lineære MPEG-gruppene går ut fra liposomoverflaten og danner et beskyttende lag som reduserer interaksjoner mellom den lipide dobbeltmembranen og plasmakomponentene. Dette gjør at Celdoxome pegylated liposomal-liposomene kan sirkulere over lengre tid i blodstrømmen. Pegylerte liposomer er tilstrekkelig små (gjennomsnittlig diameter på cirka 100 nm) til å intakte passere gjennom (ekstravasere) defekte blodårer som går til tumorer. Bevis på penetrasjonen av pegylerte liposomer fra blodårer og deres penetrasjon og akkumulering i tumorer er sett hos mus med C-26 kolonkarcinomtumorer og hos transgene mus med KS-lignende lesjoner. De pegylerte liposomene har også en lipidmatriks med lav permeabilitet og et internt vannbasert buffersystem som sammen sørger for at doksorubicinhydroklorid er innkapslet under oppholdet i sirkulasjonen.

Farmakokinetikken i plasma for liposomal doksorubicinhydroklorid hos mennesker skiller seg signifikant fra det rapportert i litteraturen for standardpreparater med doksorubicinhydroklorid. Ved lavere doser (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) viser liposomal doksorubicinhydroklorid lineær farmakokinetikk. I doseintervallet 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 viser liposomal doksorubicinhydroklorid ikke-lineær farmakokinetikk. Standardpreparat med doksorubicinhydroklorid viser stor grad av distribusjon til vev (distribusjonsvolum: 700 - 1100 l/m^2) og en rask elimineringsclearance (24 - 73 l/h/m^2). Den farmakokinetiske profilen til liposomal doksorubicinhydroklorid viser derimot at den stort sett er begrenset til vaskulært væskevolum og at clearance av doksorubicin fra blod er avhengig av den liposomale bæreren. Doksorubicin frigjøres etter at liposomene ekstravaseres og kommer ut til det omliggende vevet.

Ved ekvivalente doser er plasmakonsentrasjonen og AUC-verdiene for liposomal doksorubicinhydroklorid, som representerer hovedsakelig liposominnkapslet doksorubicinhydroklorid (representerer 90 % til 95 % av det målte doksorubicinet), signifikant høyere enn de som oppnås med standard formuleringen av doksorubicinhydroklorid.

Celdoxome pegylated liposomal og andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid skal ikke brukes om hverandre.

Populasjonsfarmakokinetikk

Farmakokinetikken til liposomal doksorubicin ble vurdert hos 120 pasienter fra 10 ulike kliniske studier ved å bruke en populasjonsfarmakokinetisk tilnærming. Farmakokinetikken til liposomal

doksorubicin i doseintervallet 10 mg/m² til 60 mg/m² kunne best beskrives gjennom en ikke-lineær to-kompartiment modell med "zero order input" og Michaelis-Menten eliminasjon. Den gjennomsnittlige intrinsic clearance av liposomal doksorubicin var 0,030 l/h/m² (variasjonsbredde 0,008 til 0,152 l/h/m²), og det gjennomsnittlige sentrale distribusjonsvolumet var 1,93 l/h/m² (variasjonsbredde 0,96-3,85 l/m²) noe som nærmer seg plasmavolumet. Den tilsynelatende halveringstiden var 24 til 231 timer, med et gjennomsnitt på 73,9 timer.

Pasienter med brystkreft

Farmakokinetikken til liposomal doksorubicin, undersøkt hos 18 pasienter med brystkarsinom, lignet farmakokinetikken som ble undersøkt i en større populasjon på 120 pasienter med ulike typer kreft. Den gjennomsnittlige intrinsic clearance var 0,016 l/t/m² (variasjonsbredde 0,008-0,027 l/t/m²), og det gjennomsnittlige sentrale distribusjonsvolumet var 1,46 l/m² (variasjonsbredde 1,10-1,64 l/m²). Den gjennomsnittlige tilsynelatende halveringstiden var 71,5 timer (variasjonsbredde 45,2-98,5 timer).

Pasienter med ovarialkreft

Farmakokinetikken til liposomal doksorubicin, undersøkt hos 11 pasienter med ovariekarsinom, lignet farmakokinetikken som ble undersøkt i en større populasjon på 120 pasienter med ulike typer kreft. Den gjennomsnittlige intrinsic clearance var 0,021 l/h/m² (variasjonsbredde 0,009 til 0,041 l/h/m²) og det gjennomsnittlige sentrale distribusjonsvolumet var 1,95 l/m² (variasjonsbredde 1,67-2,40 l/m²). Den tilsynelatende halveringstiden var 75,0 timer (variasjonsbredde 36,1-125 timer).

Pasienter med aids-relatert KS

Farmakokinetikken til liposomal doksorubicin i plasma ble vurdert hos 23 pasienter med KS som fikk engangsdoser på 20 mg/m² administrert som en 30-minutters infusjon. De farmakokinetiske parametrene for liposomal doksorubicin (hovedsakelig pegylert liposomal doksorubicinhydroklorid og lave nivåer av ikke innkapslet doksorubicinhydroklorid) observert etter dosen på 20 mg/m² er gjengitt i tabell 6.

Tabell 6. Farmakokinetiske parametre hos liposomal doksorubicin-behandlede aids-KS pasienter

Parameter	Gjennomsnittsverdi ± Standardavvik 20 mg/m ² (n = 23)
Maksimal plasmakonsentrasjon* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (l/t/m ²)	0,041 ± 0,004
Distribusjonsvolum (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•t)	590,00 ± 58,7
λ ₁ halveringstid (timer)	5,2 ± 1,4
λ ₂ halveringstid (timer)	55,0 ± 4,8

* Målt på slutten av en 30-minutters infusjon

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier med gjentatt dosering er toksisitetsprofilen for liposomal doksorubicin svært lik den som sees hos mennesker som får langtidsinfusjon av standardpreparat med doksorubicinhydroklorid. Med liposomal doksorubicin resulterer innkapslingen av doksorubicinhydroklorid i pegylerte liposomer i at følgende forandringer skiller i styrke:

Kardiotoksisitet

Studier med kaniner viser at kardiotoksisiteten av liposomal doksorubicin er redusert sammenlignet med konvensjonell behandling med doksorubicinhydroklorid.

Dermal toksisitet

Det er observert alvorlige dermale inflammasjoner og sårdannelse etter gjentatt dosering av liposomal doksorubicin i klinisk relevante doser til rotter og hunder. I studien på hunder ble forekomst og alvorlighetsgraden av disse lesjonene redusert ved å senke dosen eller forlenge intervallet mellom dosene. Lignende dermale lesjoner beskrevet som palmar-plantar erytrodysestesi er også observert hos pasienter etter langtids intravenøs infusjon (se pkt. 4.8).

Anafylaktoide reaksjoner

I en gjentatt dosering-toksikologistudie av pegylerte liposomer (placebo) til hunder ble det observert en akutt respons karakterisert ved hypotensjon, bleke slimhinner, spyttutskillelse, kvalme og perioder med hyperaktivitet etterfulgt av hypoaktivitet samt letargi. En lignende, men mindre alvorlig respons, ble også sett ved administrering av liposomal doksorubicin og standardpreparat med doksorubicin på hunder.

Den hypotensive reaksjonen ble svakere ved profylaktisk behandling med antihistaminer. Reaksjonen var imidlertid ikke livstruende, og hundene ble raskt bedre etter seponering av behandling.

Lokal toksisitet

Subkutane toleranstudier indikerer at liposomal doksorubicin etter en mulig ekstravasasjon forårsaker svakere lokale irritasjoner eller skader på vev sammenlignet med standard doksorubicinhydroklorid.

Mutagenitet og karsinogenitet

Selv om ingen studier er blitt utført med liposomal doksorubicin, har doksorubicinhydroklorid, det farmakologiske virkestoffet i Celdoxome pegylated liposomal, mutagene og karsinogene effekter. Pegylerte placeboliposomer er verken mutagene eller gentoksiske.

Reproduksjonstoksisitet

Dyrestudier med mus viste at administrering av enkeltdoser med liposomal doksorubicin på 36 mg/kg resulterte i en mild til moderat ovarial og testikulær atrofi. Redusert testikkelvekt og hypospermi er observert i rotter etter gjentatt dosering av $\geq 0,25$ mg/kg/dag. En diffus degenerering av semniferøst tubuli og markert reduksjon i spermatogenesisen er observert i hunder etter gjentatt dosering av 1 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Nyretoksisitet

En studie har vist at liposomal doksorubicin, gitt som en enkelt intravenøs dose på mer enn det dobbelte av den kliniske dosen, gir nyretoksisitet hos aper. Nyretoksisitet er blitt observert ved enda lavere enkeltdoser av doksorubicinhydroklorid hos rotter og kaniner. En evaluering av sikkerhetsdata for liposomal doksorubicin samlet etter markedsføring viser ingen signifikant nyretoksisitet for liposomal doksorubicin. Rapportene for aper er derfor antagelig ikke relevante for pasienters risikovurdering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

N-(karbonyl-metoksy-polyetylen-glykol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glysero-3 fosfoetanolaminnatriumsalt (MPEG-DSPE)

Fosfatidylkolin, hydrogenert (soyabønne) (HSPC)

Kolest-5-en-3 β -ol

Ammoniumsulfat

Sukrose
Histidin
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

18 måneder.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar, og bør ikke være lengre enn i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C).
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass med brombutylgummipropp og aluminium og PP-vippeløkk som inneholder et volum på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Pakningsstørrelse

1 hetteglass
10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparater med synlig utfelling eller andre partikler skal ikke benyttes.

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Celdoxome pegylated liposomal-dispersjonen. Hansker skal brukes. Dersom Celdoxome pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, må det umiddelbart og grundig vaskes med såpe og vann. Celdoxome pegylated liposomal skal håndteres og destrueres på samme måte som andre legemidler mot kreft i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av cytostatika.

Dosen av Celdoxome pegylated liposomal som skal gis skal bestemmes (basert på anbefalt dose og på pasientens kroppsoverflate). Det beregnede volumet av Celdoxome pegylated liposomal skal trekkes opp i en steril sprøyte. Fordi Celdoxome pegylated liposomal ikke inneholder konserveringsmiddel eller bakteriostatisk middel, skal fortynningen utføres strengt aseptisk. Den beregnede dosen av

Celdoxome pegylated liposomal skal fortynnes med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning før administrering. For doser < 90 mg må Celdoxome pegylated liposomal fortynnes med 250 ml, og for doser på ≥ 90 mg må Celdoxome pegylated liposomal fortynnes med 500 ml. Infusjonen kan så gis i løpet av 60 eller 90 minutter som beskrevet i pkt. 4.2.

Bruk av andre fortynningsvæsker enn glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller nærvær av bakteriostatisk midler som benzylalkohol kan forårsake utfelling av Celdoxome pegylated liposomal.

Det anbefales at infusjonsslangen for Celdoxome pegylated liposomal koples via sideporten til intravenøs infusjon av glukose 50 mg/ml (5 %). Infusjonen kan gis i en perifer vene. Skal ikke brukes sammen med ”in-line”-filter.

Restinnhold i hetteglass skal kasseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15 september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2. i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPBOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
doksorubicinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon inneholder 2 mg pegylert liposomal
doksorubicinhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder N-(karbonyl-metoksy-polyetylen-glykol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glysero-3
fosfoetanolaminnatriumsalt, fosfatidylkolin, hydrogenert (soyabønne), kolest-5-en-3 β -ol,
ammoniumsulfat, sukrose, histidin, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

20 mg/10 ml
1 hetteglass
10 hetteglass

50 mg/25 ml
1 hetteglass
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter fortykning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke byttes ut med andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Cytostatikum

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASS (25 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt konsentrat

doksorubicinhydroklorid

i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg/25 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS (10 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt konsentrat

doksorubicinhydroklorid

i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon doksorubicinhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Celdoxome pegylated liposomal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Celdoxome pegylated liposomal
3. Hvordan du bruker Celdoxome pegylated liposomal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Celdoxome pegylated liposomal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Celdoxome pegylated liposomal er og hva det brukes mot

Celdoxome pegylated liposomal er et middel mot kreft.

Celdoxome pegylated liposomal brukes til å behandle brystkreft hos pasienter med økt risiko for hjerteproblemer. Celdoxome pegylated liposomal brukes også til å behandle kreft i eggstokkene. Det brukes til å drepe kreftceller, redusere størrelsen på svulsten, forsinke veksten av svulsten og forlenge overlevelse.

Celdoxome pegylated liposomal brukes også i kombinasjon med et annet legemiddel, bortezomib, for å behandle multippelt myelom, en type blodkreft hos pasienter som tidligere har fått minst 1 behandling.

Celdoxome pegylated liposomal brukes også til å gi en forbedring av Kaposis sarkom slik at kreften flates ut, lysner og til og med krymper. Andre symptomer på Kaposis sarkom, som hevelse rundt tumoren, kan også forbedres eller forsvinne.

Celdoxome pegylated liposomal inneholder et legemiddel som kan reagere med celler for selektivt å drepe kreftceller. Doksorubicinhydroklorid i Celdoxome pegylated liposomal er innkapslet i små kuleformede partikler som kalles pegylerte liposomer. Liposomene hjelper til med å levere legemidlet fra blodbanen til kreftvevet i større grad enn til normalt, friskt vev.

2. Hva du må vite før du bruker Celdoxome pegylated liposomal

Bruk ikke Celdoxome pegylated liposomal:

- dersom du er allergisk overfor doksorubicinhydroklorid, peanøtter eller soya, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du mottar Celdoxome pegylated liposomal:

- dersom du mottar noen form for behandling for hjerte- eller leversykdom
- dersom du har diabetes. Celdoxome pegylated liposomal inneholder sukker, noe som kan kreve en justering av din diabetesbehandling

- dersom du har Kaposis sarkom og har fått fjernet milten
- dersom du oppdager sår, misfarging eller ubehag i munnen.

Det har blitt observert tilfeller med interstitiell lungesykdom hos pasienter som fikk Caelyx pegylated liposomal, inkludert dødelige tilfeller. Symptomene på interstitiell lungesykdom er hoste og kortpustethet, noen ganger med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du opplever symptomer som kan være tegn på interstitiell lungesykdom.

Barn og ungdom

Celdoxome pegylated liposomal skal ikke brukes til barn og ungdom, da det ikke er kjent hvordan dette legemidlet vil påvirke dem.

Andre legemidler og Celdoxome pegylated liposomal

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler
- dersom du får eller har fått andre kreftbehandlinger. Spesielle hensyn må tas ved behandlinger som reduserer antallet hvite blodceller, ettersom dette kan gi ytterligere reduisering av antall hvite blodceller. Dersom du er usikker på hvilke behandlinger du har fått eller hvilke sykdommer du har hatt, diskuter dette med legen din.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ettersom virkestoffet doksorubicinhydroklorid i Celdoxome pegylated liposomal kan gi fosterskade, er det viktig at du informerer legen din dersom du tror at du er gravid. Unngå å bli gravid i løpet av den tiden du eller din partner blir behandlet med Celdoxome pegylated liposomal og i seks måneder etter at behandlingen med Celdoxome pegylated liposomal er avsluttet.

Ettersom doksorubicinhydroklorid kan være skadelig for spedbarn som ammes, skal ammingen avbrytes før oppstart av behandling med Celdoxome pegylated liposomal. Helseeksperter anbefaler at hiv-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine spedbarn. Dette for å unngå overføring av hiv.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil eller bruk ikke verktøy eller maskiner dersom du kjenner deg trett eller søvning av behandlingen med Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal inneholder soyaolje og natrium

Celdoxome pegylated liposomal inneholder soyaolje. Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya, må du ikke bruke dette legemidlet. Se «Bruk ikke Celdoxome pegylated liposomal».

Celdoxome pegylated liposomal inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal er en unik legemiddelform. Den og andre formuleringer av doksorubicinhydroklorid må ikke brukes om hverandre.

Hvor mye Celdoxome pegylated liposomal som gis

Dersom du behandles for brystkreft eller kreft i eggstokkene, vil Celdoxome pegylated liposomal bli gitt i en dose på 50 mg per kvadratmeter av din kroppsoverflate (basert på din høyde og vekt). Dosen gjentas hver 4. uke så lenge sykdommen ikke forverres og du tåler behandlingen.

Dersom du behandles for multippelt myelom, og du tidligere har fått minst 1 behandling, vil Celdoxome pegylated liposomal bli gitt i en dose på 30 mg per kvadratmeter av din kroppsoverflate

(basert på din høyde og vekt) som en 1-times intravenøs infusjon umiddelbart etter bortezomib på dag 4 i det 3 uker lange bortezomib-regimet. Dosen gjentas så lenge du responderer tilfredsstillende og tåler behandlingen.

Dersom du behandles for Kaposis sarkom vil Celdoxome pegylated liposomal bli gitt i en dose på 20 mg per kvadratmeter av din kroppsoverflate (basert på din høyde og vekt). Dosen gjentas hver 2. til 3. uke i 2-3 måneder, deretter så ofte som det trengs for å opprettholde en forbedring av din tilstand.

Hvordan Celdoxome pegylated liposomal gis

Celdoxome pegylated liposomal vil bli gitt til deg av legen gjennom et drypp (infusjon) i en vene. Avhengig av dosen og sykdommen kan dette ta fra 30 minutter til mer enn en time (dvs. 90 minutter).

Dersom du tar for mye av Celdoxome pegylated liposomal

Akutt overdosering forverrer bivirkninger som sår i munnen eller redusert antall hvite blodceller og blodplater i blodet. Behandling vil inkludere administrering av antibiotika, overføring av blodplater, bruk av faktorer som stimulerer produksjonen av hvite blodceller og symptomatisk behandling av sår i munnen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Under infusjonen

I løpet av Celdoxome pegylated liposomal-infusjonen kan følgende reaksjoner oppstå:

- alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg; svelge- eller pustevansker; kløende utslett (elveblest)
- betente eller forsnævrede luftveier i lungene som medfører hoste, piping i brystet og kortpustethet (astma)
- hetetokter, svetting, frysninger eller feber
- brystmerter eller -ubehag
- ryggmerter
- høyt eller lavt blodtrykk
- raske hjerteslag
- anfall (kramper)

Lekkasje av injeksjonsvæsken fra venene ut i vevet under huden kan forekomme. Dersom dryppet svir eller gir smerter når du får dosen med Celdoxome pegylated liposomal, skal du omgående fortelle dette til legen din.

Alvorlige bivirkninger

Legen din skal kontaktes omgående dersom noen av følgende alvorlige bivirkninger registreres:

- du får feber, føler deg trett eller får tegn på blåmerker eller blødninger (svært vanlige)
- rødhet, hevelse, avskalling eller ømhet i huden, hovedsakelig på hender eller føtter ("hånd-fot"-syndrom). Disse reaksjonene har vært svært vanlige, og er noen ganger alvorlige. Ved alvorlige tilfeller kan disse reaksjonene påvirke enkelte daglige aktiviteter, og det kan ta 4 uker eller mer før de er helt borte. Legen kan ønske å utsette start og/eller redusere dosen ved neste behandling (se "Hvordan forebygge og behandle hånd-fot-syndromet" under)
- sår i munnen, kraftig diaré eller oppkast eller kvalme (svært vanlige)
- infeksjoner (vanlige), inkludert lungeinfeksjoner (pneumoni) eller infeksjoner som kan påvirke synet
- kortpustethet (vanlige)

- sterke magesmerter (vanlige)
- uttalt svakhet (vanlige)
- alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg; svelge- eller puste vansker; kløende utslett (elveblest) (mindre vanlige)
- hjertestans (hjertet slutter å slå); hjertesvikt, hvor hjertet ikke pumper nok blod til resten av kroppen, noe som gjør deg kortpustet og kan gi hevelser i bena (mindre vanlige)
- blodpropp som forflytter seg til lungene, gir brystmerter og gjør deg kortpustet (mindre vanlige)
- hevelse, varme eller ømhet i bløtdelene av benet ditt, iblant med smerter som forverres når du står eller går (sjeldne)
- alvorlige eller livstruende utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom) eller på mesteparten av kroppen (toksisk epidermal nekrolyse) (sjeldne)

Andre bivirkninger

Mellom infusjonene kan følgende inntreffe:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- reduksjon av antall hvite blodceller, noe som kan øke risikoen for infeksjoner. I sjeldne tilfeller kan lavt antall hvite blodceller føre til alvorlige infeksjoner. Anemi (reduksjon av antallet røde blodceller) kan gi tretthet, og reduksjon av antall blodplater i blodet kan øke blødningsrisikoen. Ettersom det kan skje endringer i antallet blodceller, må du ta blodprøver regelmessig
- nedsatt appetitt
- forstoppelse
- hudutslett, inkludert rødhet i huden, allergisk hudutslett, røde eller utstående utslett på huden
- håravfall
- smerter, inkludert smerter i muskler og brystmuskulatur, ledd, armer eller ben
- sterk tretthetsfølelse

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- infeksjoner, inkludert alvorlig infeksjon i hele kroppen (sepsis), lungeinfeksjoner, herpes zoster-virusinfeksjoner (helvetesild), en type bakterieinfeksjon (mycobacterium avium-kompleksinfeksjon), urinveisinfeksjon, soppinfeksjoner (inkludert trøske og trøske i munnen), infeksjon i hårrøttene, infeksjon eller irritasjon i svelget, infeksjon i nese, bihuler eller svelg (forkjølelse)
- lavt antall av en type hvite blodceller (nøytrofiler), med feber
- stort vekttap og muskelsvinn, ikke nok væske i kroppen (dehydrering), lavt nivå av kalium, natrium eller kalsium i blodet
- forvirring, angst, depresjon, søvnvansker
- nerveskade som kan forårsake prikking, nummenhet, smerter eller tap av smertefornemmelse, nervesmerter, uvanlig følelse i huden (slik som prikking eller stikking), nedsatt følelse eller følsomhet, spesielt i huden
- smaksforstyrrelser, hodepine, følelse av å være veldig søvnløs med lite energi, svimmelhet
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- raske hjerteslag
- høyt eller lavt blodtrykk, hetetokter
- kortpustethet som kan oppstå ved fysisk aktivitet, neseblødning, hoste
- betennelse i slimhinnen i magen eller spiserøret, sår i munnen, fordøyelsesbesvær, svelgevansker, munnsmerter, munntørrehet
- hudproblemer, inkludert flassende eller tørr hud, rødhet i huden, blemmer eller sår i huden, kløe, mørke hudflekker
- kraftig svetting
- muskelkramper eller -verk
- smerter, inkludert i muskler, skjelett eller rygg
- smerter ved vannlating
- allergisk reaksjon på infusjon av legemidlet, influensaliknede sykdom, frysninger, betente slimhinner i kroppens hulrom og ganger, slik som nese, munn eller luftrør, svakhetsfølelse,

- sykdomsfølelse, hevelse på grunn av væskeansamling i kroppen, hovne hender, ankler eller føtter
- vekttap

Når Celdoxome pegylated liposomal brukes alene, er noen av disse bivirkningene mindre sannsynlige, og noen har aldri forekommet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- herpes simplex virusinfeksjoner (forkjølelssår eller herpes på kjønnsorganer), soppinfeksjon
- lavt antall av alle typer blodceller, økt antall blodplater (celler som får blodet til å levre seg)
- allergisk reaksjon
- høyt nivå av kalium i blodet, lavt nivå av magnesium i blodet
- nerveskade som rammer mer enn ett område av kroppen
- anfall (kramper), besvimelse
- ubehagelig eller smertefull fornemmelse, spesielt ved berøring, søvnighet
- tåkesyn, rennende øyne
- hjerteslagene kjennes raske eller ujevne (hjerterebank), hjertemuskelsykdom, hjerteskada
- vevsskada (nekrose) der injeksjonen gis, betennelse i blodårer (vener) som medfører hevelse og smerter, svimmelhet når man setter eller reiser seg opp
- ubehag i brystet
- tarmgass, betennelse i tannkjøttet (gingivitt)
- hudproblemer eller utslett, inkludert flassende eller avskallende hud, allergisk hudutslett, sår eller elveblest i huden, misfarget hud, endring i huden naturlige farge (pigment), små røde eller lilla flekker forårsaket av blødning under huden, negleproblemer, akne
- muskelsvakhet
- smerter i brystene
- irritasjon eller smerter der injeksjonen gis
- hovent ansikt, høy kroppstemperatur
- symptomer (som betennelse, rødhet eller smerter) kommer tilbake i en del av kroppen som tidligere har fått strålebehandling eller tidligere ble skadet av en kjemoterapiinjeksjon i en vene

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1 000 personer)

- infeksjon som oppstår hos personer med svakt immunsystem
- lavt antall blodceller som lages i benmargen
- betennelse i netthinnen, som kan forårsake endringer i synet eller blindhet
- unormal hjerterytme, unormal hjerteregistrering på EKG (elektrokardiogram) eventuelt med langsomme hjerteslag, hjerteproblem som påvirker hjerteslagene og -rytmen, blåfarge i hud og slimhinner, som skyldes lavt oksygenivå i blodet
- utvidelse av blodårer
- følelse av sammensnøring i svelget
- sår og hoven tunge, sår på leppene
- hudutslett med væskefylte blemmer
- skjedeinfeksjon, rødhet på pungen
- problemer med slimhinnene i kroppens hulrom og ganger, slik som nese, munn eller luftrør
- unormale leverblodprøvesvar, økt nivå av kreatinin i blodet

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- blodkreft som utvikles raskt og påvirker blodcellene (akutt myeloid leukemi), benmargssykdom som påvirker blodcellene (myelodysplastisk syndrom), kreft i munnen eller leppene
- hoste og kortpustethet, muligens ledsaget av feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet (interstitiell lungesykdom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

Måter å forebygge og behandle hånd-fot-syndromet på omfatter

- å holde hendene og/eller føttene i en balje med kaldt vann når dette er mulig (f.eks. når du ser på TV, leser eller hører på radio),
- å holde hender og føtter bare (ingen hansker, sokker osv.),
- å oppholde deg på kjølige steder,
- å ta kjølige bad når det er varmt vær,
- å unngå kraftige anstrengelser som kan gi fotproblemer (f.eks. jogging),
- å unngå å utsette huden for veldig varmt vann (f.eks. boblebad, badstu),
- å unngå tette og/eller høyhælte sko.

Pyridoksin (vitamin B6):

- vitamin B6 finnes tilgjengelig på apoteket uten resept,
- ta daglig 50-150 mg når de første symptomene på rødhet eller stikkende følelse oppstår.

5. Hvordan du oppbevarer Celdoxome pegylated liposomal

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP.

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Etter fortykning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist for 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes omgående. Dersom det ikke anvendes omgående, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar, og bør ikke være lengre enn i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Restinnhold i hetteglasset skal kasseres.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på utfelling eller andre forandringer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Celdoxome pegylated liposomal

- Virkestoff er doksorubicinhydroklorid. Hver ml Celdoxome pegylated liposomal inneholder 2 mg doksorubicinhydroklorid i en pegylert liposomal formulering.
- Andre innholdsstoffer er N-(karbonyl-metoksypolyetylen glykol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glysero-3 fosfoetanolaminnatriumsalt (MPEG-DSPE), fosfatidylkolin, hydrogenert (soyabønne) (HSPC), kolest-5-en-3 β -ol, ammoniumsulfat, sukrose, histidin, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroksid (til pH-justering). Se avsnitt 2 «Celdoxome pegylated liposomal inneholder soyaolje og natrium».

Hvordan Celdoxome pegylated liposomal ser ut og innholdet i pakningen

Konsentratet til infusjonsvæske, dispersjon er sterilt, gjennomsiktig og rødt med en pH på 6,5. Celdoxome pegylated liposomal finnes som hetteglass med 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Hver pakning inneholder 1 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell (se pkt. 3):

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Celdoxome pegylated liposomal. Hansker skal brukes. Dersom Celdoxome pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann. Celdoxome pegylated liposomal skal håndteres og destrueres på samme måte som andre legemidler mot kreft.

Bestem den dosen av Celdoxome pegylated liposomal som skal gis (basert på anbefalt dose og på pasientens kroppsoverflate). Trekk beregnet volum av Celdoxome pegylated liposomal opp i en steril sprøyte. Fordi Celdoxome pegylated liposomal ikke inneholder konserveringsmiddel eller bakteriostatisk middel, skal fortynningen utføres strengt aseptisk. Den beregnede dosen av Celdoxome pegylated liposomal skal fortynnes med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, før administrering. For doser < 90 mg skal Celdoxome pegylated liposomal fortynnes med 250 ml, og for doser på ≥ 90 mg skal Celdoxome pegylated liposomal fortynnes med 500 ml.

For å minimalisere risikoen for infusjonsreaksjoner administreres den initiale dosen med en hastighet på høyst 1 mg/minutt. Dersom ingen infusjonsreaksjoner sees, kan påfølgende infusjoner med Celdoxome pegylated liposomal administreres i løpet av en 60-minutters periode.

I studieprogrammet for brystkreft ble det tillatt endringer av infusjonen for de pasientene som opplevde en infusjonsreaksjon som følger: 5 % av den totale dosen ble infundert sakte i løpet av de første 15 minuttene. Dersom dette ble tolerert uten reaksjon, ble infusjonshastigheten doblet i de neste 15 minuttene. Hvis dette også ble tolerert, ble infusjonen fullført i løpet av den neste timen med en total infusjonstid på 90 minutter.

Dersom pasienten tidlig får symptomer eller tegn på infusjonsreaksjoner, skal infusjonen omgående avbrytes og egnet forhåndsbehandling skal gis (antihistamin og/eller korttidsvirkende kortikosteroid). Gjenoppta infusjonen med en lavere hastighet.

Bruk av andre fortynningsvæsker enn glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller nærvær av bakteriostatisk midler som benzylalkohol kan forårsake utfelling av Celdoxome pegylated liposomal.

Det anbefales at Celdoxome pegylated liposomal koples via sideporten til intravenøs infusjon av glukose 50 mg/ml (5 %). Infusjonen kan gis i en perifer vene. Skal ikke brukes sammen med "in-line"-filter.

VEDLEGG IV
VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for doksorubicin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Tatt i betraktning tilgjengelige data om interstitiell lungesykdom fra litteraturen og spontane rapporter inkludert i noen tilfeller et nært tidsmessig forhold, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom pegylert liposomalt doksorubicin og interstitiell lungesykdom i det minste er en rimelig mulighet. PRAC har konkludert med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder pegylert liposomalt doksorubicin, skal endres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for doksorubicin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder doksorubicin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).