

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal beredning.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrat till infusionsvätska, dispersion, en liposomal beredning, är doxorubicinhydroklorid inkapslat i liposomer med ytbundet metoxipolyetylenglykol (MPEG). Denna process kallas för pegylering och skyddar liposomer från att bli igenkända av det mononukleära fagocyteringssystemet (MPS), vilket ökar cirkulationstiden i blodet.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion innehåller 9,6 mg fullt hydrogenerat sojafosfatidylkolin (från sojaböna) (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, dispersion (sterilt koncentrat)

En halvgenomskinlig, röd suspension med pH 6,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Celdoxome pegylated liposomal är avsett för vuxna:

- som monoterapi till patienter med metastaserande bröstcancer hos vilka en ökad kardiologisk risk föreligger
- för behandling av framskriden ovarialcancer hos kvinnor som har sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi
- i kombination med bortezomib för behandling av progredierande multipelt myelom hos patienter som erhållit åtminstone en tidigare behandlingsregim och som redan genomgått eller inte är lämpliga för benmärgstransplantation
- för behandling av AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) hos patienter med låg CD4-nivå ($< 0,2 \times 10^9/l$ CD4-lymfocyter) och omfattande mukokutan eller visceral sjukdom.

Celdoxome pegylated liposomal kan användas som första linjens systemisk kemoterapi eller som andra linjens kemoterapi hos AIDS-KS-patienter med sjukdom som progredierat med, eller hos patienter med intolerans mot, tidigare systemisk kombinationskemoterapi omfattande minst två av följande medel: en vinca-alkaloid, bleomycin och standardpreparat med doxorubicin (eller annat antracyklin).

4.2 Dosering och administreringsätt

Celdoxome pegylated liposomal ska bara administreras under överinseende av en onkolog specialiserad på administrering av cytotoxiska medel.

Celdoxome pegylated liposomal uppvisar unika farmakokinetiska egenskaper och får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

Dosering

Bröstcancer/ovarialcancer

Celdoxome pegylated liposomal ska administreras intravenöst i en dos på 50 mg/m² en gång var 4:e vecka så länge sjukdomen inte progredierar och patienten fortsätter att tolerera behandlingen.

Multipelt myelom

Celdoxome pegylated liposomal ska administreras i en dos på 30 mg/m² som en timmes infusion dag 4 av bortezomibs 3-veckorsregim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. Bortezomibregimen ges som 1,3 mg/m² dag 1, 4, 8 och 11 var tredje vecka. Dosen ska upprepas så länge som patienterna svarar tillfredställande och tolererar behandlingen. Dag 4-doseringen för båda läkemedlen kan senareläggas upp till 48 timmar om det anses medicinskt nödvändigt. Bortezomibdoserna ska ges med minst 72 timmars mellanrum.

AIDS-relaterat KS

Celdoxome pegylated liposomal ska administreras intravenöst i en dos på 20 mg/m² varannan till var tredje vecka. Intervaller kortare än 10 dagar ska undvikas eftersom ackumulering av läkemedlet och ökad toxicitet inte kan uteslutas. Det rekommenderas att patienten behandlas i två till tre månader för att kunna uppnå terapeutiskt svar. Behandlingen ska fortsättas efter behov för att bibehålla det terapeutiska svaret.

För alla patienter

Om patienten upplever tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8) måste infusionen omedelbart avbrytas, lämplig premedicinering ges (antihistaminer och/eller korttidsverkande kortikosteroider) och infusionen återupptas med en lägre hastighet.

Riktlinjer för Celdoxome pegylated liposomal dosjustering

För att hantera biverkningar som palmoplantar erytrodysesti (PPE), stomatit eller hematologisk toxicitet kan dosen reduceras eller senareläggas. Riktlinjer för dosjustering av Celdoxome pegylated liposomal på grund av dessa biverkningar ges i tabellerna nedan. Graderingen av toxiciteten i dessa tabeller baseras på "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" (NCI-CTC).

Tabellerna för PPE (tabell 1) och stomatit (tabell 2) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av bröst- eller ovarialcancer (justering av den rekommenderade behandlingscykeln på 4 veckor). Om dessa biverkningar uppträder hos patienter med AIDS-relaterat KS kan den rekommenderade behandlingscykeln på 2 till 3 veckor justeras på ett liknande sätt.

Tabellen för hematologisk toxicitet (tabell 3) visar det schema för dosjustering som följdes i kliniska studier för behandling av patienter med enbart bröst- eller ovarialcancer. Dosjusteringar för patienter med AIDS-KS visas i tabell 4.

Tabell 1. Palmoplantar erytrodysesti

	Vecka efter föregående dos av Celdoxome pegylated liposomal		
Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Grad 1 (lätt erytem, svullnad eller deskvamation som inte påverkar dagliga aktiviteter)	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet av grad 3 eller 4, i vilket	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en hudtoxicitet av grad 3 eller 4, i vilket	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckorsintervall

	fall man väntar ytterligare en vecka	fall man väntar ytterligare en vecka	
Grad 2 (erytem, deskvamation eller svullnad som påverkar men inte hindrar normal fysisk aktivitet; små blåsor eller sår med en diameter mindre än 2 cm)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckorsintervall
Grad 3 (blåsor, sår eller svullnad som påverkar gång eller normala dagliga aktiviteter; kan inte ha normala kläder)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen
Grad 4 (diffus eller lokal process som orsakar infektiösa komplikationer eller som gör patienten sängbunden eller hospitaliserad)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen

Tabell 2. Stomatit

	Veckor efter föregående dos av Celdoxome pegylated liposomal		
Grad av toxicitet vid tidpunkt för utvärdering	Vecka 4	Vecka 5	Vecka 6
Grad 1 (smärtfria sår, erytem eller lätt ömhet)	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit av grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Upprepa dosering såvida inte patienten tidigare har haft en stomatit av grad 3 eller 4, i vilket fall man väntar ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckorsintervall eller sätt ut behandlingen enligt läkares bedömning
Grad 2 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan äta)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Reducera dosen med 25 % och återgå till 4-veckorsintervall eller sätt ut behandlingen enligt läkares bedömning
Grad 3 (smärtsamma erytem, ödem eller sår men kan inte äta)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen
Grad 4 (kräver parenteralt eller enteralt tillägg)	Vänta ytterligare en vecka	Vänta ytterligare en vecka	Sätt ut behandlingen

Tabell 3. Hematologisk toxicitet (absolut antal neutrofiler [ANC] eller trombocyter) – handhavande av patienter med bröst- eller ovarialcancer

GRAD	ANC	TROMBOCYTER	JUSTERING
Grad 1	1,5-1,9 celler $\times 10^9/l$	75-150 celler $\times 10^9/l$	Återuppta behandling utan dosreduktion
Grad 2	1-< 1,5 celler $\times 10^9/l$	50-< 75 celler $\times 10^9/l$	Vänta tills ANC är $\geq 1,5$ celler $\times 10^9/l$ och trombocyterna är ≥ 75 celler $\times 10^9/l$ och upprepa dosering utan dosreduktion
Grad 3	0,5-< 1 celler $\times 10^9/l$	25 - < 50 celler $\times 10^9/l$	Vänta till ANC är $\geq 1,5$ celler $\times 10^9/l$ och trombocyterna är ≥ 75 celler $\times 10^9/l$ och upprepa dosering utan dosreduktion.
Grad 4	< 0,5 celler $\times 10^9/l$	< 25 celler $\times 10^9/l$	Vänta till ANC är $\geq 1,5$ celler $\times 10^9/l$ och trombocyterna är ≥ 75 celler $\times 10^9/l$ och minska dosen med 25 % eller fortsätt med full dos med tillägg av tillväxtfaktorer.

För patienter med multipelt myelom behandlade med Celdoxome pegylated liposomal i kombination med bortezomib som upplever PPE eller stomatit, ska dosen Celdoxome pegylated liposomal anpassas enligt beskrivning i tabell 1 respektive 2 ovan. I tabell 4 nedan tillhandahålls schemat som följs för andra dosjusteringar i den kliniska studien på patienter med multipelt myelom som erhåller kombinationsbehandling med Celdoxome pegylated liposomal och bortezomib. För mer detaljerad information om dosering och dosjustering av bortezomib, se produktresumén för bortezomib.

Tabell 4. Dosjustering vid kombinationsbehandling med Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib – patienter med multipelt myelom

Patientstatus	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Feber ≥ 38 °C och ANC < 1 celler $\times 10^9/l$	Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 %.	Sänk nästa dos med 25 %.
Oavsett dag för administrering av läkemedel efter dag 1 i varje cykel: Antal trombocyter < 25 celler $\times 10^9/l$ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 0,5 celler $\times 10^9/l$	Ge inte läkemedel den här cykeln om före dag 4; om efter dag 4, sänk dosen med 25 % i följande cykler om bortezomibdosen sänks p.g.a. hematologisk toxicitet.*	Ge inte läkemedel; om 2 eller fler doser inte ges under en cykel, sänk dosen med 25 % i följande cykler.
Grad 3 eller 4 icke-hematologisk läkemedelsrelaterad toxicitet	Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % i alla följande cykler.	Ge inte läkemedel förrän återhämtning till grad < 2 och sänk dosen med 25 % i alla följande cykler.
Neuropatisk smärta eller perifer neuropati	Ingen dosjustering.	Se produktresumén för bortezomib.

*för mer information om dosering och dosjustering för bortezomib se produktresumén för bortezomib

För AIDS-KS-patienter behandlade med Celdoxome pegylated liposomal kan hematologisk toxicitet kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts eller senareläggs. Behandlingen med liposomalt doxorubicin ska tillfälligt avbrytas hos patienter där granulocytvärdet är < 1 celler $\times 10^9/l$ och/eller trombocytvärdet är < 50 celler $\times 10^9/l$. G-CSF (eller GM-CSF) kan ges som samtidig stödbehandling när granulocytvärdet är < 1 celler $\times 10^9/l$ i efterföljande cykler.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för liposomalt doxorubicin fastställt hos ett litet antal patienter med förhöjda nivåer av totalbilirubin skiljer sig inte från patienter med normalt totalbilirubin. Till dess att ytterligare erfarenhet föreligger ska emellertid dosen av Celdoxome pegylated liposomal reduceras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på erfarenheter från de kliniska prövningsprogrammen för bröst- och ovarialcancer bör dosreduceringen ske enligt följande: Om bilirubinet är mellan 1,2-3,0 mg/dl ska den första dosen reduceras med 25 %. Om bilirubinet är > 3,0 mg/dl ska den första dosen reduceras med 50 %. Om patienten tolererar den första dosen utan någon ökning av bilirubin eller leverenzym i serum kan dosen för cykel 2 ökas till nästa dosnivå, dvs. om den första dosen reduceras med 25 % kan dosen ökas till full dos vid cykel 2 eller om den första dosen reduceras med 50 % kan dosen ökas till 75 % av full dos vid cykel 2. Dosen kan ökas till full dos vid nästa cykel om den tolereras. Celdoxome pegylated liposomal kan ges till patienter med levermetastaser med samtidig förhöjning av bilirubin och leverenzym upp till 4 × av den övre normalgränsen. Innan Celdoxome pegylated liposomal ges måste leverfunktionen fastställas med hjälp av sedvanliga kliniska laborietester såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase och bilirubin.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom doxorubicin metaboliseras i levern och utsöndras i gallan, bör dosjustering inte vara nödvändig. Populationsfarmakokinetikdata (med testat kreatininclearance inom intervallet 30-156 ml/min) visar att clearance av liposomalt doxorubicin inte påverkas av njurfunktionen. Inga farmakokinetikdata finns tillgängliga för patienter med ett kreatininclearance på mindre än 30 ml/min.

Splenektomerade patienter med AIDS-relaterat KS

Eftersom erfarenhet saknas avseende Celdoxome pegylated liposomal hos splenektomerade patienter rekommenderas ej behandling med Celdoxome pegylated liposomal.

Pediatrisk population

Erfarenhet från barn är begränsad. Celdoxome pegylated liposomal rekommenderas inte till patienter under 18 år.

Äldre

Populationsbaserad analys visar att ålder i det område som testats (21-75 år) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för Celdoxome pegylated liposomal.

Administreringssätt

Celdoxome pegylated liposomal måste ges som en intravenös infusion. För ytterligare instruktioner avseende beredning och särskilda försiktighetsmått vid hantering se avsnitt 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal får inte ges som en bolusinjektion eller som utspädd dispersion. Det rekommenderas att infusionssetet för Celdoxome pegylated liposomal ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %) för att uppnå ytterligare utspädning och minimera risken för trombos och extravasering. Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med ”in-line”-filter. Celdoxome pegylated liposomal får inte ges intramuskulärt eller subkutant (se avsnitt 6.6).

För doser < 90 mg måste Celdoxome pegylated liposomal spädas ut i 250 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

För doser ≥ 90 mg måste Celdoxome pegylated liposomal spädas ut i 500 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Bröstcancer/ovarialcancer/multipelt myelom

För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen ges i en hastighet på högst 1 mg/minut. Om inga infusionsreaktioner observeras kan följande infusioner av Celdoxome pegylated liposomal ges under en 60-minutersperiod.

Hos de patienter som får en infusionsreaktion ska infusionssättet modifieras enligt följande: 5 % av den totala dosen ska infunderas långsamt under de första 15 minuterna. Om detta tolereras utan reaktion kan infusionshastigheten ökas till det dubbla under de följande 15 minuterna. Om detta tolereras kan infusionen slutföras under nästföljande timme för en total infusionstid på 90 minuter.

AIDS-relaterat KS

Dosen Celdoxome pegylated liposomal måste spädas ut i 250 ml glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning och administreras via en intravenös infusion under 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter eller soja, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal ska ej användas för behandling av AIDS-KS som kan behandlas effektivt med lokalbehandling eller systemiskt alfa-interferon.

4.4 Varningar och försiktighet

Med tanke på skillnader i farmakokinetiska egenskaper och dosering får Celdoxome pegylated liposomal inte bytas ut mot andra formuleringar med doxorubicinhydroklorid.

Kardiotoxicitet

Det rekommenderas att alla patienter som erhåller behandling med liposomalt doxorubicin rutinmässigt genomgår frekventa EKG-undersökningar. Övergående EKG-förändringar som T-vågsavflackning, ST-sänkning och benigna arytmier anses inte utgöra tvingande skäl för att avbryta behandlingen med liposomalt doxorubicin. En reducerad QRS-våg betraktas däremot mer som ett tecken på kardiotoxicitet. Om en sådan förändring uppträder, ska användning av det mest specifika testet på antracyclinframkallad myokardskada övervägas, dvs. endomyokardbiopsi.

Mer specifika metoder för utvärdering och monitorering av hjärtfunktionen, jämfört med EKG, är en mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion genom ekokardiografi eller hellre med isotopscintigrafi (MUGA). Dessa metoder ska användas rutinmässigt innan behandling med liposomalt doxorubicin initieras och bör upprepas periodiskt under behandlingen. Utvärderingen av vänstra kammarfunktionen anses nödvändig före varje ytterligare administrering av liposomalt doxorubicin som överstiger en kumulativ livstidsdos av antracyclin på 450 mg/m².

De utvärderingstester och metoder som nämnts ovan avseende monitorering av hjärtfunktionen under antracyclinbehandling ska användas i följande ordning: EKG-monitorering, mätning av vänstra kammarens ejektionsfraktion, endomyokardbiopsi. Om testresultaten tyder på eventuell hjärtskada på grund av behandling med liposomalt doxorubicin, ska nyttan av fortsatt behandling noga vägas mot risken för myokardskada.

Hos patienter med behandlingskrävande kardiologisk sjukdom, ska liposomalt doxorubicin administreras endast om nyttan överväger riskerna för patienten.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med nedsatt hjärtfunktion som erhåller liposomalt doxorubicin.

Närhelst kardiomyopati misstänks, dvs. vänstra kammarens ejektionsfraktion har minskat väsentligt

jämfört med värdet före behandling och/eller vänstra kammarens ejektionsfraktion är lägre än ett prognostiskt relevant värde (t.ex. < 45 %), kan endomyokardbiopsi övervägas och nyttan av fortsatt behandling måste noga vägas mot risken att utveckla en irreversibel hjärtskada.

Hjärtsvikt på grund av kardiomyopati kan uppträda plötsligt, utan föregående EKG-förändring, men kan också uppträda flera veckor efter avslutad behandling.

Försiktighet ska iakttagas hos patienter som har erhållit andra antracykliner. Den totala dosen av doxorubicinhydroklorid ska också ta i beräkning eventuell tidigare (eller pågående) behandling med kardiotoxiska medel som andra antracykliner/antrakinoner eller t.ex. 5-fluorouracil. Kardiotoxicitet kan också uppträda vid kumulativa doser av antracyklin lägre än 450 mg/m² hos patienter som tidigare erhållit mediastenal strålning eller hos de som får samtidig behandling med cyklofosfamid.

Den kardiella säkerhetsprofilen för den rekommenderade doseringen för både bröst- och ovarialcancer (50 mg/m²) liknar den för 20 mg/m² hos patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8).

Myelosuppression

Många patienter som behandlas med liposomalt doxorubicin har myelosuppression i utgångsläget till följd av faktorer som deras befintliga hiv-sjukdom, samtidig eller tidigare medicinering med många andra läkemedel eller tumörer som involverar benmärgen. I den pivotala studien på patienter med ovarialcancer behandlade med en dos på 50 mg/m² var myelosuppressionen generellt lätt till måttlig, reversibel och förknippades inte med episoder av neutropen infektion eller sepsis. I en kontrollerad klinisk studie där liposomalt doxorubicin jämfördes med topotekan var incidensen av behandlingsrelaterad sepsis väsentligt lägre för patienter med ovarialcancer som behandlats med liposomalt doxorubicin jämfört med patienter behandlade med topotekan. En liknande låg incidens av myelosuppression sågs hos patienter med metastaserande bröstcancer som fick liposomalt doxorubicin som förstahandspreparat i en klinisk studie. I motsats till erfarenheten hos patienter med bröst- eller ovarialcancer tycks myelosuppressionen vara den dosbegränsande biverkningen för patienter med AIDS-KS (se avsnitt 4.8). På grund av risken för benmärgssuppression ska blodstatus följas frekvent under behandlingen med liposomalt doxorubicin och åtminstone före varje dos av liposomalt doxorubicin.

Långvarig svår myelosuppression kan leda till superinfektion eller blödning.

I kontrollerade kliniska prövningar på patienter med AIDS-KS mot en bleomycin/vinkristin-kombination var opportunistiska infektioner mycket vanligare vid behandling med liposomalt doxorubicin. Patienter och läkare ska vara medvetna om denna högre incidens och vidta nödvändiga åtgärder.

Sekundära hematologiska maligniteter

Såsom med andra DNA-skadande antineoplastiska medel har sekundära akuta myeloiska leukemier och myelodysplasier rapporterats hos patienter som fått kombinationsbehandling med doxorubicin. Alla patienter som behandlas med doxorubicin bör därför stå under hematologisk övervakning.

Sekundära orala neoplasier

Mycket sällsynta fall av sekundär oral cancer har rapporterats hos patienter med långvarig (mer än ett år) exponering för liposomalt doxorubicin, eller hos de som fått en kumulativ dos liposomalt doxorubicin större än 720 mg/m². Fall av sekundär oral cancer diagnostiserades både vid behandling med liposomalt doxorubicin och upp till 6 år efter den sista dosen. Patienter bör regelbundet undersökas för förekomst av sårbildning i munnen eller något obehag i munnen som kan tyda på sekundär oral cancer.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga och ibland livshotande infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av symtom liknande allergiska eller anafylaktiska reaktioner, inklusive astma, vallningar, urtikariella utslag, bröstsmärta, feber, hypertension, takykardi, pruritus, svettningar, andfäddhet, ansiktsödem, frossa, ryggvärk, trång känsla i bröstet eller i halsen och/eller hypotension kan uppkomma inom några minuter efter påbörjad infusion med Celdoxome pegylated liposomal. I mycket sällsynta fall har också kramper observerats i samband med infusionsreaktioner. Att temporärt avbryta infusionen upphäver vanligtvis dessa symtom utan ytterligare behandling. Emellertid ska läkemedel för behandling av dessa symtom (t.ex. antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin och antiepileptika) såväl som akututrustning finnas tillgängliga för omedelbar användning. Hos de flesta patienter kan behandlingen fortsätta efter att alla symtom har upphört, utan recidiv. Infusionsreaktioner återkommer sällan efter första behandlingscykeln. För att minimera risken för infusionsreaktioner ska den initiala dosen inte administreras i en hastighet högre än 1 mg/minut (se avsnitt 4.2).

Palmoplantar erythrodysestesi syndrom (PPE)

PPE karakteriseras av smärtsamma, rödfläckiga hudutslag. Hos patienter som får denna reaktion ses den i allmänhet efter två eller tre behandlingscykler. Förbättring sker vanligtvis efter 1-2 veckor och i vissa fall kan det ta upp till 4 veckor eller längre för fullständig läkning. Pyridoxin givet i en dos på 50-150 mg per dag och kortikosteroider har använts som profylax och behandling av PPE, dock har dessa behandlingar inte utvärderats i fas III-studier. Andra metoder för att förhindra och behandla PPE inkluderar att hålla händer och fötter kalla genom att ha dem i kallt vatten (blötläggning, bad eller simning), undvika överdriven hetta/varmt vatten och hålla dem bara (inga sockor, handskar eller skor som sitter tätt). PPE verkar primärt vara relaterat till doseringsschemat och kan reduceras genom att förlänga dosintervallet med 1-2 veckor (se avsnitt 4.2). Denna reaktion kan dock vara svår och försvagande hos vissa patienter och kan kräva att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom (ILS)

Interstitiell lungsjukdom (ILS), som kan ha en akut debut, har observerats hos patienter som får pegylerat liposomalt doxorubicin, inklusive fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Om patienter får förvärrade luftvägssymtom såsom dyspné, torrhosta och feber ska uppehåll göras med Celdoxome pegylated liposomal och patienten ska undersökas omgående. Om ILS bekräftas ska Celdoxome pegylated liposomal sättas ut och patienten få lämplig behandling.

Extravasering

Även om lokala nekrosor i samband med extravasering har rapporterats mycket sällsynt betraktas Celdoxome pegylated liposomal som ett irriterande medel. Djurstudier tyder på att administrering av doxorubicinhydroklorid som en liposomal beredning minskar risken för extravaseringsskador. Om något tecken på extravasering uppkommer (t.ex. sveda, erytem), måste infusionen omedelbart avbrytas för att åter inledas i en annan ven. Att lägga is över extravaseringsstället under cirka 30 minuter kan bidra till att lindra den lokala reaktionen. Celdoxome pegylated liposomal får ej ges intramuskulärt eller subkutant.

Patienter med diabetes

Notera att varje injektionsflaska Celdoxome pegylated liposomal innehåller sackaros och administreras i glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

För vanliga biverkningar som krävde dosanpassning eller utsättning, se avsnitt 4.8.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga regelrätta läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med liposomalt doxorubicin, även om fas II-kombinationsstudier med konventionella kemoterapipreparat har utförts på patienter med gynekologiska maligniteter. Försiktighet måste iaktas vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att interagera med standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Celdoxome pegylated liposomal kan, i likhet med andra doxorubicinpreparat, förstärka toxiciteten av andra cancerbehandlingar. I kliniska studier med patienter med solida tumörer (inklusive bröst- och ovarialcancer) som samtidigt behandlats med cyklofosfamid eller taxaner, sågs inga nya additiva toxiciteter. Hos patienter med AIDS har försämring av cyklofosfamid-inducerad blödning vid cystit och ökning av hepatotoxiciteten med 6-merkaptopurin rapporterats med doxorubicinhydroklorid-standardpreparat. Försiktighet ska iaktas när andra cytotoxiska medel, särskilt myelotoxiska medel, administreras samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas att inte bli gravida under tiden de eller deras manliga partner behandlas med Celdoxome pegylated liposomal och sex månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Doxorubicinhydroklorid misstänks orsaka allvarliga fosterskador om det ges under graviditet. Celdoxome pegylated liposomal ska därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om doxorubicinhydroklorid utsöndras i bröstmjölk. Då många läkemedel, inklusive antracykliner, utsöndras i modersmjölk och med tanke på risken för allvarliga biverkningar hos ammade barn måste mödrar därför upphöra med amningen innan behandlingen med doxorubicinhydroklorid börjar. Experter rekommenderar att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av hiv.

Fertilitet

Effekten av doxorubicinhydroklorid på fertiliteten hos människa har inte utvärderats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doxorubicinhydroklorid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Emellertid har yrsel och sömnhet i vissa fall (< 5 %) förknippats med doxorubicinhydroklorid-administrering i hittills utförda kliniska prövningar. Patienter som besväras av dessa biverkningar bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) var neutropeni, illamående, leukopeni, anemi och trötthet.

Allvarliga biverkningar (biverkningar av grad 3/4 som förekom hos $\geq 2\%$ av patienterna) var neutropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anemi, trombocytopeni, stomatit, trötthet, diarré, kräkningar, illamående, pyrexia, dyspné och pneumoni. Mer sällan rapporterade allvarliga biverkningar inkluderade *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, buksmärta, cytomegalovirusinfektion inklusive cytomegalovirus korioretinit, asteni, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, lungemboli, tromboflebit, ventrombos, anafylaktisk

reaktion, anafylaktoid reaktion, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom.

Tabell över biverkningar

Tabell 5 sammanfattar de biverkningar som förekom hos 4 231 patienter som fick Celdoxome pegylated liposomal som behandling mot bröstcancer, ovarialcancer, multipelt myelom och AIDS-relaterat KS. Även biverkningar rapporterade efter marknadsföring är inkluderade, indikerade med ”b”. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad, där det är relevant.

Tabell 5. Biverkningar hos patienter behandlade med Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Sepsis
		Pneumoni
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni
		Cytomegalovirusinfektion, inklusive cytomegalovirus korioretinit
		Mycobacterium avium-komplex infektion
		Kandidos
		Herpes zoster
		Urinvägsinfektion
		Infektion
		Övre luftvägsinfektion
		Oral candidainfektion
		Folikulit
	Faryngit	
	Nasofaryngit	
	Mindre vanliga	Herpes simplex
Svampinfektion		
Sällsynta	Opportunistisk infektion (inklusive <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	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Akut myeloid leukemi ^b
		Myelodysplastiskt syndrom ^b
		Orala neoplasier ^b
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni
		Neutropeni
		Lymfopeni
		Anemi (inklusive hypokrom anemi)
	Vanliga	Trombocytopeni
		Febril neutropeni
	Mindre vanliga	Pancytopeni
		Trombocytos
	Sällsynta	Benmargssvikt
	Immunsystemet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Anafylaktoid reaktion
	Mycket vanliga	Minskad aptit
		Vanliga

		Hypokalemi
		Hyponatremi
		Hypokalcemi
	Mindre vanliga	Hyperkalemi
		Hypomagnesemi
Psykiska störningar	Vanliga	Förvirring
		Ångest
		Depression
		Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati
		Perifer sensorisk neuropati
		Neuralgi
		Parestesier
		Hypoestesi
		Smakrubbning
		Huvudvärk
		Letargi
		Yrsel
	Mindre vanliga	Polyneuropati
		Kramper
		Synkope
		Dysestesi
		Somnolens
Ögon	Vanliga	Konjunktivit
	Mindre vanliga	Dimsyn
		Ökad lakrimation
	Sällsynta	Retinit
Hjärtat ^a	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Palpitationer
		Hjärtstillestånd
		Hjärtsvikt
		Kongestiv hjärtsvikt
		Kardiomyopati
		Kardiotoxicitet
	Sällsynta	Ventrikulär arytm
		Högersidigt grenblock
		Sjukdom i retledningssystemet
		Atrioventrikulär block
		Cyanos
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
		Hypotoni
		Vallningar
	Mindre vanliga	Lungemboli
		Nekros vid infusionsstället (inklusive nekros i mjukdelar och hud)
		Flebit
		Ortostatisk hypotoni
	Sällsynta	Tromboflebit
		Ventrombos
		Vasodilatation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
		Ansträngningsutlöst dyspné
		Epistaxis
		Hosta
	Mindre vanliga	Astma

		Obehag i bröstet
	Sällsynta	Trånghetskänsla i strupen
	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Stomatit
		Illamående
		Kräkningar
		Diarré
		Förstoppning
	Vanliga	Gastrit
		Aftös stomatit
		Munsår
		Dyspepsi
		Dysfagi
		Esofagit
		Buksmärt
		Övre buksmärt
Oral smärta		
Muntorrhet		
Mindre vanliga	Flatulens	
	Gingivit	
Sällsynta	Glossit	
	Sårbildning på läpparna	
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Palmplantar erytrodysestesi syndrom ^a
		Utslag (inklusive erytematösa, makulopapulösa, och papulösa)
		Alopeci
	Vanliga	Fjällande hud
		Blåsor
		Torr hud
		Erytem
		Pruritus
		Hyperhidros
		Hyperpigmentering av huden
	Mindre vanliga	Dermatit
		Exfoliativ dermatit
		Akne
		Sår på huden
		Allergisk dermatit
		Urtikaria
		Hudmissfärgning
		Petekier
		Onormal pigmentering
	Nagelproblem	
Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys	
	Erythema multiforme	
	Bullös dermatit	
	Likenoid keratos	
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom ^b	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta (inklusive muskuloskeletal bröstsmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteterna)
	Vanliga	Muskelkramp
		Myalgi
		Artralgi
	Skelettsmärta	

	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Smärta i bröstet
	Sällsynta	Vaginit
		Skrotalt erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia
		Trötthet
	Vanliga	Infusionsrelaterade reaktioner
		Smärta
		Bröstsmärta
		Influensaliknande sjukdom
		Frossa
		Mukosit
		Asteni
		Sjukdomskänsla
		Ödem
		Perifert ödem
	Mindre vanliga	Extravasering vid administreringsstället
		Reaktion vid injektionsstället
		Ödem i ansiktet
		Hypertermi
Sällsynta	Sjukdom i slehinnorna	
Undersökningar	Vanliga	Viktnedgång
	Mindre vanliga	Sänkt ejektionsfraktion
	Sällsynta	Avvikande resultat på leverfunktionstest (inklusive förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt alaninaminotransferas [ALAT] och förhöjt aspartataminotransferas [ASAT])
		Förhöjt kreatinin i blodet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Uppblossande av strålinducerad reaktion ^a

^aSe ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

^bBiverkningar rapporterade efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Palmoplantar erythrodysestesi

Den vanligaste biverkningen som rapporterats i kliniska studier på bröst-/ovarialcancer var palmoplantar erythrodysestesi (PPE). Den totala rapporterade incidensen av PPE var 41,3 % och 51,1 % i de kliniska studierna på ovarialcancer respektive bröstcancer. Dessa biverkningar var mestadels milda med svåra (grad 3) fall rapporterade hos 16,3 % och 19,6 % av patienterna. Den rapporterade incidensen av livshotande (grad 4) fall var < 1 %. PPE resulterade sällan i permanent avbrytande av behandlingen (1,9 % och 10,8 %). PPE rapporterades hos 16 % av patienterna med multipelt myelom som behandlades med Celdoxome pegylated liposomal plus bortezomib som kombinationsbehandling. PPE av grad 3 rapporterades hos 5 % av patienterna. Ingen PPE av grad 4 rapporterades. Andelen som fick PPE var märkbart lägre i AIDS-KS-populationen (1,3 % av alla grader, 0,4 % av grad 3, inga av grad 4). Se avsnitt 4.4.

Opportunistiska infektioner

Respiratoriska biverkningar var vanligt förekommande i kliniska prövningar med liposomalt

doxorubicin och kan tänkas vara relaterade till opportunistiska infektioner (OI) i patientgruppen med AIDS. Opportunistiska infektioner kan iaktas hos KS-patienter efter administrering av liposomalt doxorubicin och ses frekvent hos patienter med hiv-inducerad immunbrist. De vanligaste iakttagna OI i kliniska prövningar var kandidos, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni och mycobacterium avium-komplex.

Kardiotoxicitet

En ökad incidens av hjärtsvikt förekommer vid behandling med doxorubicin vid kumulativa livstidsdoser på > 450 mg/m² eller vid lägre doser för patienter med kardiella riskfaktorer. Endomyokardiopsier på nio av tio patienter med AIDS-KS, vilka erhållit kumulativa doser liposomalt doxorubicin överstigande 460 mg/m², gav inga tecken på antracyklininducerad kardiomyopati. Rekommenderad dos av Celdoxome pegylated liposomal för AIDS-KS-patienter är 20 mg/m² varannan till var tredje vecka. Den kumulativa dos vid vilken kardiotoxicitet kan bli ett bekymmer för dessa AIDS-KS-patienter (> 400 mg/m²) skulle kräva över 20 behandlingscykler med Celdoxome pegylated liposomal över en tidsrymd av 40 till 60 veckor.

Dessutom utfördes endomyokardiella biopsier på 8 patienter med solida tumörer med kumulativa antracyklindoser på 509-1 680 mg/m². Spridningen i ”Billingham cardiotoxicity score” var från grad 0-1,5. Denna spridning överensstämmer med ingen eller mild kardiotoxicitet.

I den pivotala fas III-prövningen med doxorubicin som jämförelsemedel, uppfyllde 58/509 (11,4 %) randomiserade patienter (10 behandlade med liposomalt doxorubicin med en dos på 50 mg/m² var 4:e vecka jämfört med 48 behandlade med doxorubicin med en dos på 60 mg/m² var 3:e vecka) de protokolldefinierade kriterierna för kardiotoxicitet under behandlingen och/eller uppföljningen. Kardiotoxicitet definierades som en minskning av 20 punkter eller mer från utgångsvärdet om LVEF i viloläge förblev inom normalområdet eller en minskning av 10 punkter eller mer vid onormal LVEF (mindre än nedre normalgränsen). Ingen av de 10 patienterna behandlade med liposomalt doxorubicin som hade en kardiotoxicitet enligt LVEF kriterierna utvecklade tecken och symtom på hjärtsvikt. Däremot utvecklade 10 av 48 doxorubicinpatienter som hade kardiotoxicitet enligt LVEF kriterierna också tecken och symtom på hjärtsvikt.

Hos patienter med solida tumörer, inklusive en subpopulation av patienter med bröst- och ovarialcancer, behandlade med en dos på 50 mg/m²/cykel med kumulativa livstidsdoser av antracyklin på upp till 1 532 mg/m², var incidensen av kliniskt betydelsefulla hjärtdysfunktioner låg. Av de 418 patienterna behandlade med liposomalt doxorubicin 50 mg/m²/cykel vilka hade ett utgångsvärde på vänstra kammarens ejektionsfraktion (LVEF) och minst ett uppföljningsvärde utvärderade genom ”MUGA-scan” hade 88 patienter en kumulativ antracyklindos på > 400 mg/m², en exponeringsnivå som förknippas med en ökad risk för kardiiovaskulär toxicitet med konventionellt doxorubicin. Bara 13 av dessa 88 patienter (15 %) hade minst en klinisk betydelsefull förändring av sitt LVEF, definierat som ett LVEF-värde mindre än 45 % eller en minskning med minst 20 punkter från utgångsvärdet. Dessutom avbröt endast en patient (kumulativ antracyklindos på 944 mg/m²) behandlingen på grund av kliniska symtom på hjärtsvikt.

Uppblossande av strålinducerad reaktion

Uppblossande av tidigare strålinducerad hudreaktion har rapporterats som mindre vanliga fall med liposomalt doxorubicin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.*](#)

4.9 Överdoser

Akut överdosering med doxorubicinhydroklorid förvärrar den toxiska effekten av mukositis, leukopeni och trombocytopeni. Behandling av akut överdosering hos patienter med svår myelosuppression består av sjukhusvistelse, antibiotika, trombocyt- och granulocyttransfusioner och symptomatisk behandling av mukositis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska antibiotika och närbesläktade antibiotika, antracykliner och närbesläktade substanser, ATC-kod: L01DB01.

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Celdoxome pegylated liposomal är doxorubicinhydroklorid, ett cytotoxiskt antracyklinantibiotikum, som erhålls ur *Streptomyces peuceticus* var. *caesius*. Den exakta mekanismen av effekten mot cancer hos doxorubicin är inte känd. Det anses allmänt att inhibition av DNA-, RNA- och proteinsyntes ansvarar för större delen av den cytotoxiska effekten. Denna är troligen resultatet av interkalering av antracyklinet mellan angränsande baspar i DNA:ts dubbelspiral, vilket förhindrar deras frigörelse för replikation.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad jämförande fas III-studie med liposomalt doxorubicin mot doxorubicin hos patienter med metastaserande bröstcancer fullföljdes av 509 patienter. Den protokollspecifierade målsättningen att visa att liposomalt doxorubicin inte var sämre än doxorubicin uppnåddes, hazard ratio (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) var 1,00 (95 % CI för HR = 0,82-1,22). Behandlingens HR för PFS, när denna justerats avseende prognostiska variabler, överensstämde med PFS för ITT-populationen.

Den primära analysen av kardiotoxicitet visade att risken för att utveckla hjärtbiverkningar som beror på en kumulativ antracyklindos var signifikant lägre för liposomalt doxorubicin än med doxorubicin (HR = 3,16, $p < 0,001$). Vid kumulativa doser större än 450 mg/m² rapporterades inga hjärtbiverkningar med liposomalt doxorubicin.

En jämförande fas III-studie med liposomalt doxorubicin mot topotekan hos patienter med epitelial ovarialcancer som sviktat på första linjens platinumbaserad kemoterapi fullföljdes hos 474 patienter. Behandling med liposomalt doxorubicin gav en fördel i total överlevnad jämfört med topotekan vilket framgår av ett hazardkvot (HR) på 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var 56,3 %, 34,7 % respektive 20,2 % för liposomalt doxorubicin jämfört med 54,0 %, 23,6 % och 13,2 % för topotekan.

För subgruppen av patienter med platinumkänslig sjukdom var skillnaden större: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var 74,1 %, 51,2 % respektive 28,4 % för liposomalt doxorubicin jämfört med 66,2 %, 31,0 % och 17,5 % för topotekan.

Behandlingarna var jämförbara i subgruppen av patienter med platinumresistent sjukdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Överlevnaden vid 1, 2 och 3 år var 41,5 %, 21,1 % respektive 13,8 % för liposomalt doxorubicin, jämfört med 43,2 %, 17,2 % och 9,5 % för topotekan.

En randomiserad, öppen, multicenterstudie i fas III med parallella grupper, där man jämförde säkerhet och effekt av liposomalt doxorubicin plus bortezomib som kombinationsbehandling med bortezomib som monoterapi, hos patienter med multipelt myelom som fått åtminstone en tidigare behandlingsregim och som inte progredierat under tiden de fått antracyklinbaserad behandling, genomfördes på 646 patienter. Man erhöll en signifikant förbättring i det primära effektmåttet - tid till progression (TTP) - hos patienter som behandlats med liposomalt doxorubicin plus bortezomib som kombinationsbehandling jämfört med patienter behandlade med bortezomib som monoterapi, vilket

visades i en riskreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baserat på 407 TTP-händelser. Median-TTP var 6,9 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 8,9 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med liposomalt doxorubicin plus bortezomib. En protokolldefinierad interimanalys (baserat på 249 TTP-händelser) ledde till att studien stängdes tidigare på grund av effekt. Denna interimanalys visade en riskreduktion för TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Median-TTP var 6,5 månader för bortezomib som monoterapi jämfört med 9,3 månader för de patienter som fick kombinationsbehandling med liposomalt doxorubicin plus bortezomib. Dessa resultat utgjorde den finala protokolldefinierade analysen trots att de inte var fullständiga. Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) utförd efter en median uppföljning på 8,6 år visade ingen signifikant skillnad i OS mellan de två behandlingsgrupperna. Median OS var 30,8 månader (95 % CI: 25,2–36,5 månader) för patienter som fick bortezomib som monoterapi och 33,0 månader (95 % CI: 28,9–37,1 månader) för patienter som fick liposomalt doxorubicin plus bortezomib som kombinationsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Celdoxome pegylated liposomal är en långtidscirkulerande pegylerad liposomberedning av doxorubicinhydroklorid. Pegylerade liposomer innehåller yttransplanterade segment av den hydrofila polymeren metoxipolyetylenglykol (MPEG). Dessa linjära MPEG-grupper sträcker sig ut från liposomytan och bildar en skyddande beläggning som minskar interaktionen mellan lipidens tvåskiktmembran och plasmakomponenterna. Detta gör det möjligt för Celdoxome pegylated liposomal-liposomerna att cirkulera under en längre tid i blodet. Pegylerade liposomer är tillräckligt små (cirka 100 nm i genomsnittlig diameter) för att intakta passera (extravasera) genom defekta blodkärl som försörjer tumörer. Bevis på förmågan till penetration hos pegylerade liposomer från blodkärl och deras penetration och ackumulering i tumörer har setts hos möss med C-26 - kolonkarcinom och hos transgena möss med KS-liknande lesioner. Pegylerade liposomer har även en lipidmatrix med låg genomträngning och ett internt vattenbuffertsystem som samverkar till att hålla doxorubicinhydroklorid inkapslat under den tid liposomerna cirkulerar.

Plasmafarmakokinetiken hos liposomal doxorubicinhydroklorid hos människa skiljer sig signifikant från den som beskrivits i litteraturen rörande standardberedningar av doxorubicinhydroklorid. Vid lägre doser (10-20 mg/m²) uppvisade liposomal doxorubicinhydroklorid linjär farmakokinetik. I dosintervallet 10-60 mg/m² uppvisade liposomal doxorubicinhydroklorid icke-linjär farmakokinetik. Standardpreparat med doxorubicinhydroklorid uppvisar omfattande vävnadsfördelning (distributionsvolym 700 till 1 100 l/m²) och en snabb elimineringsclearance (24 till 73 l/h/m²). Som kontrast antyder den farmakokinetiska profilen för liposomal doxorubicinhydroklorid att det begränsas huvudsakligen till den vaskulära vätskevolymen och att doxorubicinets eliminering från blodet är beroende av liposombäraren. Doxorubicinet blir tillgängligt efter det att liposomerna har extravaserats och kommit in i vävnadsrummet.

Vid ekvivalenta doser är plasmakoncentrationen och AUC-värdena för liposomal doxorubicinhydroklorid, som huvudsakligen utgör pegylerad liposomal doxorubicinhydroklorid (innehållande 90 % till 95 % av det uppmätta doxorubicinet), signifikant högre än dem som uppnås med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Celdoxome pegylated liposomal får inte bytas ut mot andra formuleringar av doxorubicinhydroklorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetiken hos liposomalt doxorubicin utvärderades hos 120 patienter från 10 olika kliniska prövningar genom att använda en populationsfarmakokinetisk tillämpning. Farmakokinetiken hos liposomalt doxorubicin i dosintervallet 10 mg/m² till 60 mg/m² kunde bäst beskrivas genom en icke-linjär 2-kompartiment modell med nollte ordnings input och Michaelis-Menten eliminering. Genomsnittligt intrinsic clearance av liposomalt doxorubicin var 0,030 l/h/m² (variationsvidd 0,008 till 0,152 l/h/m²) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,93 l/m² (variationsvidd 0,96-3,85 l/m²) vilket närmar sig plasmavolymen. Skenbar halveringstid var 24 till 231 timmar, med ett medelvärde på 73,9 timmar.

Patienter med bröstcancer

Farmakokinetiken för liposomalt doxorubicin, fastställd hos 18 patienter med bröstcancer, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Genomsnittligt intrinsic clearance var 0,016 l/h/m² (varierar mellan 0,008 och 0,027 l/h/m²), den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,46 l/m² (varierar mellan 1,10 och 1,64 l/m²). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 71,5 timmar (varierar mellan 45,2 och 98,5 timmar).

Patienter med ovarialcancer

Farmakokinetiken för liposomalt doxorubicin, fastställd hos 11 patienter med ovarialcarcinom, liknade farmakokinetiken som fastställdes i en större population på 120 patienter med olika former av cancer. Genomsnittligt intrinsic clearance var 0,021 l/h/m² (varierar mellan 0,009 och 0,041 l/h/m²) och den genomsnittliga centrala distributionsvolymen var 1,95 l/m² (varierar mellan 1,67 och 2,40 l/m²). Den genomsnittliga skenbara halveringstiden var 75,0 timmar (varierar mellan 36,1 och 125 timmar).

Patienter med AIDS-relaterat KS

Farmakokinetiken i plasma för liposomalt doxorubicin utvärderades hos 23 patienter med KS, som erhöll engångsdoser på 20 mg/m² administrerade som en 30 minutersinfusion. De farmakokinetiska parametrarna för liposomalt doxorubicin (huvudsakligen utgörande pegylerad liposomal doxorubicinhydroklorid och låga nivåer av ej inkapslat doxorubicinhydroklorid) som observerats efter dosen 20 mg/m² framgår av tabell 6.

Tabell 6. Farmakokinetiska parametrar hos patienter med AIDS-KS behandlade med liposomalt doxorubicin

Parameter	Medelvärde ± medelfel 20 mg/m ² (n = 23)
Maximal plasmakoncentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Distributionsvolym (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml • h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ halveringstid (timmar)	5,2 ± 1,4
λ ₂ halveringstid (timmar)	55,0 ± 4,8

*Mätt vid slutet av en 30 minuters infusion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier med upprepad dosering är toxicitetsprofilen för liposomalt doxorubicin mycket lik den som ses hos människa som erhåller långtidsinfusion av standardpreparat med doxorubicinhydroklorid. Med liposomalt doxorubicin resulterar inkapslingen av doxorubicinhydroklorid i pegylerade liposomer i att följande förändringar skiljer i styrka:

Kardiotoxicitet

Studier på kanin har visat att kardiotoxiciteten för liposomalt doxorubicin är reducerad jämfört med standardberedningar av doxorubicinhydroklorid.

Dermal toxicitet

I studier med upprepad dosering till råttor och hund, observerades allvarliga dermala inflammatoriska lesioner och ulcerationer vid kliniskt relevanta doser. I studien på hund kunde frekvensen och svårighetsgraden av dessa lesioner reduceras genom dossänkning eller förlängning av dosintervallet. Liknande dermala lesioner, som beskrivs som palmoplantar erytrodysestesi har också rapporterats hos patienter efter intravenös infusion under längre tid (se avsnitt 4.8).

Anafylaktiska reaktioner

I toxikologistudier på hund med upprepad dosering observerades en akut reaktion bestående av hypotension, bleka slemhinnevävnader, salivutsöndring, kräkningar, och perioder av hyperaktivitet följt av hypoaktivitet och letargi efter administrering av liposomer (placebo). En liknande, men mindre svår reaktion, sågs också på hundar behandlade med liposomalt doxorubicin och standardpreparat med doxorubicin.

Hypotensionen kunde minskas genom förbehandling med antihistaminer. Reaktionen var emellertid inte livshotande och hundarna återhämtade sig snabbt när preparatet utsattes.

Lokal toxicitet

Subkutana toleransstudier tyder på att liposomalt doxorubicin, till skillnad från standardpreparat med doxorubicinhydroklorid, orsakar mindre lokal irritation eller vävnadsskada efter en eventuell extravasering.

Mutagenicitet och carcinogenicitet

Även om inga studier utförts med liposomalt doxorubicin har doxorubicinhydroklorid, den farmakologiskt aktiva substansen i Celdoxome pegylated liposomal, mutagena och carcinogena effekter. Pegylerade placeboliposomer är varken mutagena eller genotoxiska.

Reproduktionstoxikologi

Liposomalt doxorubicin resulterade i mild till måttlig atrofi av ovarier och testiklar hos möss efter en engångsdos på 36 mg/kg. Minskade testikelvikter och hypospermi sågs hos råttor efter upprepade doser $\geq 0,25$ mg/kg/dag och diffus degeneration av sädeskanalerna och en uttalad minskning i spermatogenesis sågs hos hundar efter upprepade doser av 1 mg/kg/dag (se avsnitt 4.6).

Nefrotoxicitet

En studie har visat att liposomalt doxorubicin givet som intravenös engångsdos i mer än den dubbla kliniska dosen ger renal toxicitet hos apor. Renal toxicitet har observerats vid ännu lägre engångsdoser med doxorubicinhydroklorid hos råttor och kaniner. Eftersom en utvärdering av säkerhetsdatabasen för liposomalt doxorubicin efter marknadsföringen inte har visat någon benägenhet för nefrotoxicitet av liposomalt doxorubicin har dessa fynd hos apor har troligen ingen relevans för patient riskbedömning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

N-(karbonyl-metoxipolyetylen glykol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfoetanolamin-natriumsalt (MPEG-DSPE)

Fosfatidylkolin, hydrogenerat (sojaböna) (HSPC)

kolest-5-en-3 β -ol

Ammoniumsulfat

Sackaros

Histidin

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

18 månader

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ-I-glas med brombutylgummipropp och snäpplock av aluminium och PP, innehållande en volym på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Förpackningsstorlek

1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte flaskor med utfällning eller andra partiklar.

Försiktighet måste iakttagas vid hantering av Celdoxome pegylated liposomal dispersion. Handskar måste bäras. Om Celdoxome pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, måste de genast tvättas noggrant med tvål och vatten. Celdoxome pegylated liposomal ska hanteras och destrueras på samma sätt som andra läkemedel mot cancer i enlighet med lokala krav.

Den dos Celdoxome pegylated liposomal som ska administreras ska beräknas (baserat på rekommenderad dos och patientens kroppsytta). Lämplig volym Celdoxome pegylated liposomal ska dras upp i en steril spruta. Aseptisk teknik måste iakttagas strikt, eftersom Celdoxome pegylated liposomal inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Lämplig dos av Celdoxome pegylated liposomal ska spädas med glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning innan administrering. För doser på < 90 mg måste Celdoxome pegylated liposomal spädas ut med 250 ml och för doser på ≥ 90 mg måste Celdoxome pegylated liposomal spädas ut med 500 ml. Denna kan infunderas under 60 eller 90 minuter som beskrivs i avsnitt 4.2.

Användning av andra lösningsmedel än glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning eller tillsats av något bakteriostatiskt medel, såsom bensylalkohol, kan orsaka utfällning av Celdoxome pegylated liposomal.

Det rekommenderas att infusionssetet för Celdoxome pegylated liposomal ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med ”in-line”-filter.

Delvis använda injektionsflaskor måste destrueras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion
doxorubicinhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion innehåller 2 mg pegylerad liposomal
doxorubicinhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller N-(karbonyl-metoxipolyetylenglykol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfoetanolamin-
natriumsalt, hydrogenerat fosfatidylkolin (sojaböna), kolest-5-en-3 β -ol, ammoniumsulfat, sackaros,
histidin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, dispersion

10 ml = 20 mg
1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor

25 ml = 50 mg
1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter spädning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Cytostatikum

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA AV GLAS (25 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat

doxorubicinhydroklorid

i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

25 ml = 50 mg

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGENS MÅ INRE
LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

INJEKTIONSFLASKA AV GLAS (10 ml)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat

doxorubicinhydroklorid

i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml = 20 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning doxorubicinhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Celdoxome pegylated liposomal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Celdoxome pegylated liposomal
3. Hur du använder Celdoxome pegylated liposomal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Celdoxome pegylated liposomal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Celdoxome pegylated liposomal är och vad det används för

Celdoxome pegylated liposomal är ett medel mot tumörer.

Celdoxome pegylated liposomal används för att behandla bröstcancer hos patienter med risk för hjärtproblem. Celdoxome pegylated liposomal används också för att behandla äggstockscancer. Det används för att döda cancerceller, minska storleken på tumören, fördröja tillväxt av tumören och förlänga överlevnaden.

Celdoxome pegylated liposomal används också i kombination med ett annat läkemedel, bortezomib, för att behandla multipelt myelom, en typ av cancer i blodet hos patienter som erhållit minst en tidigare behandlingsregim.

Celdoxome pegylated liposomal används också för att åstadkomma en förbättring av ditt Kaposis sarkom så att cancern plattas ut, ljusnar och till och med krymper. Andra symtom vid Kaposis sarkom, såsom svullnad kring tumören, kan också förbättras eller försvinna.

Celdoxome pegylated liposomal innehåller ett läkemedel som har förmåga att samverka med celler på ett sätt som selektivt dödar cancerceller. Doxorubicinhydrokloriden i Celdoxome pegylated liposomal är inkapslad i små sfärer som kallas pegylerade liposomer, vilka hjälper till att leverera läkemedlet från blodbanan till cancervävnaden i högre grad än till normal frisk vävnad.

2. Vad du behöver veta innan du använder Celdoxome pegylated liposomal

Använd inte Celdoxome pegylated liposomal:

- om du är allergisk mot doxorubicinhydroklorid, jordnötter eller soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Celdoxome pegylated liposomal:

- om du får behandling för hjärtsjukdom eller leversjukdom

- om du har diabetes eftersom Celdoxome pegylated liposomal innehåller socker, vilket kan kräva en justering av behandlingen av din diabetes
- om du har Kaposis sarkom och har opererat bort din mjälte
- om du får sår, missfärgning eller något obehag i din mun.

Fall av interstitiella lungsjukdomar har observerats hos patienter som får pegylerat liposomalt doxorubicin, inklusive fall med dödlig utgång. Symtomen på interstitiell lungsjukdom är hosta och andfäddhet, ibland med feber, som inte orsakas av fysisk aktivitet. Sök vård omedelbart om du får symtom som kan vara tecken på interstitiell lungsjukdom.

Barn och ungdomar

Celdoxome pegylated liposomal ska inte användas av barn och ungdomar eftersom det inte är känt hur läkemedlet kommer att påverka dem.

Andra läkemedel och Celdoxome pegylated liposomal

Tala om för läkare eller apotekspersonal

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel
- om du får eller har fått andra cancerbehandlingar, eftersom speciell hänsyn behöver tas till behandlingar som minskar antalet vita blodkroppar, då de kan orsaka ytterligare minskning av antalet vita blodkroppar. Om du är osäker på vilka behandlingar du har fått eller vilka sjukdomar du har haft, ska du diskutera dessa med din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Eftersom den aktiva beståndsdelan doxorubicinhydroklorid i Celdoxome pegylated liposomal kan orsaka fosterskador, är det viktigt att du berättar för din läkare om du tror att du är gravid. Du ska undvika att bli gravid under den tid som du eller din partner behandlas med Celdoxome pegylated liposomal och under sex månader efter avslutad behandling med Celdoxome pegylated liposomal.

Eftersom doxorubicinhydroklorid kan vara skadligt för ammade spädbarn, måste kvinnor avbryta amningen innan behandlingen med Celdoxome pegylated liposomal påbörjas. Experter rekommenderar att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn för att undvika överföring av hiv.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig trött eller sömnig av behandlingen med Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal innehåller sojaolja och natrium

Celdoxome pegylated liposomal innehåller sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel. Se ”Använd inte Celdoxome pegylated liposomal”.

Celdoxome pegylated liposomal innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal är en unik läkemedelsform. Den får inte bytas ut mot andra beredningar av doxorubicinhydroklorid.

Hur mycket Celdoxome pegylated liposomal som ges

Om du behandlas för bröst- eller äggstockscancer kommer Celdoxome pegylated liposomal att ges i en dos på 50 mg per kvadratmeter av din kroppsyta (baserat på din längd och vikt). Infusionen upprepas var 4:e vecka så länge som sjukdomen inte förvärras och du tolererar behandlingen.

Om du behandlas för multipelt myelom och redan har fått minst en tidigare behandlingsregim, kommer Celdoxome pegylated liposomal att ges i en dos på 30 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserad på din längd och vikt). Celdoxome pegylated liposomal kommer att ges som en timmes intravenös infusion på dag 4 av bortezomibs 3-veckorsregim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. Dosen upprepas så länge som du svarar tillfredställande och tolererar behandling.

Om du behandlas för Kaposi sarkom kommer Celdoxome pegylated liposomal ges i en dos på 20 mg per kvadratmeter av din kroppsytta (baserad på din längd och vikt). Infusionen upprepas varannan till var tredje vecka under två till tre månader, därefter så ofta som behövs för att bibehålla en förbättring av ditt tillstånd.

Hur Celdoxome pegylated liposomal ges

Celdoxome pegylated liposomal kommer att ges av din läkare som dropp (infusion) i en ven. Beroende på dosen och vad det används för kan det ta från 30 minuter till mer än en timme (dvs. 90 minuter).

Om du har använt för stor mängd av Celdoxome pegylated liposomal

Akut överdosering förvärrar biverkningar som sår i munnen eller minskat antal vita blodkroppar och blodplättar i blodet. Behandlingen kommer att inkludera administrering av antibiotika, transfusion av blodplättar, användning av faktorer som stimulerar produktionen av vita blodkroppar och symptomatisk behandling av sår i munnen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under infusionen

Under infusionen av Celdoxome pegylated liposomal, kan följande reaktioner inträffa:

- allvarlig allergisk reaktion som kan innefatta svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals; svårigheter att svälja eller andas; kliande utslag (nässelutslag)
- inflammerade och trånga luftvägar i lungorna som orsakar hosta, väsande andning och andnöd (astma)
- vallningar, svettningar, frossa eller feber
- bröstsmärta eller obehag
- ryggsmärta
- högt eller lågt blodtryck
- snabba hjärtslag
- kramper (krampanfall)

Läckage av injektionsvätskan från venerna till vävnaden under huden kan inträffa. Om droppet svider eller smärtar när du får dosen med Celdoxome pegylated liposomal, ska du genast berätta detta för din läkare.

Allvarliga biverkningar

Din läkare ska kontaktas omedelbart om någon av följande allvarliga biverkningar upptäcks:

- du utvecklar feber, känner dig trött eller ser tecken på blåmärken eller blödning (mycket vanliga)
- hudrodnad, svullnad, fjällning eller ömhet, främst på händer eller fötter (hand-fotsyndrom). Dessa biverkningar har setts mycket ofta och är ibland allvarliga. I svåra fall kan dessa biverkningar inverka på vissa dagliga aktiviteter och kan kvarstå i 4 veckor eller längre innan

- fullständig läkning. Läkaren kan vilja skjuta upp och/eller minska dosen för nästa behandling (se nedan, Strategier för att förebygga och behandla handfotsyndrom)
- sår i munnen, svår diarré eller kräkningar eller illamående (mycket vanliga)
 - infektioner (vanliga), inklusive lunginflammation eller infektioner som påverkar din syn
 - andnöd (vanliga)
 - svår buksmärta (vanliga)
 - svår svaghetskänsla (vanliga)
 - allvarlig allergisk reaktion som kan innefatta svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals; svårigheter att svälja eller andas; kliande utslag (nässelutslag) (mindre vanliga)
 - hjärtstillestånd (hjärtat slutar att slå); hjärtsvikt, då hjärtat inte pumpar tillräckligt med blod till resten av kroppen, vilket ger dig andnöd och kan leda till svullna ben (mindre vanliga)
 - blodpropp som rör sig till lungan, orsakar bröstsmärta och ger dig andnöd (mindre vanliga)
 - svullnad, värmeutveckling eller ömhet i benens mjukdelar, ibland med smärta som blir värre när du står eller går (sällsynta)
 - allvarliga eller livshotande utslag med blåsor och flagande hud, främst runt mun, näsa, ögon och könsorgan (Stevens-Johnsons syndrom) eller över större delen av kroppen (toxisk epidermal nekrolys) (sällsynta)

Andra biverkningar

Mellan infusionerna kan följande inträffa:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal vita blodkroppar, vilket kan öka risken för infektioner. I sällsynta fall kan det låga antalet vita blodkroppar leda till svåra infektioner. Anemi (minskat antal röda blodkroppar) kan orsaka trötthet. Minskat antal blodplättar kan öka blödningsrisken. Eftersom blodet kan påverkas måste du ta blodprover regelbundet
- minskad aptit
- förstoppning
- hudutslag, inklusive hudrodnad, allergiska hudutslag, röda eller upphöjda utslag på huden
- håravfall
- smärta inklusive i muskler och bröstmuskulatur, leder, armar eller ben
- stor trötthetskänsla

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- infektioner, inklusive allvarlig infektion i hela kroppen (sepsis), lunginfektioner, virusinfektion med herpes zoster (bältros), en typ av bakterieinfektion (infektion av mycobacterium avium-komplex), urinvägsinfektion, svampinfektioner (inklusive munsvampinfektion i munhålan), infektion i hårrötterna, infektion eller irritation i halsen, infektion i näsan, bihålorna eller halsen (förkylning)
- lågt antal av en typ av vita blodkroppar (neutrofiler) med feber
- kraftigt viktminskning och muskelförtvining, uttorkning (dehydrering), låga nivåer av kalium, natrium eller kalcium i blodet
- känsla av förvirring, känsla av ångest, depression, sömnsvårighet
- nervskada som kan ge stickningar, domningar, smärta eller avsaknad av smärtupplevelse, nervsmärta, ovanlig känsla i huden (såsom stickande eller krypande känsla), nedsatt känsel eller känslighet, i synnerhet i huden
- ändrad smakupplevelse, huvudvärk, stor trötthet och låga energinivåer, yrsel
- inflammation i ögonen (konjunktivit)
- hjärklappning
- högt eller lågt blodtryck, vallningar
- andnöd som kan komma vid fysisk aktivitet, näsblödningar, hosta
- inflammation i magslemhinnan eller matstrupen, sår i munnen, matsmältningsstörningar, svårigheter att svälja, smärta i munnen, muntorrhet
- hudproblem, inklusive flagande och torr hud, rodnad av huden, blåsor eller sår på huden, klåda, mörka hudfläckar
- onormalt kraftig svettning
- muskelkramper eller muskelsmärta

- smärta i muskler, skelett eller rygg
- smärta vid urinering
- allergisk reaktion mot läkemedelsinfusionen, influensaliknande sjukdom, frossa, inflammerade slemhinnor i kroppens hålrum eller gångar såsom näsa, mun eller luftrör, svaghetskänsla, allmän sjukdomskänsla, svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen, svullna händer, vrister eller fötter
- viktminskning

När enbart Celdoxome pegylated liposomal används är det mindre sannolikt att en del av dessa biverkningar förekommer och några har inte förekommit alls.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- virusinfektion med herpes simplex (munsår eller genital herpes), svampinfektion
- lågt antal av alla typer av blodkroppar, ökat antal blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
- allergisk reaktion
- höga nivåer av kalium i blodet, låga nivåer av magnesium i blodet
- nervskador som påverkar mer än ett område i kroppen
- kramper, svimning
- obehaglig eller smärtsam känsla, i synnerhet vid beröring, sömnlighet
- dimsyn, vattniga ögon
- hjärtslag som känns snabba eller oregelbundna (palpitationer), sjukdom i hjärtmuskeln, skada på hjärtat
- vävnadsskada (nekros) där injektionen ges, inflammerade vener som orsakar svullnad och smärta, yrsel i sittande eller stående läge
- obehag i bröstet
- gasbildning, inflammerat tandkött (gingivit)
- hudproblem eller utslag, inklusive flagande eller fjällande hud, allergiska hudutslag, sår eller nässelutslag på huden, missfärgning av huden, förändrad hudfärg (pigmentförändring), små röda eller lila prickar orsakade av blödning under huden, nagelproblem, akne
- muskelsvaghet
- smärta i bröstet
- irritation eller smärta vid injektionsstället
- svullnad i ansikte, hög kroppstemperatur
- symptom (såsom inflammation, rodnad eller smärta) kommer tillbaka på ställen som tidigare strålbehandlats eller som tidigare skadats av en injektion med kemoterapi i en ven

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- infektion som uppkommer hos personer med svagt immunsystem
- lågt antal blodkroppar bildade i benmärgen
- inflammation i näthinnan som kan orsaka förändrad syn eller blindhet
- onormal hjärtrytm, onormalt EKG (elektrokardiogram) som kan komma av långsam hjärtrytm, problem med hjärtat som påverkar hjärtslag och hjärtrytm, blå hud och slemhinnor som orsakas av syrebrist i blodet
- vidgning av blodkärl
- trångghetskänsla i halsen
- sårig och svullen tunga, sår på läpparna (munsår)
- hudutslag med vätskefyllda blåsor
- infektion i slidan, rodnad av pungen
- problem med slemhinnorna i kroppens hålrum eller gångar, såsom näsa, mun eller luftrör
- onormala leverfunktionsvärden, höjda blodnivåer av kreatinin

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- cancer i blodet som utvecklas snabbt och påverkar blodkropparna (akut myeloid leukemi), benmärgssjukdom som påverkar blodkropparna (myelodysplastiskt syndrom), cancer i mun eller läppar.
- hosta och andfåddhet, ibland i kombination med feber, som inte orsakas av fysisk aktivitet

(interstitiell lungsjukdom)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Strategier för att förebygga och behandla handfotsyndrom innefattar

- att, när det är möjligt, hålla händerna och/eller fötterna i en balja med kallt vatten (t.ex. när du tittar på TV, läser eller lyssnar på radio)
- att hålla händer och fötter bara (inga handskar, sockor etc.)
- att vistas på svala ställen
- att ta svala bad vid varm väderlek
- att undvika kraftiga ansträngningar som kan orsaka fotbesvär (t.ex. joggning)
- att undvika att utsätta huden för mycket hett vatten (t.ex. jacuzzi, bastubad)
- att undvika täta och/eller högklackade skor.

Pyridoxin (vitamin B6):

- Vitamin B6 finns tillgängligt utan recept.
- Ta dagligen 50-150 mg vid de första symtomen på rodnad eller stickande känsla.

5. Hur Celdoxome pegylated liposomal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen.

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C. Delvis förbrukade injektionsflaskor ska kastas.

Använd inte detta läkemedel om du ser några tecken på utfällning eller annan partikelbildning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är doxorubicinhydroklorid. Varje ml av Celdoxome pegylated liposomal innehåller 2 mg doxorubicinhydroklorid i en pegylerad liposomal beredning.
- Övriga innehållsämnen är N-(karbonyl-metoxipolyetylenglykol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfoetanolamin-natriumsalt (MPEG-DSPE), hydrogenerad fosfatidylkolin (sojaböna) (HSPC), kolest-5-en-3 β -ol, ammoniumsulfat, sackaros, histidin, vatten för injektionsvätskor,

saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering). Se avsnitt 2 ”Celdoxome pegylated liposomal innehåller sojaolja och natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Koncentratet till infusionsvätska, dispersion är steril, halvgenomskinlig och röd med pH 6,5. Celdoxome pegylated liposomal tillhandahålls i injektionsflaskor i glas med 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Varje förpackning innehåller 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 3):

Försiktighet ska iakttagas vid hantering av Celdoxome pegylated liposomal. Handskar måste bäras. Om Celdoxome pegylated liposomal kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta genast noggrant med tvål och vatten. Celdoxome pegylated liposomal ska hanteras och destrueras på samma sätt som andra läkemedel mot cancer.

Beräkna den dos Celdoxome pegylated liposomal som ska administreras (baserat på rekommenderad dos och patientens kroppsytta). Dra upp lämplig volym Celdoxome pegylated liposomal i en steril spruta. Aseptisk teknik måste iakttagas strikt, eftersom Celdoxome pegylated liposomal inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Lämplig dos av Celdoxome pegylated liposomal ska spädas med glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning innan administrering. För doser på < 90 mg ska Celdoxome pegylated liposomal spädas med 250 ml och för doser på \geq 90 mg spädas Celdoxome pegylated liposomal med 500 ml.

För att minimera risken för infusionsreaktioner, ges den initiala dosen i en hastighet av högst 1 mg/minut. Om inga infusionsreaktioner observeras kan följande infusioner med Celdoxome pegylated liposomal ges under 60 minuter.

I det kliniska prövningsprogrammet på bröstcancer tilläts modifiering av infusionen enligt följande för de patienter som fick en infusionsreaktion: 5 % av den totala dosen infunderades långsamt de första 15 minuterna. Om detta tolererades utan reaktion ökades infusionshastigheten till det dubbla under de följande 15 minuterna. Om detta tolererades slutfördes infusionen under en timme med en total infusionstid på 90 minuter.

Om patienten får tidiga symtom eller tecken på infusionsreaktioner ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling ska ges (antihistaminer och/eller korttidverkande kortikosteroider) och infusionen ska återupptas med en lägre hastighet.

Användning av andra lösningsmedel än glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning eller tillsats av något bakteriostatiskt medel, såsom bensylalkohol, kan orsaka utfällning av Celdoxome pegylated liposomal.

Det rekommenderas att infusionssetet för Celdoxome pegylated liposomal ansluts via sidoingången på en intravenös infusion av glukos 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan ges i en perifer ven. Får ej användas tillsammans med ”in-line” filter.

BILAGA IV
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR
GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för doxorubicin är CHMP:s vetenskapliga slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om interstitiell lungsjukdom från litteraturen och spontana rapporter, inklusive fall med ett nära tidsmässigt samband, anser PRAC att ett orsakssamband mellan pegylerat liposomalt doxorubicin och interstitiell lungsjukdom åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller pegylerat liposomalt doxorubicin ska ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för doxorubicin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller doxorubicin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.