

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju dispersijas pagatavošanai satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda (*doxorubicini hydrochloridum*) pegilētās liposomās.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai, liposomu forma, ir doksorubicīna hidrohlorīds, kas iekapsulēts liposomās, pie kuru virsmas ir piesaistīts metoksipolietilēnglikols (MPEG). Šo procesu sauc par pegilēšanu, un tas aizsargā liposomas no mononukleāro fagocītu sistēmas (MFS), tādējādi palielinot cirkulēšanas laiku asinīs.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta infūziju dispersijas pagatavošanai satur 9,6 mg pilnīgi hidrogenēta sojas fosfatidilholīna (iegūta no sojas pupām) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Caurspīdīga, sarkana suspensija ar pH 6,5

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Celdoxome pegylated liposomal ir paredzēts pieaugušajiem:

- monoterapijā pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, ja ir paaugstināts kardiālais risks;
- progresējoša olnīcu vēža ārstēšanai sievietēm, kurām pirmās izvēles platīnu saturoša ķīmijterapija bijusi neefektīva;
- kombinācijā ar bortezomību progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pacientiem, kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju un kuriem jau ir veikta kaulu smadzeņu transplantācija, vai arī tā nav piemērota;
- ar AIDS saistītas Kapoši sarkomas (KS) ārstēšanai pacientiem ar zemu CD4 skaitu (< 200 CD4 līmfoцитi/mm³) un plašu ādas un gļotādu vai iekšējo orgānu slimību.

Celdoxome pegylated liposomal var lietot kā pirmās izvēles sistēmisko ķīmijterapiju vai otrās izvēles ķīmijterapiju pacientiem ar AIDS saistītu KS, kuriem slimība ir progresējusi, lietojot iepriekšējo kombinētas sistēmiskās ķīmijterapijas shēmu, kas satur vismaz divus no šādiem līdzekļiem: *vinca* alkaloīdu, bleomicīnu un standarta doksorubicīnu (vai citu antraciklīnu), vai pacientiem, kas nepanes ārstēšanu ar šo shēmu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Celdoxome pegylated liposomal drīkst lietot tikai kvalificēta onkologa, kas ir specializējies citotoksisku līdzekļu lietošanā, uzraudzībā.

Celdoxome pegylated liposomal piemīt unikālas farmakokinētiskās īpašības un tas nav aizstājams ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Devas

Krūts vēzis/olnīcu vēzis

Celdoxome pegylated liposomal jāievada intravenozi 50 mg/m² devā ik pēc 4 nedēļām, kamēr slimība neprogresē un paciente panes ārstēšanu.

Multiplā mieloma

Celdoxome pegylated liposomal jāievada devā 30 mg/m² bortezomiba 3 nedēļu ārstēšanas cikla 4. dienā, ievadot 1 stundu ilgās infūzijas veidā tūlīt pēc bortezomiba infūzijas. Bortezomiba shēma sastāv no 1,3 mg/m² devas 1., 4., 8., un 11. dienā katrā 3 nedēļu ciklā. Zāles jāturpina lietot, kamēr vien pacientiem ir apmierinoša atbildes reakcija un viņi panes ārstēšanu. Abu zāļu lietošanu 4. dienā var atlikt līdz pat 48 stundām, kad tas ir nepieciešams medicīnisku iemeslu dēļ. Bortezomiba devas jālieto ar vismaz 72 stundu pārtraukumu.

Ar AIDS saistīta KS

Celdoxome pegylated liposomal jāievada intravenozi devā 20 mg/m² ik pēc 2 līdz 3 nedēļām. Jaizvairās no starplaikiem, kas īsāki par 10 dienām, jo nevar izslēgt zāļu uzkrāšanos un palielinātu toksicitāti. Lai sasniegtu terapeitisku atbildes reakciju, pacientus ieteicams ārstēt 2 līdz 3 mēnešus. Lai saglabātu terapeitisko atbildes reakciju, ārstēšana jāturpina, kā nepieciešams.

Visiem pacientiem

Ja pacientam rodas agrīni ar infūziju saistītas reakcijas simptomi vai pazīmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jānozīmē atbilstoša premedikācija (antihistamīna līdzeklis un/vai īsas darbības kortikosteroīds) un infūzija jāatsāk ar mazāku ātrumu.

Norādījumi par Celdoxome pegylated liposomal devas mainīšanu

Lai ārstētu tādas nevēlamās blakusparādības kā palmāri-plantāra eritrodizestēzija (PPE), stomatīts vai hematoloģiskā toksicitāte, devu var samazināt vai aizkavēt tās ievadīšanu. Vadlīnijas par Celdoxome pegylated liposomal devas mainīšanu šo nevēlamo blakusparādību gadījumā sniegtas turpmākajās tabulās. Toksicitātes pakāpe šajās tabulās noteikta pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* — NCI-CTC).

PPE (1. tabula) un stomatīta (2. tabula) tabulās norādīta shēma, pēc kuras deva mainīta klīniskajos pētījumos, ārstējot krūts vai olnīcu vēzi (ieteicamā 4 nedēļu ārstēšanas cikla mainīšana): ja šī toksicitāte rodas pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, ieteicamo 2 – 3 nedēļu ārstēšanas ciklu var mainīt līdzīgā veidā.

Hematoloģiskās toksicitātes (3. tabula) tabulā norādīta shēma, pēc kuras deva mainīta klīniskajos pētījumos, ārstējot pacientus tikai ar krūts vai olnīcu vēzi. Devas mainīšana pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, aprakstīta pēc 4. tabulas.

1. tabula. Palmāri-plantāra eritrodizestēzija

Toksicitātes pakāpe pēc pašreizējā novērtējuma	Nedēļa pēc iepriekšējās Celdoxome pegylated liposomal devas ievadīšanas		
	4. nedēļa	5. nedēļa	6. nedēļa
1. pakāpe (viegla eritēma, pietūkums vai lobīšanās, kas neietekmē ikdienas aktivitātes)	Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nebija 3. vai 4. pakāpes ādas toksicitātes, pretējā gadījumā jānogaida papildu	Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nebija 3. vai 4. pakāpes ādas toksicitātes, pretējā gadījumā jānogaida papildu	Samazināt devu par 25 %; atgriezties pie 4 nedēļu starplaika

	nedēļa	nedēļa	
2. pakāpe (eritēma, lobīšanās vai pietūkums, kas ietekmē, bet pilnībā neizslēdz parastās fiziskās aktivitātes; mazas bullas vai čūlas < 2 cm diametrā)	Nogaidīt papildu nedēļu	Nogaidīt papildu nedēļu	Samazināt devu par 25 %; atgriezties pie 4 nedēļu starplaika
3. pakāpe (bullas, čūlas vai pietūkums, kas ietekmē iešanu vai normālās ikdienas aktivitātes; nevar valkāt parastās drēbes)	Nogaidīt papildu nedēļu	Nogaidīt papildu nedēļu	Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam
4. pakāpe (difūzs vai lokāls process, kas izraisa infekciozas komplikācijas, gultas režīmu vai hospitalizāciju)	Nogaidīt papildu nedēļu	Nogaidīt papildu nedēļu	Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam

2. tabula. Stomatīts

	Nedēļa pēc iepriekšējās Celdoxome pegylated liposomal devas ievadīšanas		
Toksicitātes pakāpe pēc pašreizējā novērtējuma	4. nedēļa	5. nedēļa	6. nedēļa
1. pakāpe (nesāpīgas čūlas, eritēma vai viegls sāpīgums)	Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav bijis 3. vai 4. pakāpes stomatīts, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav bijis 3. vai 4. pakāpes stomatīts, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Samazināt devu par 25 %; atgriezties pie 4 nedēļu starplaika vai pārtraukt zāļu lietošanu pacientam atbilstoši ārsta novērtējumam
2. pakāpe (sāpīga eritēma, tūska vai čūlas, bet var ēst)	Nogaidīt papildu nedēļu	Nogaidīt papildu nedēļu	Samazināt devu par 25 %; atgriezties pie 4 nedēļu starplaika vai pārtraukt zāļu lietošanu pacientam atbilstoši ārsta novērtējumam
3. pakāpe (sāpīga eritēma, tūska vai čūlas, bet nevar ēst)	Nogaidīt papildu nedēļu	Nogaidīt papildu nedēļu	Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam
4. pakāpe (nepieciešama parenterāla vai enterāla papildterapija)	Nogaidīt papildu nedēļu	Nogaidīt papildu nedēļu	Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam

3. tabula. Hematoloģiskā toksicitāte (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits —ANS vai trombocīti) – pacienšu ar krūts vēzi vai olnīcu vēzi ārstēšana

Pakāpe	ANS	Trombocīti	Mainīšana
1. pakāpe	1 500-1 900	75 000-150 000	Atsākt ārstēšanu, nesamazinot devu.
2. pakāpe	1 000-< 1 500	50 000-< 75 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$; ievadīt nākamo devu, to nesamazinot
3. pakāpe	500-< 1 000	25 000-< 50 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$; ievadīt nākamo devu, to nesamazinot
4. pakāpe	< 500	< 25 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$; samazināt devu par 25 % vai turpināt pilnas devas lietošanu ar augšanas faktora papildterapiju

Pacienti ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar Celdoxome pegylated liposomal un bortezomība kombināciju un kuriem radies PPE vai stomatīts, Celdoxome pegylated liposomal deva jāmaina, kā aprakstīts iepriekš attiecīgi 1. un 2. tabulā. 4. tabulā dota shēma par citām devas izmaiņām klīniskā pētījumā par pacientu ar multiplo mielomu ārstēšanu ar Celdoxome pegylated liposomal un bortezomība kombinētu terapiju. Sīkāku informāciju par bortezomība devām un devu pielāgošanu skatīt bortezomība zāļu aprakstā.

4. tabula. Celdoxome pegylated liposomal un bortezomība kombinētās terapijas devas pielāgošana – pacienti ar multiplo mielomu

Pacienta stāvoklis	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomibs
Drudzis ar temperatūru $\geq 38\,^{\circ}\text{C}$ un ANS $< 1\,000/\text{mm}^3$	Nelietot devu šajā ciklā, ja tas ir pirms 4. dienas; ja pēc 4. dienas, nākamo devu samazināt par 25 %	Nākamo devu samazināt par 25 %
Jebkurā zāļu lietošanas dienā pēc 1. dienas katrā ciklā: trombocītu skaits $< 25\,000/\text{mm}^3$; hemoglobīns $< 8\,\text{g/dl}$; ANS $< 500/\text{mm}^3$	Nelietot devu šajā ciklā, ja tas ir pirms 4. dienas; ja pēc 4. dienas, nākamo devu turpmākajos ciklos samazināt devu par 25 %, ja bortezomība deva ir samazināta hematoloģiskās toksicitātes dēļ*	Nelietot devu; ja ciklā nav lietotas 2 vai vairāk devas, turpmākajos ciklos samaziniet devu par 25 %
3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska, ar zāļiem saistīta toksicitāte	Nelietot devu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz < 2. pakāpei, un visās turpmākajās lietošanas reizēs samazināt devu par 25 %	Izlaist devas, līdz stāvoklis uzlabojas līdz < 2. pakāpei, un visās turpmākajās lietošanas reizēs samazināt devu par 25 %
Neiropātiskas sāpes vai perifēra neiropātija	Deva nav jāpielāgo	Skatīt bortezomība zāļu aprakstu

* Sīkāku informāciju par bortezomība devām un devu pielāgošanu skatīt bortezomība zāļu aprakstā.

Ar Celdoxome pegylated liposomal ārstētajiem pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, hematoloģiskās toksicitātes dēļ var būt nepieciešams samazināt devu vai pārtraukt, vai atlikt terapiju. Ja ANS ir $< 1\,000/\text{mm}^3$ un/vai trombocītu skaits ir $< 50\,000/\text{mm}^3$, pacientam liposomāla doksorubicīna terapija uz laiku jāpārtrauc. Ja ANS ir $< 1\,000/\text{mm}^3$, turpmākajos ciklos asins šūnu skaita uzturēšanai vienlaikus var ievadīt G-KSF (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) (vai GM-KSF (granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošais faktors)).

Aknu darbības traucējumi

Nelielam skaitam pacientu ar paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni noteiktā liposomāla doksorubicīna farmakokinētika neatšķiras no farmakokinētikas pacientiem ar normālu kopējā bilirubīna līmeni; tomēr līdz papildu pieredzes iegūšanai Celdoxome pegylated liposomal deva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāsamazina, pamatojoties uz krūts un olnīcu vēža klīnisko pētījumu programmā iegūto pieredzi: terapijas sākumā, ja bilirubīna līmenis ir 1,2-3,0 mg/dl, pirmā deva jāsamazina par 25 %. Ja bilirubīna līmenis ir > 3,0 mg/dl, pirmā deva jāsamazina par 50 %. Ja pacients pirmo devu panes bez seruma bilirubīna vai aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, 2. cikla devu var palielināt līdz nākamajam devas līmenim, t.i., ja pirmā deva bija samazināta par 25 %, 2. cikla devu var palielināt līdz pilnai devai; ja pirmā deva bija samazināta par 50 %, 2. cikla devu var palielināt līdz 75 % no pilnas devas. Ja pacients zāles panes, turpmākos ciklos var lietot pilnu devu. Celdoxome pegylated liposomal var lietot pacientiem ar metastāzēm aknās un vienlaikus paaugstinātu bilirubīna un aknu enzīmu līmeni līdz 4 reizēm virs normas augšējās robežas. Pirms Celdoxome pegylated liposomal lietošanas jānovērtē aknu darbība ar tradicionāliem klīniski laboratoriskiem testiem, piemēram, nosakot ALAT/ASAT, sārmaino fosfatāzi un bilirubīnu.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā doksorubicīns tiek metabolizēts aknās un izvadīts ar žulti, devas mainīšana nav nepieciešama. Populācijas farmakokinētikas dati (pārbaudītais kreatinīna klīrensa līmenis 30-156 ml/min) liecina, ka nieru darbība liposomāla doksorubicīna klīrensu neietekmē. Farmakokinētikas dati pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min nav pieejami.

Ar AIDS saistītas KS pacienti, kuriem veikta splenektomija

Tā kā nav pieredzes par Celdoxome pegylated liposomal lietošanu pacientiem, kuriem veikta splenektomija, ārstēšana ar Celdoxome pegylated liposomal nav ieteicama.

Pediatriskā populācija

Pieredze par lietošanu bērniem ir ierobežota. Celdoxome pegylated liposomal lietošana nav ieteicama pacientiem jaunākiem par 18 gadiem.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas analīze liecina, ka pārbaudītais vecums (21-75 gadi) būtiski neietekmē Celdoxome pegylated liposomal farmakokinētiku.

Lietošanas veids

Celdoxome pegylated liposomal jāievada intravenozas infūzijas veidā. Ieteikumus par sagatavošanu un īpašus norādījumus par rīkošanos skatīt 6.6. apakšpunktā.

Celdoxome pegylated liposomal dispersiju nedrīkst ievadīt bolus injekcijas veidā vai kā neatšķaidītu dispersiju. Celdoxome pegylated liposomal infūzijas sistēmu ieteicams pievienot 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma intravenozās infūzijas sistēmas sānu pieslēgvietai, lai nodrošinātu turpmāku atšķaidīšanu un mazinātu trombozes un ekstravazācijas risku. Infūzijai var izmantot perifēru vēnu. Nedrīkst izmantot sistēmā iestrādātus filtrus. Celdoxome pegylated liposomal nedrīkst ievadīt intramuskulāri vai subkutāni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ja deva ir < 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal jāatšķaida ar 250 ml 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijām.

Ja deva ir ≥ 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal jāatšķaida ar 500 ml 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijām.

Krūts vēzis/olnīcu vēzis/multiplā mieloma

Lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku, sākotnējās devas ievadīšanas ātrums nedrīkst būt lielāks par 1 mg/min. Ja netiek novērotas ar infūziju saistītas reakcijas, nākamās Celdoxome pegylated liposomal infūzijas var ievadīt 60 minūšu laikā.

Pacientiem, kuriem rodas ar infūziju saistītas reakcijas, infūzijas metode ir jāmaina – pirmajās 15 minūtēs lēnas infūzijas veidā jāievada 5 % kopējās devas. Ja šāda infūzija ir panesama, nerodoties reakcijai, nākamajās 15 minūtēs infūzija var būt divas reizes ātrāka. Ja tā ir panesama, infūziju var pabeigt nākamās stundas laikā, un kopējais infūzijas ilgums ir 90 minūtes.

Ar AIDS saistīta KS

Celdoxome pegylated liposomal deva jāatšķaida ar 250 ml 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijām un jāievada 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Celdoxome pegylated liposomal nedrīkst lietot ar AIDS saistītas KS ārstēšanai, ja to var efektīvi ārstēt ar vietēju terapiju vai sistēmiski lietotu alfa interferonu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ņemot vērā farmakokinētikas un dozēšanas shēmu atšķirības, Celdoxome pegylated liposomal nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Kardiotoksicitāte

Visiem pacientiem, kas saņem liposomālu doksorubicīnu, ieteicama regulāra bieža EKG kontrole. Īslaicīgas EKG izmaiņas, piemēram, saplacināts T zobs, S-T segmenta depresija un labdabīgas aritmijas, nav obligātas liposomāla doksorubicīna terapijas pārtraukšanas indikācijas. Bet QRS kompleksa samazināšanos uzskata par raksturīgāku kardiotoksicitātes pazīmi. Ja rodas šīs izmaiņas, jāapsver visprecīzākās pārbaudes antraciklīnu izraisīta miokarda bojājuma noteikšanai, t.i., endomiokardiāla biopsija.

Specifiskākas metodes sirdsdarbības novērtēšanai un kontrolei, salīdzinot ar EKG, ir kreisā kambara izsviedes frakcijas noteikšana ehokardiogrāfiski vai, vēlams, ar radionuklīdo angiogrāfiju (MUGA – *multigated angiography*). Šīs metodes jālieto standartā pirms liposomāla doksorubicīna terapijas uzsākšanas un periodiski jāatkārto ārstēšanas laikā. Kreisā kambara darbības novērtēšanu uzskata par obligātu pirms katras papildu liposomāla doksorubicīna lietošanas, kas pārsniedz dzīves laika kumulatīvo antraciklīnu devu – 450 mg/m².

Iepriekš minētie novērtēšanas testi un metodes sirdsdarbības kontrolei antraciklīnu terapijas laikā jāizmanto šādā secībā: EKG kontrole, kreisā kambara izsviedes frakcijas noteikšana, endomiokardiāla biopsija. Ja testa rezultāts liecina par iespējamu ar liposomāla doksorubicīna terapiju saistītu sirds bojājumu, rūpīgi jānovērtē terapijas turpināšanas ieguvums un miokarda bojājuma risks.

Pacientiem ar sirds slimību, kuriem nepieciešama ārstēšana, liposomālu doksorubicīnu drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku pacientam.

Pacientiem ar sirds funkcijas traucējumiem, kuri saņem liposomālu doksorubicīnu, jāievēro piesardzība.

Ja ir aizdomas par kardiomiopātiju, t.i., kreisā kambara izsviedes frakcija ir ievērojami samazināta, salīdzinot ar vērtību pirms ārstēšanas, un/vai kreisā kambara izsviedes frakcija ir mazāka nekā

prognostiski nozīmīgā vērtība (piemēram, < 45 %), jāapsver endomiokardiālas biopsijas nepieciešamība un rūpīgi jānovērtē terapijas turpināšanas ieguvums pret neatgriezeniska sirds bojājuma risku.

Sastrēguma sirds mazspēja kardiomiopātijas dēļ var rasties pēkšņi, bez iepriekšējām EKG izmaiņām un var sākties arī vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri ir saņēmuši citus antraciklīnus. Nosakot doksorubicīna hidrohlorīda kopējo devu, jāņem vērā arī iepriekšēja (vai vienlaicīga) terapija ar kardiotoxiskiem savienojumiem, piemēram, citiem antraciklīniem/antrahinoniem vai, piemēram, 5-fluoruracilu. Kardiotoxicitāte iespējama arī tad, ja kumulatīvā antraciklīnu deva ir mazāka nekā 450 mg/m² pacientiem, kuriem iepriekš apstarota videne, vai tiem, kuri vienlaicīgi saņem ciklofosfamīda terapiju.

Kardiālā drošuma profils ieteicamajai dozēšanas shēmai gan krūts, gan olnīcu vēža ārstēšanai (50 mg/m²) ir tāds pats kā 20 mg/m² devai pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kaulu smadzeņu nomākums

Daudziem ar liposomālu doksorubicīnu ārstētiem pacientiem sākotnējā stāvoklī ir kaulu smadzeņu nomākums tādu faktoru dēļ, kā esoša HIV slimība vai vairāku zāļu vienlaicīga vai iepriekšēja lietošana, vai audzēji, kas skar kaulu smadzenes. Pivotalajā pētījumā pacientēm ar olnīcu vēzi, kas ārstētas ar 50 mg/m² devu, kaulu smadzeņu nomākums parasti bija viegls vai vidēji smags, atgriezenisks un nesaistīts ar neitropēniskas infekcijas epizodēm vai sepsi. Turklāt liposomāla doksorubicīna un topotekāna kontrolētā, salīdzinošā klīniskajā pētījumā ar ārstēšanu saistītas sepses sastopamība ar liposomālu doksorubicīnu ārstētām olnīcu vēža pacientēm bija būtiski mazāka, salīdzinot ar topotekāna ārstēšanas grupu. Līdzīgu zemu kaulu smadzeņu nomākuma sastopamību novēroja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kuras saņēma liposomāla doksorubicīna pirmās izvēles klīniskā pētījumā. Pretēji pieredzei, kas iegūta par pacientēm ar krūts vai olnīcu vēzi, pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, kaulu smadzeņu nomākums ir devu ierobežojoša blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ņemot vērā iespējamo kaulu smadzeņu nomākumu, liposomāla doksorubicīna terapijas kursa laikā periodiski un vismaz pirms katras liposomāla doksorubicīna devas ievadīšanas jānosaka asins aina.

Ilgstošs smags kaulu smadzeņu nomākums var izraisīt superinfekciju vai asiņošanu.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, salīdzinot ar bleomicīna/vinkristīna shēmu, oportūnistiskas infekcijas biežāk novēroja ārstēšanas laikā ar liposomālu doksorubicīnu. Pacientiem un ārstiem jāzina par šo sastopamības palielināšanos un atbilstoši jārīkojas.

Sekundāras ļaundabīgas hematoloģiskas slimības

Tāpat kā lietojot citus DNS bojājošus pretaudzēju līdzekļus, pacientiem, kuri ir saņēmuši kombinētu terapiju ar doksorubicīnu, novēroja sekundāru akūtu mieloleikozi un mielodisplāzijas, tādēļ visiem ar doksorubicīnu ārstētiem pacientiem jāatrodas hematoloģiskā uzraudzībā.

Sekundāri jaunveidojumi mutes dobumā

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri ilgstoši (ilgāk par gadu) ir saņēmuši liposomālu doksorubicīnu vai kuriem kopējā saņemtā liposomāla doksorubicīna deva ir lielāka par 720 mg/m², ir ziņots par sekundāru mutes dobuma vēzi. Sekundāra mutes dobuma vēža gadījumi ir diagnosticēti gan liposomāla doksorubicīna terapijas laikā, gan līdz 6 gadiem pēc pēdējās devas ievadīšanas. Pacienti regulāri jāizmeklē, vai mutes dobumā nav čūlu vai jebkāda diskomforta mutē, kas var liecināt par sekundāru mutes dobuma vēzi.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Dažu minūšu laikā pēc Celdoxome pegylated liposomal infūzijas uzsākšanas var rasties nopietnas un dažreiz dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas, kam raksturīgas alerģijai līdzīgas vai anafilaktoīdas reakcijas ar tādiem simptomiem kā astma, pietvīkums, nātrene, sāpes krūškurvī, drudzis, hipertensija, tahikardija, nieze, svīšana, elpas trūkums, sejas tūska, drebuļi, sāpes mugurā, saspringuma sajūta krūškurvī un rīklē un/vai hipotensija. Ļoti reti saistībā ar infūzijām tika novēroti arī krampji. Uz laiku pārtraucot infūziju, šie simptomi parasti izzūd bez papildu terapijas. Tomēr tūlītējai lietošanai jābūt pieejamām šo simptomu ārstēšanai nepieciešamajām zālēm (piemēram, antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem, adrenalīnam un pretkrampju līdzekļiem), kā arī neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Vairumam pacientu pēc visu simptomu izzušanas ārstēšanu var atsākt, un šie simptomi nerodas atkārtoti. Ar infūziju saistītas reakcijas pēc pirmā ārstēšanas cikla atkārtoti rodas reti. Lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku, sākumdeva jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 1 mg/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas (PPE) sindroms

PPE ir raksturīgi sāpīgi, makulozi apsārtuši ādas izsitumi. Ja pacientam rodas šāda patoloģija, tas parasti notiek pēc diviem vai trijiem ārstēšanas cikliem. Stāvoklis parasti uzlabojas pēc 1-2 nedēļām, bet dažreiz līdz pilnīgai atlabšanai var paiet pat 4 nedēļas vai vairāk. PPE profilaksei un ārstēšanai ir izmantots piridoksīns 50-150 mg dienā un kortikosteroīdi, tomēr šo zāļu lietošana III fāzes pētījumos nav vērtēta. Citas PPE profilakses un ārstēšanas stratēģijas ir plaukstu un pēdu turēšana vēsumā, tās pakļaujot vēsa ūdens iedarbībai (mērcēšana, vanna vai pelde), izvairīšanās no pārmērīgi silta/karsta ūdens un plaukstu un pēdu neierobežošana (atteikšanās no zekēm, cimdiem vai ciešiem apaviem). PPE galvenokārt ir saistīta ar izmantojamo devu shēmu, un PPE ir iespējams samazināt, par 1-2 nedēļām pagarinot devu ievadīšanas starplaiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr dažiem pacientiem šī reakcija var būt smaga un novājināša, un tās dēļ var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Intersticiālā plaušu slimība (IPS)

Intersticiālā plaušu slimība (IPS), kura var sākties akūti, ir novērota pacientiem, kuri saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu, tostarp novēroti letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam pasliktinās respiratoriskie simptomi, piemēram, dispnoja, sauss klepus un drudzis, Celdoxome pegylated liposomal lietošana ir jāpārtrauc, un pacientam nekavējoties jāveic izmeklējumi. Ja IPS ir apstiprināta, Celdoxome pegylated liposomal lietošanu nedrīkst turpināt, un pacients ir atbilstoši jāārstē.

Ekstravazācija

Lai gan par lokālu nekrozi pēc ekstravazācijas ir ziņots ļoti reti, Celdoxome pegylated liposomal tiek uzskatīts par kairinošu. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka doksorubicīna hidrohlorīda ievadīšana liposomālas zāļu formas veidā mazina ekstravazācijas radītu bojājumu iespējamību. Ja rodas jebkādas ekstravazācijas pazīmes vai simptomi (piemēram, dedzināšanas sajūta vai eritēma), infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāatsāk citā vēnā. Lokālo reakciju var mazināt ekstravazācijas vietai aptuveni uz 30 minūtēm pielikts ledus. Celdoxome pegylated liposomal nedrīkst ievadīt intramuskulāri vai subkutāni.

Cukura diabēta pacienti

Lūdzam ņemt vērā, ka katrā Celdoxome pegylated liposomal flakonā ir saharoze, un deva tiek ievadīta ar 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīdumu infūzijām.

Informāciju par biežākajām blakusparādībām, kuru dēļ bija nepieciešama devas mainīšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana, skatīt 4.8. apakšpunktā.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar liposomālu doksorubicīnu nav veikti, bet II fāzes kombinētie pētījumi ar tradicionāliem ķīmijterapijas līdzekļiem ir veikti pacientēm ar ginekoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem. Lietojot vienlaicīgi zāles, kam ir zināma mijiedarbība ar standarta doksorubicīna hidrohlorīdu, jāievēro piesardzība. Celdoxome pegylated liposomal, tāpat kā citi doksorubicīna hidrohlorīda preparāti, var pastiprināt citu pretvēža līdzekļu toksisko iedarbību. Klīniskos pētījumos pacientiem ar norobežotiem audzējiem (tai skaitā krūts un olnīcu vēzi), kas vienlaicīgi saņēma ciklofosfamīdu vai taksānus, jaunu papildu toksicitāti nenovēroja. Pacientiem ar AIDS, lietojot standarta doksorubicīna hidrohlorīdu, ziņots par ciklofosfamīda izraisīta hemorāģiska cistīta paasinājumu un 6-merkaptopurīna hepatotoksicitātes pastiprināšanos. Lietojot vienlaicīgi citus citotoksiskus līdzekļus, īpaši mielotoksiskus līdzekļus, ir jāievēro piesardzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības, kamēr viņas vai viņu partneris saņem Celdoxome pegylated liposomal un sešus mēnešus pēc Celdoxome pegylated liposomal terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Iespējams, doksorubicīna hidrohlorīds, lietojot grūtniecības laikā, izraisa nopietnas iedzimtas anomālijas. Tādēļ Celdoxome pegylated liposomal grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai doksorubicīna hidrohlorīds izdalās cilvēka pienā. Tā kā daudzas zāles, tai skaitā antraciklīni, izdalās mātes pienā un var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības ar krūti barotiem zīdaiņiem, sievietei jāpārtrauc bērna barošana ar krūti pirms ārstēšanas uzsākšanas ar doksorubicīna hidrohlorīdu. Veselības aprūpes speciālisti iesaka ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nebarot zīdaiņus ar krūti, lai izvairītos no HIV pārmešanas.

Fertilitāte

Doksorubicīna hidrohlorīda ietekme uz cilvēka fertilitāti nav vērtēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Doksorubicīna hidrohlorīds neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr līdz šim klīniskajos pētījumos atsevišķos gadījumos (< 5 %) ar doksorubicīna hidrohlorīda lietošanu bija saistīts reibonis un miegainība. Pacientiem, kuriem rodas šīs reakcijas, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk (≥ 20 % pacientu) novērotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, slikta dūša, leukopēnija, anēmija un nogurums.

Smagas nevēlamās blakusparādības (3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas radās ≥ 2 % pacientu) bija neitropēnija, PPE, leukopēnija, limfopēnija, anēmija, trombocitopēnija, stomatīts, nogurums, caureja, vemšana, slikta dūša, paaugstināta ķermeņa temperatūra, aizdusa un pneimonija.

Retāk ziņotās smagās nevēlamās blakusparādības bija *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija, sāpes vēderā, citomegalovīrusa infekcija, tai skaitā tās izraisīts horioretinīts, astēnija, sirds apstāšanās, sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja, plaušu embolija, tromboflebīts, venoza tromboze, anafilaktiska reakcija, anafilaktoīda reakcija, toksiska epidermas nekrolīze un Stīvensa-Džonsona sindroms.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

5. tabulā apkopotas zāļu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, ar Celdoxome pegylated liposomal ārstējot 4 231 pacientu ar krūts vēzi, olnīcu vēzi, multiplo mielomu un ar AIDS saistītu KS. Iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības, un tās ir apzīmētas ar "b". Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā, kad tas ir nozīmīgi.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar Celdoxome pegylated liposomal ārstētajiem pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums, visas smaguma pakāpes	Zāļu nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Sepse
		Pneimonija
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> izraisīta pneimonija
		Citomegalovīrusa infekcija, tai skaitā tās izraisīts horioretinīts
		<i>Mycobacterium avium</i> kompleksa izraisīta infekcija
		Kandidoze
		<i>Herpes zoster</i>
		Urīnceļu infekcija
		Infekcija
		Augšējo elpceļu infekcija
		Mutes kandidoze
		Folikulīts
		Faringīts
		Nazofaringīts
	Retāk	<i>Herpes simplex</i>
	Reti	Sēnīšu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Nav zināmi	Oportūnistiska infekcija (tai skaitā <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> un tuberkuloze) ^a
		Akūta mieloleikoze ^b
		Mielodisplastiskais sindroms ^b
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Jaunveidojums mutē ^b
		Leikopēnija
		Neitropēnija
		Limfopēnija
	Bieži	Anēmija (tai skaitā hipohroma)
		Trombocitopēnija
		Febrila neitropēnija
	Retāk	Pancitopēnija
		Trombocitoze
	Reti	Kaulu smadzeņu mazspēja

Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība Anafilaktiska reakcija
	Reti	Anafilaktoīda reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Kaheksija Dehidratācija Hipokalēmija Hiponatrēmija Hipokalciēmija
		Hiperkalēmija
		Hipomagnēmija
	Retāk	
Psihiskie traucējumi	Bieži	Apjukums Trauksme Depresija Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Perifēra neiropātija Perifēra sensora neiropātija Neiralģija Parestēzija Hipoestēzija Disgeīzija Galvas sāpes Letargija Reibonis
	Retāk	Polineiropātija Krampji Sinkope Dizestēzija Miegainība
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts
	Retāk	Redzes miglošanās Pastiprināta asarošana
	Reti	Retinīts
Sirds funkcijas traucējumi ^a	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Sirdsklauves Sirds apstāšanās Sirds mazspēja Sastrēguma sirds mazspēja Kardiomiopātija Kardiotoksicitāte
	Reti	Ventrikulāra aritmija Hisa kūlīša labā zara blokāde Impulsu pārvades traucējumi Atrioventrikulāra blokāde Cianoze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija Hipotensija Pietvīkums
	Retāk	Plaušu embolija Nekroze infūzijas vietā (tai skaitā mīksto audu nekroze un ādas nekroze) Flebīts Ortostatiska hipotensija
	Reti	Tromboflebīts Venoza tromboze

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Vazodilatācija
		Aizdusa
		Aizdusa slodzes laikā
		Deguna asiņošana
	Retāk	Klepus
		Astma
	Reti	Diskomforta sajūta krūškurvī
	Nav zināms	Spiediena sajūta rīklē
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Intersticiāla plaušu slimība
		Stomatīts
		Slikta dūša
		Vemšana
		Caureja
	Bieži	Aizcietējums
		Gastrīts
		Aftozs stomatīts
		Čūlas mutē
		Dispepsija
		Disfāģija
		Ezofagīts
		Sāpes vēderā
		Sāpes vēdera augšdaļā
		Sāpes mutē
		Sausums mutē
	Retāk	Flatulence
		Gingivīts
	Reti	Glosīts
		Lūpu čūlas
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ^a
		Izsitumi (tai skaitā eritematozi, makulopapulozi un papulozi)
		Alopēcija
	Bieži	Ādas lobīšanās
		Pūšļi
		Sausa āda
		Eritēma
		Nieze
		Hiperhidroze
		Ādas hiperpigmentācija
	Retāk	Dermatīts
		Eksfoliatīvs dermatīts
		Akne
		Ādas čūlas
		Alerģisks dermatīts
		Nātrene
		Ādas krāsas izmaiņas
		Petēhijas
		Pigmentācijas traucējumi
		Nagu bojājumi
	Reti	Toksiska epidermas nekrolīze
		Multiformā eritēma
		Bullozs dermatīts
		Lihenoīda keratoze
	Nav zināmi	Stīvensa-Džonsona sindroms ^b
Skeleta-muskuļu un	Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu sāpes (tai skaitā krūškurvja

saistaudu sistēmas bojājumi		skeleta-muskuļu sāpes, muguras sāpes un sāpes ekstremitātēs)
	Bieži	Muskuļu spazmas
		Muskuļu sāpes
		Locītavu sāpes
		Kaulu sāpes
	Retāk	Muskuļu vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Dizūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi	Retāk	Sāpes krūšu dziedzeros
	Reti	Maksts infekcija
		Sēklinieku maisiņa eritēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra
		Nogurums
		Ar infūziju saistīta reakcija
	Bieži	Sāpes
		Sāpes krūškurvī
		Gripai līdzīgi simptomi
		Drebuļi
		Glotādu iekaisums
		Astēnija
		Svārgums
		Tūska
		Perifēra tūska
	Retāk	Ekstravazācija ievadišanas vietā
		Reakcija injekcijas vietā
		Sejas tūska
		Hipertermija
	Reti	Glotādas bojājums
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Samazināta izsviedes frakcija
	Reti	Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti (tai skaitā paaugstināts bilirubīna, alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs)
		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Staru terapijas rikošeta fenomens ^a

^a Skatīt "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

^b Pēcreģistrācijas periodā novērotā nevēlama blakusparādība.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Palmāri-plantāra eritrodizestēzija

Krūts/olnīcu vēža pētījumos visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija palmāri-plantārā eritrodizestēzija (PPE). Krūts/olnīcu vēža pētījumos ziņotā PPE kopējā sastopamība bija attiecīgi 41,3 % un 51,1 %. Šī reakcija vairumā gadījumu bija viegla, un par smagiem (3. pakāpes) gadījumiem ziņots attiecīgi 16,3 % un 19,6 % pacientu. Ziņotā dzīvībai bīstamo (4. pakāpes) gadījumu sastopamība bija < 1 %. Retos gadījumos PPE dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana (attiecīgi 1,9 % un 10,8 % gadījumu). Par PPE ziņots 16 % ar Celdoxome pegylated liposomal un bortezomība

kombināciju ārstēto multiplās mielomas pacientu. Par 3. pakāpes PPE ziņots 5 % pacientu. Par 4. pakāpes PPE nav ziņots. Ar AIDS saistītās KS pacientu populācijā PPE rādītājs bija būtiski mazāks (1,3 % – jebkura pakāpe, 0,4 % – 3. pakāpes PPE, neviens gadījums – 4. pakāpes PPE). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Oportunistiskās infekcijas

Liposomāla doksorubicīna klīniskajos pētījumos bieži ir novērotas ar elpceļiem saistītas nevēlamas blakusparādības, kas AIDS populācijā var būt saistītas ar oportunistiskām infekcijām (OI). KS pacientiem pēc liposomāla doksorubicīna lietošanas ir novērotas oportunistiskas infekcijas, un tās bieži ir novērotas pacientiem ar HIV izraisītu imūndeficītu. Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās OI bija kandidoze, citomegalovīrusa infekcijas, *herpes simplex*, *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija un *Mycobacterium avium* kompleksa izraisītas infekcijas.

Kardiotoksicitāte

Palielināta sastrēguma sirds mazspējas sastopamība ir saistīta ar doksorubicīna terapiju, ja kumulatīvā deva dzīves laikā ir $> 450 \text{ mg/m}^2$ vai mazāka pacientiem ar kardiāliem riska faktoriem. Endomiokardiālā biopsijā 9 no 10 pacientiem, kuriem bija ar AIDS saistīta KS un kuri saņēma par 460 mg/m^2 lielākas liposomāla doksorubicīna kumulatīvās devas, netika iegūti pierādījumi antraciklīnu izraisītai kardiomiopātijai. Ieteicamā Celdoxome pegylated liposomal deva pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, ir 20 mg/m^2 ik pēc 2 – 3 nedēļām. Kumulatīvā deva, kuras gadījumā kardiotoksicitāte šiem pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, radītu bažas par toksisku ietekmi uz sirdi ($> 400 \text{ mg/m}^2$), būtu nepieciešami vairāk nekā 20 Celdoxome pegylated liposomal terapijas kursi 40 – 60 nedēļu laikā.

Endomiokardiālas biopsijas veica arī 8 pacientiem ar norobežotu audzēju, kuriem kumulatīvā antraciklīnu deva bija 509 mg/m^2 – 1680 mg/m^2 . Kardiotoksicitātes vērtējums pēc *Billingham* skalas bija 0-1,5. Šis vērtējums liecina, ka toksiskas ietekmes uz sirdi nav vai tā ir viegla.

Pivotālā III fāzes pētījumā salīdzinājumā ar doksorubicīnu 58/509 (11,4 %) randomizēto pacientu (10 pacienti ārstēti ar liposomāla doksorubicīna 50 mg/m^2 devu ik pēc 4 nedēļām, salīdzinot ar 48 pacientiem, kas ārstēti ar doksorubicīna 60 mg/m^2 devu ik pēc 3 nedēļām) sasniedza protokolā noteiktos kardiotoksicitātes kritērijus ārstēšanas un/vai novērošanas perioda laikā. Kardiotoksicitāti definēja kā samazināšanos par 20 punktiem vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ja kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) miera stāvoklī saglabājās normas robežās, vai samazināšanos par 10 punktiem vai vairāk, ja KKIF novirzījās no normas (mazāka par normas apakšējo robežu). Nevienam no 10 ar liposomālu doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, kuriem pēc KKIF kritērijiem bija vērojama toksiska ietekme uz sirdi, neradās sastrēguma sirds mazspējas (SSM) pazīmes un simptomi. Turpretī 10 no 48 ar doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, kuriem pēc KKIF kritērijiem bija kardiotoksicitāte, radās arī SSM pazīmes un simptomi.

Pacientiem ar norobežotiem audzējiem, tai skaitā pacienšu apakšgrupai ar krūts un olnīcu vēzi, kas ārstēti ar devu 50 mg/m^2 katrā ciklā un saņēma dzīves laika kumulatīvo antraciklīnu devu līdz 1532 mg/m^2 , klīniski nozīmīgu sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija maza. No 418 pacientiem, kuri ārstēti ar liposomāla doksorubicīna devu 50 mg/m^2 katrā ciklā un kuriem noteikta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) sākotnējā stāvoklī un veikts vismaz viens novērošanas mērījums ar MUGA skenēšanu, 88 pacientiem kumulatīvā antraciklīnu deva bija $> 400 \text{ mg/m}^2$; šāds iedarbības līmenis ir saistīts ar paaugstinātu kardiovaskulārās toksicitātes risku, lietojot tradicionālo doksorubicīnu. Tikai 13 no šiem 88 pacientiem (15 %) bija vismaz viena klīniski nozīmīga KKIF izmaiņa, kas definēta kā $\text{KKIF} < 45 \%$ vai samazināšanās par vismaz 20 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Turklāt tikai 1 pacients (kumulatīvā antraciklīnu deva 944 mg/m^2) pārtrauca pētījuma ārstēšanu sastrēguma sirds mazspējas klīnisko simptomu dēļ.

Staru terapijas rikošeta fenomens

Ādas reakcijas atkārtošanās iepriekšējas staru terapijas dēļ, lietojot liposomālu doksorubicīnu, radās

retāk.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.*

4.9. Pārdozēšana

Akūta doksorubicīna hidrohlorīda pārdozēšana pastiprina toksisko ietekmi, kas izpaužas ar mukozītu, leukopēniju un trombocitopēniju. Akūtas pārdozēšanas ārstēšana pacientiem ar smagu kaulu smadzeņu nomākumu ietver hospitalizāciju, antibiotikas, trombocītu un granulocītu transfūzijas un mukozīta simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citotoksiskas antibiotikas un tām līdzīgās vielas, ATĶ kods: L01DB01.

Darbības mehānisms

Celdoxome pegylated liposomal aktīvā viela ir doksorubicīna hidrohlorīds – citotoksiska antraciklīnu grupas antibiotika, kas iegūta no *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Precīzs doksorubicīna pretaudzēju darbības mehānisms nav zināms. Kopumā uzskata, ka DNS, RNS un olbaltumvielu sintēzes nomākums izraisa lielāko daļu citotoksiskās iedarbības. To, iespējams, izraisa antraciklīna iekļaušanās starp DNS dubultspirāles blakus esošiem bāzu pāriem, tādējādi novēršot to atvēršanos replikācijai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

III fāzes, randomizētu pētījumu, kurā tika salīdzināts liposomālais doksorubicīns ar doksorubicīnu pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, pabeidza 509 pacientes. Tika sasniegts protokolā noteiktais mērķis, kas pierādīja, ka liposomālais doksorubicīns ir līdzvērtīgs doksorubicīnam, dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) riska attiecība (RA) bija 1,00 (RA 95 % TI = 0,82-1,22). PFS ārstēšanas RA, koriģējot atbilstoši prognostiskajiem mainīgajiem lielumiem, bija tāda pati kā PFS ITT (*intention to treat* – ārstēšanai paredzēto) populācijā.

Kardiotoksiskitātes primārā analīze liecināja, ka kardiāla notikuma kā antraciklīna kumulatīvās devas funkcijas attīstības risks bija nozīmīgi zemāks, lietojot liposomālo doksorubicīnu salīdzinājumā ar doksorubicīnu (RA = 3,16, $p < 0,001$). Lietojot liposomālo doksorubicīnu kumulatīvās devās virs 450 mg/m², kardiāli notikumi netika novēroti.

III fāzes salīdzinošo pētījumu, kurā tika salīdzināts liposomālais doksorubicīns ar topotekānu pacientēm ar epiteliālu olnīcu vēzi pēc neveiksmīgās pirmās izvēles, platīnu saturošas ķīmijterapijas, pabeidza 474 pacientes. Ar liposomālu doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar topotekānu ārstētiem pacientiem, bija ieguvums attiecībā uz kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*), par ko liecina riska attiecība (RA) 1,216 (95 % TI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Dzīvildzes rādītāji, lietojot liposomālu doksorubicīnu, 1., 2. un 3. gadā bija attiecīgi 56,3 %, 34,7 % un 20,2 % salīdzinājumā ar 54,0 %, 23,6 % un 13,2 % topotekāna grupā.

Pacientu apakšgrupā, kurai bija pret platīnu jutīga slimība, starpība bija lielāka: RA 1,432 (95 % TI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Dzīvildzes rādītāji, lietojot liposomālu doksorubicīnu, 1., 2. un 3. gadā bija attiecīgi 74,1 %, 51,2 % un 28,4 % salīdzinājumā ar 66,2 %, 31,0 % un 17,5 % topotekāna grupā.

Pacientu apakšgrupā, kurā slimība bija refraktāra pret platīnu saturošu terapiju, ārstēšanas rādītāji bija līdzīgi: RA 1,069 (95 % TI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Dzīvildzes rādītāji, lietojot liposomālu doksorubicīnu, 1., 2. un 3. gadā bija attiecīgi 41,5 %, 21,1 % un 13,8 % salīdzinājumā ar 43,2 %, 17,2 % un 9,5 % topotekāna grupā.

Randomizētā, paralēlu grupu, atklātā, daudzcentru III fāzes pētījumā, kurā tika salīdzināts liposomāla doksorubicīna un bortezumiba kombinētās terapijas drošums un efektivitāte ar bortezumiba monoterapijas drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar multiplo mielomu, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz 1 terapiju un kuriem nenovēroja slimības progresēšanu, saņemot antraciklīnu saturošu terapiju, piedalījās 646 pacienti. Pacientiem, kurus ārstēja ar liposomāla doksorubicīna un bortezumiba kombinēto terapiju, bija uzlabošanās attiecībā uz terapijas primāro mērķa kritēriju, proti, laiku līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to progression*), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar bortezumiba monoterapiju; par ko liecināja riska samazināšanās (RR – *risk reduction*) par 35 % (95 % TI: 21-47 %), $p < 0,0001$, pamatojoties uz 407 TTP gadījumiem. TTP mediāna pacientiem, kuri saņēma bortezumiba monoterapiju, bija 6,9 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma liposomāla doksorubicīna un bortezumiba kombinēto terapiju — 8,9 mēneši. Protokolā noteiktā starpposma analīze (pamatojoties uz 249 TPP gadījumiem) bija par iemeslu priekšlaicīgai pētījuma pārtraukšanai efektivitātes dēļ. Starpposma analīzes rezultāti liecināja par TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI: 29-57 %), $p < 0,0001$. TTP mediāna pacientiem, kuri saņēma bortezumiba monoterapiju bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma liposomāla doksorubicīna un bortezumiba kombinēto terapiju — 9,3 mēneši. Šie rezultāti, lai gan par nepilnu periodu, tika izmantoti protokolā noteiktajai galīgajai analīzei. Kopējās dzīvildzes (OS) galīgās analīzes rezultāti, kas iegūti pēc 8,6 gadiem (mediāna) ilga novērošanas perioda, neuzrādīja nozīmīgas OS atšķirības abās terapijas grupās. Bortezumiba monoterapiju saņēmušajiem pacientiem OS mediāna bija 30,8 mēneši (95 % TI: 25,2-36,5) un liposomāla doksorubicīna un bortezumiba kombinēto terapiju saņēmušajiem pacientiem OS mediāna bija 33,0 mēneši (95 % TI: 28,9-37,1 mēnesis).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Celdoxome pegylated liposomal ir ilgstoši cirkulējoša pegilēta liposomāla doksorubicīna hidrohlorīda zāļu forma. Pegilēto liposomu virsmai ir pievienoti hidrofila polimēra metoksipolietilēnglikola (MPEG) segmenti. Šīs lineārās MPEG grupas stiepjas no liposomu virsmas, veidojot aizsargapvalku, kas mazina mijiedarbību starp lipīdu divslāņu membrānu un plazmas sastāvdaļām. Tas ļauj Celdoxome pegylated liposomal liposomām ilgāk cirkulēt asinsritē. Pegilētās liposomas ir pietiekami mazas (vidējais diametrs aptuveni 100 nm), lai neskartas izkļūtu caur patoloģiskiem audzēju apgādājošiem asinsvadiem (ekstravāzācija). Pierādījumi pegilētu liposomu izkļūšanai no asinsvadiem un to nokļūšanai un uzkrāšanai audzējos ir iegūti pelēm ar C-26 resnās zarnas karcinomu un transgēniskām pelēm ar KS līdzīgiem bojājumiem. Pegilētām liposomām ir arī zemas caurlaidības lipīdu matrice un iekšējā ūdens bufersistēma, kas kombinācijā nodrošina doksorubicīna hidrohlorīda iekapsulēšanu liposomās visu laiku, kamēr tās atrodas asinsritē.

Liposomāla doksorubicīna hidrohlorīda plazmas farmakokinētika cilvēkiem būtiski atšķiras no farmakokinētikas, kas aprakstīta literatūrā standarta doksorubicīna hidrohlorīda preparātiem. Mazas liposomāla doksorubicīna hidrohlorīda devas (10 mg/m²-20 mg/m²) farmakokinētika bija lineāra. Liposomāla doksorubicīna hidrohlorīda farmakokinētika 10 mg/m²-60 mg/m² devas robežās nebija lineāra. Standarta doksorubicīna hidrohlorīds plaši izkļiedējas audos (izkļiedes tilpums: no 700 līdz 1 100 l/m²) un ar ātru eliminācijas klīrensu (no 24 līdz 73 l/h/m²). Turpretim liposomāla doksorubicīna hidrohlorīda farmakokinētiskās īpašības liecina, ka tas galvenokārt ir saistīts ar asinsvadu šķidruma tilpumu un ka doksorubicīna klīrenss no asinīm ir atkarīgs no liposomālā nesēja. Doksorubicīns kļūst pieejams pēc tam, kad liposomas ir izkļuvušas no asinsvadiem un nokļuvušas audu telpā.

Līdzvērtīgās devās liposomāla doksorubicīna hidrohlorīda, kas ir galvenokārt pegilēts liposomāla doksorubicīna hidrohlorīds (satur 90 %-95 % noteiktā doksorubicīna), koncentrācija plazmā un AUC ir būtiski augstāka, nekā tiek sasniegts, lietojot standarta doksorubicīna hidrohlorīda preparātus.

Celdoxome pegylated liposomal nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Populācijas farmakokinētika

Liposomāla doksorubicīna farmakokinētiku vērtēja 120 pacientiem no 10 dažādiem klīniskiem pētījumiem, izmantojot populācijas farmakokinētikas pieeju. Liposomāla doksorubicīna farmakokinētiku 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 devas robežās vislabāk raksturoja divu nodalījumu nelineārs modelis ar 0. kārtas ievadi un *Michaelis-Menten* eliminācija. Liposomāla doksorubicīna vidējais iekšējais klīrenss bija $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (diapazons: $0,008$ - $0,152 \text{ l/h/m}^2$) un vidējais centrālais izkliedes tilpums – $1,93 \text{ l/m}^2$ (diapazons: $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$), kas aptuveni atbilst plazmas tilpumam. Šķietamais eliminācijas pusperiods bija 24-231 stunda, vidēji 73,9 stundas.

Pacientes ar krūts vēzi

Liposomāla doksorubicīna farmakokinētika, kas noteikta 18 pacientēm ar krūts karcinomu, bija līdzīga farmakokinētikai, kas noteikta lielākai 120 pacientu grupai ar dažāda veida vēžiem. Vidējais iekšējais klīrenss bija $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (diapazons: $0,008$ - $0,027 \text{ l/h/m}^2$), vidējais centrālais izkliedes tilpums – $1,46 \text{ l/m}^2$ (diapazons: $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$). Vidējais šķietamais eliminācijas pusperiods bija 71,5 stundas (diapazons: 45,2-98,5 stundas).

Pacientes ar olnīcu vēzi

Liposomāla doksorubicīna farmakokinētika, kas noteikta 11 pacientēm ar olnīcu karcinomu, bija līdzīga farmakokinētikai, kas noteikta lielākai 120 pacientu grupai ar dažāda veida vēžiem. Vidējais iekšējais klīrenss bija $0,021 \text{ l/h/m}^2$ (diapazons: $0,009$ - $0,041 \text{ l/h/m}^2$), vidējais centrālais izkliedes tilpums – $1,95 \text{ l/m}^2$ (diapazons: $1,67$ - $2,40 \text{ l/m}^2$). Vidējais šķietamais eliminācijas pusperiods bija 75,0 stundas (diapazons: 36,1-125 stundas).

Ar AIDS saistītas KS pacienti

Liposomāla doksorubicīna plazmas farmakokinētiku vērtēja 23 pacientiem ar KS, kas saņēma vienreizēju 20 mg/m^2 devu 30 min infūzijas veidā. Liposomāla doksorubicīna farmakokinētikas rādītāji (atspoguļo galvenokārt pegilēta liposomāla doksorubicīna hidrohlorīdu un zemu neiekapsulēta doksorubicīna hidrohlorīda līmeni), kas novēroti pēc 20 mg/m^2 devu lietošanas, norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Farmakokinētikas rādītāji ar liposomālu doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS

	Vidējais $\pm$ standarta kļūda
Rādītājs	20 mg/m^2 (n = 23)
Maksimālā koncentrācija plazmā* ($\mu\text{g/ml}$)	$8,34 \pm 0,49$
Plazmas klīrenss (l/h/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Izkliedes tilpums (l/m^2)	$2,72 \pm 0,120$
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	$590,00 \pm 58,7$
λ_1 eliminācijas pusperiods (stundas)	$5,2 \pm 1,4$
λ_2 eliminācijas pusperiods (stundas)	$55,0 \pm 4,8$

* noteikts 30 minūšu infūzijas beigās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu pētījumos, kas veikti ar dzīvniekiem, liposomāla doksorubicīna toksiskās īpašības ir ļoti līdzīgas tām, kādas novērotas cilvēkiem, kuri saņem ilgstošas standarta doksorubicīna hidrohlorīda infūzijas. Lietojot liposomālu doksorubicīnu, doksorubicīna hidrohlorīda iekapsulēšana pegilētās liposomās izraisa šādas dažāda stipruma reakcijas.

Kardiotoksicitāte

Pētījumos ar trušiem pierādīts, ka liposomāla doksorubicīna toksiskā ietekme uz sirdi ir mazāka nekā tradicionāliem doksorubicīna hidrohlorīda preparātiem.

Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumos, kas veikti pēc atkārtotas liposomāla doksorubicīna lietošanas žurkām un suņiem, lietojot klīniski atbilstošas devas, novēroja nopietnu ādas iekaisumu un čūlu veidošanos. Pētījumā ar suņiem šo bojājumu rašanos un smagumu mazināja, samazinot devu vai pagarinot starplaiku starp devu ievadīšanu. Līdzīgi ādas bojājumi, kas aprakstīti kā palmāri-plantāra eritrodizestēzija, novēroti arī pacientiem pēc ilgstošas intravenozas infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Anafilaktoīda atbildes reakcija

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem pēc pegilētu liposomu (placebo) lietošanas novēroja akūtu atbildes reakciju ar hipotensiju, gļotādu bālumu, siekalošanos, vemšanu un paaugstinātas aktivitātes periodiem, kam sekoja samazināta aktivitāte un letarģija. Līdzīgu, bet vājāku atbildes reakciju novēroja arī ar liposomālu doksorubicīnu un standarta doksorubicīnu ārstētiem suņiem.

Hipotensīvās atbildes reakcijas izteiktība mazinājās pēc iepriekšējas ārstēšanas ar antihistamīna līdzekļiem. Tomēr atbildes reakcija nebija dzīvībai bīstama, un suņi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ātri atveseļojās.

Vietējā toksicitāte

Zemādas panesamības pētījumi liecina, ka liposomāls doksorubicīns, pretēji standarta doksorubicīna hidrohlorīdam, pēc iespējamās ekstravazācijas izraisa vājāku vietēju kairinājumu vai audu bojājumu.

Mutaģenēze un kancerogēnēze

Lai gan nav veikti pētījumi ar liposomālu doksorubicīnu, doksorubicīna hidrohlorīds, kas ir Celdoxome pegylated liposomal farmakoloģiski aktīvā sastāvdaļa, ir mutagēns un kancerogēns. Pegilētas placebo liposomas nav ne mutagēnas, ne genotoksiskas.

Reproduktīvā toksicitāte

Pēc vienreizējas 36 mg/kg devas ievadīšanas pelēm liposomāls doksorubicīns izraisīja vieglu vai vidēji izteiktu olnīcu un sēklinieku atrofiju. Pēc atkārtotas $\geq 0,25$ mg/kg dienas devas ievadīšanas žurkām konstatēja samazinātu sēklinieku masu un hipospermiju, un pēc atkārtotas 1 mg/kg dienas devas ievadīšanas suņiem bija difūza sēklas kanāliņu deģenerācija un izteikta spermatogēnēzes pavājināšanās (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nefrotoksicitāte

Pētījumā pierādīts, ka liposomāla doksorubicīna viena intravenoza deva, kas divas reizes pārsniedz klīnisko devu, toksiski iedarbojas uz nierēm pērtiķiem. Nefrotoksicitāte novērota, lietojot pat mazākas vienreizējas doksorubicīna hidrohlorīda devas žurkām un trušiņiem. Tā kā liposomāla doksorubicīna pēcreģistrācijas drošuma datu bāzes novērtēšana pacientiem neliecina par nozīmīgu liposomāla doksorubicīna nefrotoksicitāti, šie rezultāti pērtiķiem var būt nenozīmīgi, novērtējot risku pacientam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

N-(karbonil-metoksipolietilēnglikola 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3 fosfoetanolamīna nātrija sāls (MPEG-DSPE)

Fosfatidilholīns, hidroģenēts (sojas pupiņu) (HSPC)

Holest-5-ēn-3β-ols

Amonija sulfāts

Saharoze

Histidīns
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

18 mēneši

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 2°C-8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C-8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni un noplēšamu alumīnija un PP vāciņu, tilpums 10 ml (20 mg) vai 25 ml (50 mg).

Iepakojuma lielumi

1 flakons
10 flakoni

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nelietojiet materiālu, ja tajā redzamas nogulsnes vai kādas daļiņas.

Ar Celdoxome pegylated liposomal dispersiju jārīkojas uzmanīgi. Jālieto cimdi. Ja Celdoxome pegylated liposomal nokļūst uz ādas vai gļotādām, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Celdoxome pegylated liposomal jā sagatavo lietošanai un jāiznīcina tāpat kā citi pretvēža līdzekļi atbilstoši vietējām prasībām.

Jānosaka lietojamā Celdoxome pegylated liposomal deva (ņemot vērā ieteicamo devu un pacienta ķermeņa virsmas laukumu). Sterilā šļircē jāieviek nepieciešamais Celdoxome pegylated liposomal tilpums. Stingri jāievēro aseptikas tehnika, jo Celdoxome pegylated liposomal nesatur konservantus vai bakteriostatiskas vielas. Atbilstošā Celdoxome pegylated liposomal deva pirms lietošanas jāatšķaida ar 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijām. Devām < 90 mg Celdoxome pegylated

liposomal jāatšķaida ar 250 ml un devām ≥ 90 mg Celdoxome pegylated liposomal jāatšķaida ar 500 ml šķīduma. Šādu daudzumu var ievadīt infūzijas veidā 60 vai 90 minūšu laikā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Cita šķīdinātāja, izņemot 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijām, lietošana vai bakteriostatiska līdzekļa, piemēram, benzilspirta, klātbūtne var izraisīt Celdoxome pegylated liposomal nogulsņēšanos.

Celdoxome pegylated liposomal infūziju sistēmu ieteicams pievienot 5 % (50 mg/ml) glikozes intravenozas infūzijas sistēmas sānu atzaram. Infūziju var ievadīt perifērā vēnā. Nelietot ar sistēmā iestrādātiem filtriem.

Daļēji izlietotie flakoni ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15 septembris 2022

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai
doxorubicin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta infūziju dispersijas pagatavošanai satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda pegilētās liposomās.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur N-(karbonil-metoksipolietilēnglikola 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3 fosfoetanolamīna nātrija sāli, hydrogenētu fosfatidilholīnu (sojas pupiņu), holest-5-ēn-3β-olu, amonija sulfātu, saharozi, histidīnu, ūdeni injekcijām, sālskābi un nātrija hidroksīdu

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai

20 mg/10 ml
1 flakons
10 flakoni

50 mg/25 ml
1 flakons
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Citotoksisks līdzeklis

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

STIKLA FLAKONS (25 ml)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterils koncentrāts
doxorubicin hydrochloride

i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/25 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA STIKLA FLAKONS (10 ml)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterils koncentrāts
doxorubicin hydrochloride

i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

20 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai *doxorubicin hydrochloride*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Celdoxome pegylated liposomal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Celdoxome pegylated liposomal lietošanas
3. Kā lietot Celdoxome pegylated liposomal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Celdoxome pegylated liposomal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Celdoxome pegylated liposomal un kādam nolūkam to lieto

Celdoxome pegylated liposomal ir pretaudzēju līdzeklis.

Celdoxome pegylated liposomal lieto krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām ir sirdsdarbības traucējumu risks. Celdoxome pegylated liposomal lieto arī olnīcu vēža ārstēšanai. To lieto, lai iznīcinātu vēža šūnas, samazinātu audzēju, aizkavētu audzēja augšanu un pagarinātu dzīvildzi.

Kombinācijā ar citām zālēm, proti, bortezumību, Celdoxome pegylated liposomal lieto arī multiplās mielomas — asins vēža, ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz 1 terapiju.

Celdoxome pegylated liposomal lieto arī Kapoši sarkomas mazināšanai, tai skaitā, lai padarītu to plakanāku, gaišāku un pat samazinātu audzēju. Var mazināties vai izzust arī citi Kapoši sarkomas simptomi, piemēram, pietūkums ap audzēju.

Celdoxome pegylated liposomal satur zāles, kas var ietekmēt šūnas tā, lai selektīvi iznīcinātu vēža šūnas. Celdoxome pegylated liposomal sastāvā esošais doksorubicīna hidrohlorīds ir ieslēgts sīkās lodītēs, ko sauc par pegilētām liposomām un kas palīdz nogādāt zāles no asinsrites vēža audos, nevis veselos, normālos audos.

2. Kas Jums jāzina pirms Celdoxome pegylated liposomal lietošanas

Nelietojiet Celdoxome pegylated liposomal šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret doksorubicīna hidrohlorīdu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Celdoxome pegylated liposomal saņemšanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ārstē sirds vai aknu slimību;
- ja Jums ir cukura diabēts, jo Celdoxome pegylated liposomal satur cukuru, kura dēļ var būt nepieciešams pielāgot cukura diabēta ārstēšanu;
- ja Jums ir Kapoši sarkoma un izoperēta liesa;
- ja Jūs pamanāt mutē čūlas, krāsas izmaiņas vai jebkādu diskomfortu.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS) ir novērota pacientiem, kuri saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu, tostarp novēroti letāli gadījumi. Intersticiālas plaušu slimības (IPS) simptomi ir klepus un elpas trūkums, dažreiz ar drudzi, un šos simptomus neizraisa fiziskās aktivitātes. Ja Jums ir radušies simptomi, kas varētu liecināt par intersticiālu plaušu slimību, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Bērni un pusaudži

Celdoxome pegylated liposomal nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un Celdoxome pegylated liposomal

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- par visiem citiem vēža ārstēšanas līdzekļiem, ko Jūs lietojat vai esat lietojis, jo īpaša uzmanība nepieciešama gadījumā, ja saņemat ārstēšanu, kas mazina balto asins šūnu skaitu, jo tas var izraisīt arī turpmāku balto asins šūnu skaita samazināšanos. Ja Jūs neesat pārliecināts par to, kādu ārstēšanu Jūs esat saņēmis, vai par slimībām, kas Jums bijušas, konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Tā kā Celdoxome pegylated liposomal aktīvā sastāvdaļa doksorubicīna hidrohlorīds var izraisīt iedzimtus defektus, ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums ir grūtniecība. Izvairieties no grūtniecības, kamēr Jūs vai Jūsu partneris lieto Celdoxome pegylated liposomal un sešus mēnešus pēc Celdoxome pegylated liposomal terapijas pārtraukšanas.

Tā kā doksorubicīna hidrohlorīds var kaitēt ar krūti barotam zīdaiņim, sievietēm jāpārtrauc barot bērnu ar krūti pirms ārstēšanas ar Celdoxome pegylated liposomal uzsākšanas. Veselības aprūpes speciālisti iesaka ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no HIV pārnešanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet instrumentus vai mehānismus, ja jūtaties noguris vai miegains ārstēšanas ar Celdoxome pegylated liposomal dēļ.

Celdoxome pegylated liposomal satur sojas eļļu un nātriju

Celdoxome pegylated liposomal satur sojas eļļu. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles. Skatīt sadaļu "Nelietojiet Celdoxome pegylated liposomal šādos gadījumos". Celdoxome satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal ir unikāla zāļu forma. To nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

Cik daudz Celdoxome pegylated liposomal tiek ievadīts

Ja Jums tiek ārstēts krūts vai olnīcu vēzis, Celdoxome pegylated liposomal lietos devā 50 mg uz ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru (pamatojoties uz Jūsu auguma garumu un ķermeņa masu). Devu ievada atkārtoti ik pēc 4 nedēļām tik ilgi, kamēr slimība neprogresēs un kamēr Jums būs laba ārstēšanas panesamība.

Ja Jums tiek ārstēta multiplā mieloma un Jūs jau esat saņēmis vismaz 1 iepriekšēju terapiju, Celdoxome pegylated liposomal lietos devā 30 mg uz ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru (pamatojoties uz Jūsu auguma garumu un ķermeņa masu), ievadot 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā bortezomība 3 nedēļu ārstēšanas cikla 4. dienā tūlīt pēc bortezomība infūzijas. Zāles

turpina lietot tik ilgi, kamēr Jums ir apmierinoša atbildes reakcija un Jūs panesat ārstēšanu.

Ja Jums tiek ārstēta Kapoši sarkoma, Celdoxome pegylated liposomal lietos devā 20 mg uz ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru (pamatojoties uz Jūsu auguma garumu un ķermeņa masu). Devu ievada atkārtoti ik pēc 2 līdz 3 nedēļām 2-3 mēnešus, pēc tam tik bieži, cik nepieciešams stāvokļa uzlabošanās uzturēšanai.

Kā Celdoxome pegylated liposomal ievada

Ārsts ievadīs Jums Celdoxome pegylated liposomal intravenozas pilienu injekcijas (infūzijas) veidā. Atkarībā no devas un indikācijas šī infūzija var ilgt no 30 minūtēm līdz vairāk nekā vienai stundai (t.i., 90 minūtēm).

Ja esat lietojis Celdoxome pegylated liposomal vairāk nekā noteikts

Akūta pārdozēšana pastiprina blakusparādības, piemēram, čūlas mutes dobumā, vai mazina balto asins šūnu un trombocītu skaitu asinīs. Ārstēšana ietvers antibiotiku lietošanu, trombocītu pārliešanu, balto asins šūnu veidošanos stimulējošu faktoru lietošanu un mutes dobuma čūlu simptomātisku ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Infūzijas laikā

Celdoxome pegylated liposomal infūzijas laikā var rasties šādas reakcijas:

- smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska, apgrūtināta rīšana vai elpošana, niezoši izsitumi (nātrene);
- plaušu elpceļu iekaisums un sašaurināšanās, kas izraisa klepu, sēkšanu un elpas trūkumu (astma);
- pietvīkums, svīšana, drebuļi vai drudzis;
- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī;
- muguras sāpes;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- ātra sirdsdarbība;
- krampji (lēkmes).

Ir iespējama injekcijas šķidrums noplūde no vēnas zemādas audos. Ja infūzija rada dedzināšanu vai sāpes Celdoxome pegylated liposomal devas ievadīšanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām:

- Jums rodas drudzis, noguruma sajūta vai zilumu vai asiņošanas pazīmes (ļoti bieži);
- apsarkums, tūska, ādas lobīšanās vai jutīgums, galvenokārt uz plaukstām un pēdām ("plaukstu-pēdu" sindroms). Šīs reakcijas ir novērotas ļoti bieži, un dažkārt tās ir smagas. Smagos gadījumos šīs reakcijas var traucēt darīt dažus ikdienas darbus, un līdz to pilnīgai izzušanai var paiet 4 nedēļas vai pat ilgāks laiks. Ārsts var atlikt nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanu un/vai samazināt zāļu devu (skatīt turpmāk "Stratēģija plaukstu-pēdu sindroma profilaksei un ārstēšanai");
- čūlas mutē, stipra caureja, vemšana vai slikta dūša (ļoti bieži);
- infekcijas (bieži), tai skaitā plaušu infekcijas (pneimonijs) vai infekcijas, kas var ietekmēt redzi;
- elpas trūkums (bieži);

- stipras sāpes vēderā (bieži);
- izteikts vājums (bieži);
- smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska, apgrūtināta rīšana vai elpošana, niezoši izsitumi jeb nātrene (retāk);
- sirds apstāšanās (sirds pārstāj pukstēt), sirds mazspēja, kad sirds nespēj pārsūknēt pietiekami daudz asiņu pārējam organismam, un tas, savukārt, var izraisīt elpas trūkumu un kāju tūska (retāk);
- trombs, kas pārvietojas uz plaušām un izraisa sāpes krūškurvī un elpas trūkumu (retāk);
- kājas mīksto audu pietūkums, siltuma sajūta vai jutīgums, dažreiz ar sāpēm, kas pastiprinās stāvēt vai staigājot (reti);
- ļoti izteikti vai dzīvībai bīstami izsitumi ar pūšļu veidošanos un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (Stīvensa-Džonsona sindroms) vai gandrīz pa visu ķermeni (toksiska epidermas nekrolīze) (reti).

Citas blakusparādības

Infūziju starplaikos var rasties šādas reakcijas.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas var palielināt infekciju iespējamību. Retos gadījumos maza balto asins šūnu skaita dēļ ir iespējama smaga infekcija. Anēmija (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās) var izraisīt nogurumu, bet trombocītu skaita samazināšanās asinīs var paaugstināt asiņošanas risku. Tā kā ir iespējamas izmaiņas asins šūnās, Jums ir nepieciešamas regulāras asins analīzes;
- samazināta ēstgriba;
- aizcietējums;
- ādas izsitumi, tai skaitā ādas apsārtums, alerģiski ādas izsitumi, sarkani vai piepacelti ādas izsitumi;
- matu izkrišana;
- sāpes, tai skaitā muskuļu un krūškurvja muskuļu, locītavu, roku vai kāju sāpes;
- ļoti izteikta noguruma sajūta.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, tai skaitā smaga infekcija visā organismā (sepsē), plaušu infekcijas, *herpes zoster* vīrusa infekcijas (jostas roze), noteikta veida bakteriāla infekcija (*Mycobacterium avium* kompleksa izraisīta infekcija), urīnceļu infekcija, sēnīšu infekcijas (tai skaitā piena sēnīte vai mutes piena sēnīte), matu saknīšu infekcija, rīkles infekcija vai kairinājums, deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (saaukstēšanās);
- mazs noteikta veida balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaits asinīs un drudzis;
- ļoti izteikta ķermeņa masas un muskuļu masas samazināšanās, nepietiekams ūdens daudzums organismā (dehidratācija), zems kālija, nātrijs vai kalcija līmenis asinīs;
- apjukuma sajūta, trauksmes sajūta, depresija, miega traucējumi;
- nervu bojājumi, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu, sāpes vai sāpju sajūtas izzušanu, nervu sāpes, neparastas sajūtas ādā (piemēram, tirpšanas vai durstīšanas sajūta), sajūtu vai jutīguma vājināšanās, īpaši ādā;
- garšas sajūtas izmaiņas, galvassāpes, ļoti izteikta miegainības sajūta kopā ar nespēku, reibonis;
- acu iekaisums (konjunktivīts);
- ātra sirdsdarbība;
- augsts vai zems asinsspiediens, pietvīkums;
- elpas trūkums, ko var izraisīt fiziska slodze, deguna asiņošana, klepus;
- kuņģa vai barības vada gļotādas iekaisums, čūlas (jēlumi) mutē, gremošanas traucējumi, apgrūtināta rīšana, sāpes mutē, sausa mute;
- ādas bojājumi, tai skaitā ādas zvīņošanās vai sausa āda, ādas apsārtums, pūšļi vai čūlas (jēlumi) uz ādas, nieze, tumši plankumi uz ādas;
- pārmērīga svīšana;
- muskuļu spazmas vai sāpes;
- sāpes, tai skaitā muskuļu, kaulu vai muguras sāpes;
- sāpes urinējot;

- alerģiska reakcija uz zāļu infūziju, gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, ķermeņa dobumu un kanālu, piemēram, deguna, mutes vai trahejas, gļotādu iekaisums, vājuma sajūta, slikta vispārējā pašsajūta, pietūkums organismā uzkrātā šķidruma dēļ, plaukstu, potīšu vai pēdu tūska;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Ja izmanto Celdoxome pegylated liposomal monoterapiju, dažu minēto blakusparādību rašanās ir mazāk iespējama, vai arī dažas var nerasties vispār.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- *herpes simplex* vīrusa infekcijas (aukstumpumpas vai dzimumorgānu herpes), sēnīšu infekcija;
- mazs visu asins šūnu skaits, palielināts trombocītu (šūnu, kas palīdz sarecēt asinīm) skaits;
- alerģiska reakcija;
- augsts kālija līmenis asinīs, zems magnija līmenis asinīs;
- nervu bojājums, kas ietekmē vairāk nekā vienu ķermeņa apvidu;
- krampji (lēkmes), gābonis;
- nepatīkama vai sāpju sajūta, īpaši pieskaroties, miegainības sajūta;
- redzes miglošanās, asarošana;
- strauja vai neritmiska sirdsdarbība (sirdsklauves), sirds muskuļa slimība, sirds bojājums;
- audu bojājums (nekroze) injekcijas vietā, vēnu iekaisums, kas izraisa pietūkumu un sāpes, reibona sajūta pēc piecelšanās sēdus vai stāvus;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- gāzu krāšanās vēderā, smaganu iekaisums (gingivīts);
- ādas bojājumi vai izsitumi, tai skaitā ādas zvīņošana vai lobīšanās, alerģiski ādas izsitumi, čūlas (jēlumi) vai nātrene uz ādas, ādas krāsas izmaiņas, ādas dabiskās krāsas (pigmentācijas) izmaiņas, zemādas asiņošanas izraisīti sīki sarkani vai purpurkrāsas punktiņi ādā, nagu bojājumi, akne;
- muskuļu vājums;
- sāpes krūšu dziedzeros;
- kairinājums vai sāpes injekcijas vietā;
- sejas tūska, augsta ķermeņa temperatūra;
- simptomu (piemēram, iekaisuma, apsārtuma vai sāpju) atjaunošanās iepriekš apstarotajā vai ar ķīmijterapijas līdzekļa intravenozo injekciju bojātajā ķermeņa daļā.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- infekcija cilvēkiem ar vāju imūno sistēmu;
- mazs kaulu smadzeņu saražoto asins šūnu skaits;
- tīklenes iekaisums, kas var izraisīt redzes izmaiņas vai aklumu;
- sirds ritma novirzes no normas, sirdsdarbības pieraksta novirzes no normas EKG (elektrokardiogrammā), iespējams, kopā ar lēnu sirdsdarbību, sirds bojājums, kas ietekmē sirdsdarbību un ritmu, zilgana ādas un gļotādu nokrāsa, ko izraisa mazs skābekļa daudzums asinīs;
- asinsvadu paplašināšanās;
- spiediena sajūta rīklē;
- sāpīga un pietūkusi mēle, lūpu čūla (jēlums);
- ādas izsitumi kopā ar šķidruma pilniem pūšļiem;
- maksts infekcija, sēklinieku maisiņa apsārtums;
- ķermeņa dobumu un kanālu, piemēram, deguna, mutes vai trahejas, gļotādu bojājums;
- aknu asins analīžu rezultātu novirzes no normas, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- asins vēzis, kas strauji attīstās un ietekmē asins šūnas (akūta mieloleikoze), kaulu smadzeņu slimība, kas ietekmē asins šūnas (mielodisplastiskais sindroms), mutes vai lūpu vēzis.
- klepošana un elpas trūkums, iespējams, kopā ar drudzi; un šos simptomus neizraisa fiziskās aktivitātes (intersticiāla plaušu slimība).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

Stratēģija plaukstu-pēdu sindroma profilaksei un ārstēšanai

- ja iespējams, mērcējiet plauksta un/vai pēdas auksta ūdens bļodā (piemēram, skatoties televizoru, lasot vai klausoties radio);
- plauksta un pēdas nedrīkst būt nosegtas (nevalkāji cimdus, zeķes u.c.);
- uzturieties vēsās vietās;
- karstā laikā ejiet vēsā vannā;
- izvairieties no enerģiskām nodarbēm, kas var izraisīt pēdu traumu (piemēram, skriešanas);
- izvairieties no ādas pakļaušanas ļoti karsta ūdens iedarbībai (piemēram, dzākuzi vannā, saunā);
- izvairieties no ciešu apavu vai augstpapēžu kurpju valkāšanas.

Piridoksīns (B6 vitamīns):

- B6 vitamīns ir pieejams bez receptes.
- Lietojiet 50-150 mg dienā, līdzko parādās pirmās apsārtuma pazīmes vai tirpšana.

5. Kā uzglabāt Celdoxome pegylated liposomal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes.

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 2°C-8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C-8°C temperatūrā. Daļēji izlietoti flakoni ir jāiznīcina.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās satur nogulsnes vai citas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Celdoxome pegylated liposomal satur

- Aktīvā viela ir doksorubicīna hidrohlorīds. Katrs ml Celdoxome pegylated liposomal satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda pegilētās liposomās.
- Citas sastāvdaļas ir N-(karbonil-metoksipolietilēnglikola 2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3 fosfoetanolamīna nātrija sāls (MPEG-DSPE), hidroģenēts fosfatidilholīns (sojas pupiņu) (HSPC), holest-5-ēn-3β-ols, amonija sulfāts, saharoze, histidīns, ūdens injekcijām, sālskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai). Skatīt 2. punktā sadaļu "Celdoxome pegylated liposomal satur sojas eļļu un nātriju".

Celdoxome pegylated liposomal ārējais izskats un iepakojums

Koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai ir sterils, caurspīdīgs un sarkans ar pH 6,5. Celdoxome pegylated liposomal ir pieejams stikla flakonā pa 10 ml (20 mg) vai 25 ml (50 mg).

Katrs iepakojums satur 1 vai 10 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht,
Nīderlande

Ražotājs

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem (skatīt 3. punktu).

Ar Celdoxome pegylated liposomal dispersiju jārikojas piesardzīgi. Jālieto cimdi. Ja Celdoxome pegylated liposomal nokļūst uz ādas vai gļotādām, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet to ar ziepēm un ūdeni. Celdoxome pegylated liposomal jā sagatavo lietošanai un jāiznīcina tāpat kā citi pretvēža līdzekļi.

Nosakiet lietojamo Celdoxome pegylated liposomal devu (ņemot vērā ieteicamo devu un pacienta ķermeņa virsmas laukumu). Ievelciet sterilā šļircē nepieciešamo Celdoxome pegylated liposomal tilpumu. Stingri jāievēro aseptikas tehnika, jo Celdoxome pegylated liposomal nesatur konservantus vai bakteriostatiskas vielas. Atbilstošā Celdoxome pegylated liposomal deva pirms lietošanas jāatšķaida ar 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijām. Devām < 90 mg Celdoxome pegylated liposomal jāatšķaida ar 250 ml un devām ≥ 90 mg Celdoxome pegylated liposomal jāatšķaida ar 500 ml šķīduma.

Lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku, sākumdeva jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 1 mg/minūtē. Ja ar infūziju saistīta reakcija netiek novērota, turpmāk Celdoxome pegylated liposomal infūzijas var ievadīt 60 minūšu laikā.

Krūts vēža programmā atļautā infūzijas pielāgošana pacientēm, kurām radās ar infūziju saistīta reakcija, bija šāda: 5 % kopējās devas ievadīja lēnas infūzijas veidā pirmo 15 minūšu laikā. Ja paciente to panesa bez reakcijas, nākamās 15 minūtēs infūzijas ātrumu divkāršoja. Ja paciente to panesa, infūziju beidza nākamās stundas laikā, un kopējais infūzijas laiks bija 90 minūtes.

Ja pacientam rodas agrīnas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes vai simptomi, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jānozīmē atbilstoša premedikācija (antihistamīna līdzekļi un/vai īsas darbības

kortikosteroīds), un infūzija jāatsāk ar mazāku ātrumu.

Cita šķīdinātāja, izņemot 5 % (50 mg/ml) glikozes šķīduma infūzijām, lietošana vai bakteriostatiska līdzekļa, piemēram, benzilspirta, klātbūtne var izraisīt Celdoxome pegylated liposomal nogulsnešanos.

Celdoxome pegylated liposomal infūziju sistēmu ieteicams pievienot 5 % (50 mg/ml) glikozes intravenozas infūzijas sistēmas sānu atzaram. Infūziju var ievadīt perifērā vēnā. Nelietot ar sistēmā iestrādātiem filtriem.

Zāles vairs nav reģistrētas