

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid i en pegyleret liposomal formulering.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrat til infusionsvæske, dispersion, en liposomformulering, er doxorubicinhydrochlorid indkapslet i liposomer med overfladebundet methoxypolyethylenglycol (MPEG). Denne proces er kendt som pegylering og beskytter liposomer fra detektion af det mononukleære fagocyt-system (MPS), hvilket øger cirkulationstiden i blodet.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion indeholder 9,6 mg helhydrogeneret sojafosfatidylcholin (fra sojabønner) (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, dispersion (sterilt koncentrat)

En gennemsigtig, rød suspension med pH 6,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Celdoxome pegylated liposomal er indiceret til voksne:

- som monoterapi til patienter med metastaserende brystcancer, hvor der er en øget kardiell risiko.
- til behandling af fremskreden ovariecancer hos kvinder, hvor førstevalgs platinbaseret kemoterapeutisk behandling er mislykket.
- i kombination med bortezomib til behandlingen af progressiv myelomatose hos patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til knoglemarvstransplantation.
- til behandling af aids-relateret Kaposi sarkom (KS) hos patienter med lave CD4-tal (< 200 CD4-lymfocytter/mm³) og udbredt hud-/slimhinde- eller indvoldssygdom.

Celdoxome pegylated liposomal kan anvendes som førstevalgs systemisk kemoterapi eller som andenhånds kemoterapi hos aids-KS patienter, hvis sygdom har progredieret med, eller hos patienter, der ikke tåler forudgående systemisk kombinationskemoterapi omfattende mindst to af følgende lægemidler: Et vinka-alkaloid, bleomycin og standard doxorubicin (eller andet antracyclin).

4.2 Dosering og administration

Celdoxome pegylated liposomal bør kun indgives under opsyn af en kvalificeret onkolog specialiseret i indgift af cytotoxiske midler.

Celdoxome pegylated liposomal udviser enestående farmakokinetiske egenskaber og må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Dosering

Brystcancer/ovariecancer

Celdoxome pegylated liposomal skal indgives intravenøst i en dosis på 50 mg/m² én gang hver fjerde uge, så længe sygdommen ikke progredierer, og patienten fortsætter med at tolerere behandlingen.

Myelomatose

Celdoxome pegylated liposomal skal indgives i en dosis på 30 mg/m² på dag 4 i 3-ugers behandlingen med bortezomib. Celdoxome pegylated liposomal gives som en 1-times infusion straks efter bortezomibinfusionen. Behandlingen med bortezomib består af 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge. Dosis bør gentages så længe patienten responderer tilfredsstillende og tåler behandlingen. Dosering af begge lægemidler på dag 4 kan udskydes i op til 48 timer, hvis det er medicinsk nødvendigt. Bortezomibdoser bør gives med mindst 72 timers interval.

aids-relateret KS

Celdoxome pegylated liposomal skal indgives intravenøst i en dosis på 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Kortere intervaller end 10 dage bør undgås, idet lægemiddelakkumulering og øget toksicitet ikke kan udelukkes. Behandling af patienter i to til tre måneder anbefales for at opnå et terapeutisk respons. Behandlingen bør fortsættes efter behov for at opretholde et terapeutisk respons.

Alle patienter

Hvis patienten oplever tidlige symptomer eller tegn på infusionsreaktion (se pkt. 4.4 og 4.8), skal infusionen øjeblikkeligt seponeres, hensigtsmæssig præmedicinering (antihistamin og/eller kortvirkende kortikosteroid) skal gives og behandlingen skal startes igen med en langsommere hastighed.

Retningslinjer for dosisjustering af Celdoxome pegylated liposomal

For at modvirke bivirkninger som palmoplantar erythrodysestesi (PPE) og stomatitis eller hæmatologisk toksicitet kan dosis reduceres eller udskydes. Retningslinjer for dosisjustering af Celdoxome pegylated liposomal sekundært til ovennævnte bivirkninger er angivet i tabellerne nedenfor. Graduering af toksiciteten i disse tabeller er baseret på National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabellerne for PPE (tabel 1) og stomatitis (tabel 2) angiver fremgangsmåden, som blev fulgt for dosisjustering i kliniske studier af bryst- eller ovariecancerbehandling (justering af den anbefalede 4-ugers behandlingscyklus): Hvis disse toksiciteter forekommer hos patienter med aids-relateret KS, kan den anbefalede 2 til 3 ugers behandlingscyklus modificeres på tilsvarende vis.

Tabellen for hæmatologisk toksicitet (tabel 3) angiver fremgangsmåden, som blev fulgt for dosisjustering i kliniske studier af behandling af patienter udelukkende med bryst- eller ovariecancer. Dosisjustering hos patienter med aids-KS findes efter tabel 4.

Tabel 1. Palmoplantar erythrodysestesi

Grad af toksicitet ved nuværende bedømmelse	Uge efter forudgående Celdoxome pegylated liposomal-dosis		
	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Grad 1 (let erytem, hævelse eller deskvamation, som ikke forstyrrer daglige aktiviteter)	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hud-	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hud-	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4-ugers interval

	toksicitet, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	toksicitet, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	
Grad 2 (erytem, deskvamation eller hævelse, som forstyrrer, men ikke udelukker, normale fysiske aktiviteter; små blister eller sår-dannelser mindre end 2 cm i diameter)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4-ugers interval
Grad 3 (blisterdannelse, sår-dannelse eller hævelse, som forstyrrer gang eller normale daglige aktiviteter; kan ikke bære almindeligt tøj)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen
Grad 4 (diffus eller lokal proces, som forårsager infektiøse komplikationer eller en sengeliggende tilstand eller hospitalsindlæggelse)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen

Tabel 2. Stomatitis

	Uge efter forudgående Celdoxome pegylated liposomal-dosis		
Grad af toksicitet ved nuværende bedømmelse	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Grad 1 (smertefrie sår, erytem eller let ømhed)	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 stomatitis, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 stomatitis, i hvilket tilfælde der ventes en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4-ugers interval eller træk patienten ud af behandlingen i henhold til lægens vurdering
Grad 2 (smertefuldt erytem, ødem eller sår, men kan spise)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Reducer dosis med 25 %; vend tilbage til 4-ugers interval eller træk patienten ud af behandlingen i henhold til lægens vurdering
Grad 3 (smertefuldt erytem, ødem eller sår, men kan ikke spise)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen
Grad 4 (kræver parenteral eller enteral ernæring)	Vent en yderligere uge	Vent en yderligere uge	Træk patienten ud af behandlingen

Tabel 3. Hæmatologisk toksicitet (neutrofile granulocytter (ANC) eller blodplader) – behandling af patienter med bryst- eller ovariecancer

GRAD	ANC	BLODPLADER	JUSTERING
Grad 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Genoptag behandling uden dosisreduktion.
Grad 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Vent til ANC \geq 1 500 og blodplader \geq 75.000; gendoser uden dosisreduktion.
Grad 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Vent til ANC \geq 1 500 og blodplader \geq 75 000; gendoser uden dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25 000	Vent til ANC \geq 1 500 og blodplader \geq 75 000; reducer dosis med 25 % eller fortsæt normaldosering med støtte af vækstfaktor.

For patienter med myelomatose, der bliver behandlet med Celdoxome pegyleret liposomal i kombination med bortezomib, og som oplever PPE eller stomatitis, bør Celdoxome pegyleret liposomal-dosis ændres som beskrevet i henholdsvis Tabel 1 og 2 ovenfor. Tabel 4 nedenfor viser det skema, der er fulgt for andre dosisændringer i det kliniske studie af kombinationsbehandling med Celdoxome pegyleret liposomal og bortezomib af patienter med myelomatose. Der henvises til produktresuméet for bortezomib for mere detaljeret information om bortezomibdoser og dosisjustering.

Tabel 4. Dosisjustering for Celdoxome pegyleret liposomal + bortezomib kombinationsbehandling – patienter med myelomatose

Patientstatus	Celdoxome pegyleret liposomal	Bortezomib
Feber \geq 38 °C og ANC < 1 000/mm ³	Indgiv ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4; hvis det er efter dag 4, reducer næste dosis med 25 %.	Reducer næste dosis med 25 %.
På en hvilken som helst dag med indgivelse af medicin efter dag 1 for hver cyklus: Blodpladetæl < 25 000/mm ³ Hæmoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Indgiv ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4; hvis det er efter dag 4, reducer næste dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser, hvis bortezomib er reduceret for hæmatologisk toksicitet.*	Indgives ikke, hvis 2 eller flere doser i en cyklus ikke er givet, reducer dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser.
Grad 3 eller 4 non-hæmatologisk medicinrelateret toksicitet	Indgives ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducer dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.	Indgives ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducer dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.
Neuropatisk smerte eller perifer neuropati	Ingen dosisjustering.	Se produktresuméet for bortezomib.

* Der henvises til produktresuméet for bortezomib for mere information om bortezomibdosis og dosisjustering.

For aids-KS-patienter, der behandles med Celdoxome pegyleret liposomal, kan hæmatologisk toksicitet nødvendiggøre dosisreduktion, seponering eller udsættelse af behandlingen. Behandlingen med liposomal doxorubicin skal afbrydes midlertidigt hos patienter med ANC-tal < 1 000/mm³ og/eller thrombocytal < 50 000/mm³. G-CSF (eller GM-CSF) kan gives som samtidig behandling for at øge antallet af blodlegemer, når ANC-tallet er < 1 000/mm³ i efterfølgende cyklusser.

Nedsat leverfunktion

Liposomal doxorubicin farmakokinetik bestemt i et lille antal patienter med forhøjede total-bilirubin værdier afviger ikke fra patienter med normal total-bilirubin; indtil flere erfaringer er opnået, bør Celdoxome pegylated liposomal-dosis hos patienter med nedsat leverfunktion imidlertid reduceres baseret på erfaringen fra de kliniske ovariestudieprogrammer for bryst- og ovariecancer som følger: Hvis bilirubin er mellem 1,2–3,0 mg/dl ved initiering af behandlingen, reduceres den første dosis med 25 %. Hvis bilirubin er > 3,0 mg/dl, reduceres den første dosis med 50 %. Hvis patienten tolererer den første dosis uden en stigning i serum-bilirubin eller leverenzymmer, kan dosis i cyklus 2 forøges til det næste dosisniveau, det vil sige, hvis første dosis er reduceret med 25 %, kan dosis øges til normaldosis i cyklus 2; hvis første dosis er reduceret med 50 %, kan dosis øges til 75 % af normaldosis i cyklus 2. Dosis kan forøges til normaldosis i efterfølgende cykluser, hvis det tolereres. Celdoxome pegylated liposomal kan anvendes til patienter med levermetastaser med samtidig forhøjelse af bilirubin og leverenzymmer op til 4 gange den øvre grænse af normalområdet. Leverfunktionen skal evalueres ved brug af konventionelle kliniske laboratorieundersøgelser såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin før indgift af Celdoxome pegylated liposomal.

Nedsat nyrefunktion

Da doxorubicin metaboliseres i leveren og udskilles i galden, bør dosisjustering ikke være nødvendig. Populationsfarmakokinetiske data (i det undersøgte område for creatinin clearance 30-156 ml/min) viser, at udskillelsen af liposomal doxorubicin ikke påvirkes af nyrefunktionen. Der findes ingen farmakokinetiske data for patienter med creatinin clearance under 30 ml/minut.

Splenektomerede patienter med aids-relateret KS

Da der ikke er erfaring med Celdoxome pegylated liposomal hos patienter, som har fået foretaget splenektomi, anbefales behandling med Celdoxome pegylated liposomal ikke.

Pædiatrisk population

Erfaring med børn er begrænset. Celdoxome pegylated liposomal anbefales ikke til patienter under 18 år.

Ældre

Populationsbaseret analyse viser, at alder over det undersøgte område (21–75 år) ikke signifikant ændrer farmakokinetikken af Celdoxome pegylated liposomal.

Administration

Celdoxome pegylated liposomal skal administreres som intravenøs infusion. For yderligere instruktioner om tilberedning og særlige forholdsregler for håndtering se pkt. 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal må ikke administreres som bolusinjektion eller ufortyndet dispersion. Det anbefales, at Celdoxome pegylated liposomal-infusionsslangen forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %) for at opnå yderligere fortynding og mindske risikoen for trombose og ekstravasation. Infusionen kan gives i en perifer vene. In-line filtre må ikke anvendes. Celdoxome pegylated liposomal må ikke indgives intramuskulært eller subkutan (se pkt. 6.6).

For doser < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal skal fortyndes i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

For doser ≥90 mg: Celdoxome pegylated liposomal skal fortyndes i 500 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Brystcancer/ovariecancer/myelomatose

For at minimere risikoen for infusionsreaktioner skal den første dosis indgives med en hastighed, som ikke overstiger 1 mg/minut. Hvis der ikke ses en infusionsreaktion, kan efterfølgende infusioner af Celdoxome pegyated liposomal indgives over en 60 minutters periode.

Hos patienter, som oplever en infusionsreaktion, bør infusionsmetoden modificeres på følgende måde: 5 % af den totale dosis infunderes langsomt i løbet af de første 15 minutter. Hvis dette tåles uden reaktion, kan infusionshastigheden fordobles de næste 15 minutter. Hvis dette tåles, kan infusionen afsluttes i løbet af den næste time med en total infusionstid på 90 minutter.

aids-relateret KS

Celdoxome pegyated liposomal-dosen skal fortyndes i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning og indgives som intravenøs infusion over 30 minutter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Celdoxome pegyated liposomal må ikke anvendes til behandling af aids-KS, der kan behandles effektivt med lokal terapi eller systemisk alfa-interferon.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af forskelle i farmakokinetiske egenskaber og dosering må Celdoxome pegyated liposomal ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Kardiel toksicitet

Det anbefales, at alle patienter, der behandles med liposomal doxorubicin, rutinemæssigt og hyppigt får taget elektrokardiogram. Forbigående EKG-ændringer såsom T-takudfladning, ST-depression og godartede arytmier anses ikke for at være tvingende årsag til seponering af liposomal doxorubicin. Dog anses reduktion af QRS-bølgen som tegn på kardial toksicitet. Indtræder denne ændring, skal den mest definitive test for antracyklin myokardiel skade, en endomyokardiel biopsi, overvejes.

Mere specifikke metoder til evaluering og monitorering af hjertefunktion end EKG er måling af venstre ventrikels ejektionsfraktion ved ekkokardiografi eller endnu bedre ved flervejs-angiografi (MUGA). Disse metoder skal anvendes rutinemæssigt før initiering af liposomal doxorubicin-behandling og bør gentages jævnligt under behandlingen. Vurderingen af venstre ventrikels funktion betragtes som obligatorisk før hver yderligere indgift af liposomal doxorubicin, der overstiger en kumulativ dosis over livstid for antracyklin på 450 mg/m².

De ovenfor beskrevne tests og metoder til monitorering af hjertefunktionen under antracyklin-behandling skal anvendes i følgende rækkefølge: EKG-monitorering, måling af venstre ventrikels ejektionsfraktion og endomyokardiel biopsi. Hvis et prøveresultat tyder på mulig kardiel skade i forbindelse med liposomal doxorubicin-behandling, skal fordelene ved fortsat terapi nøje vurderes over for risikoen for kardiel skade.

Liposomal doxorubicin må kun administreres til patienter med behandlingskrævende kardiovaskulær sygdom, hvis fordelene opvejer risikoen for patienten.

Der skal udvises forsigtighed over for patienter med forringet hjertefunktion, der behandles med liposomal doxorubicin.

Ved mistanke om kardiomyopati, det vil sige når venstre ventrikels ejektionsfraktion er faldet væsentligt i forhold til værdierne før behandlingen, og/eller venstre ventrikels ejektionsfraktion er lavere end en prognostisk relevant værdi (for eksempel < 45 %), kan endomyokardiel biopsi overvejes og fordelen ved fortsat behandling skal omhyggeligt vurderes over for risikoen for at udvikle irreversibel skade på hjertet.

Hjerteinsufficiens på grund af kardiomyopati kan forekomme pludseligt uden forudgående ændringer i EKG og kan også forekomme flere uger efter behandlingsophør.

Forsigtighed skal iagttages hos patienter, der har modtaget andre antracykliner. I vurderingen af den samlede dosis doxorubicinhydrochlorid skal også indgå enhver forudgående (eller samtidig) behandling med kardiotoxiske præparater såsom andre antracykliner/antraquinoner eller f.eks. 5-fluorouracil. Kardiotoxicitet kan også forekomme ved kumulative antracyklindoser mindre end 450 mg/m² hos patienter med forudgående mediastinal strålebehandling eller hos patienter i samtidig cyclophosphamidbehandling.

Den kardielle sikkerhedsprofil ved den anbefalede dosering til både bryst- og ovariecancer (50 mg/m²) svarer til 20 mg/m² profilen for patienter med aids-KS (se pkt. 4.8).

Myelosuppression

Mange patienter, der behandles med liposomal doxorubicin, har *baseline*-myelosuppression som følge af faktorer såsom deres præeksisterende hiv-sygdom eller adskillige samtidige eller forudgående lægemidler eller tumorer involverende knoglemarven. I det pivotale studie hos patienter med ovariecancer behandlet med en dosis på 50 mg/m², var myelosuppression generelt let til moderat, reversibel og var ikke forbundet med episoder af neutropenisk infektion eller sepsis. Ydermere, i et kontrolleret klinisk studie af liposomal doxorubicin sammenlignet med topotecan var hyppigheden af behandlingsrelateret sepsis betydelig mindre i liposomal doxorubicin-behandlede ovariecancerpatienter i forhold til topotecan-behandlingsgruppen. En lignende lav forekomst af myelosuppression sås hos patienter med metastaserende brystcancer, som fik liposomal doxorubicin i et klinisk studie med dette som førstevalgspræparat. I modsætning til erfaringen med bryst- eller ovariecancerpatienter synes myelosuppression at være den dosisbegrænsende bivirkning hos patienter med aids-KS (se pkt. 4.8). På grund af risikoen for knoglemarvssuppression skal regelmæssige blodtællinger foretages under behandling med liposomal doxorubicin, og som minimum før hver dosis af liposomal doxorubicin.

Vedvarende alvorlig myelosuppression kan medføre superinfektion eller blødning.

I kontrollerede kliniske studier med patienter med aids-KS var opportunistiske infektioner tilsyneladende mere hyppige under behandling med liposomal doxorubicin sammenlignet med bleomycin/vincristin-behandling. Patienter og læger skal være klar over denne højere forekomst og handle herefter.

Sekundære hæmatologiske maligniteter

Som for andre DNA-beskadigende antineoplastiske stoffer har sekundære akutte myeloide leukæmier og myelodysplasier været rapporteret hos patienter, der har fået kombinationsbehandling med doxorubicin. Enhver patient, behandlet med doxorubicin, bør derfor holdes under hæmatologisk overvågning.

Sekundære orale neoplasmer

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om sekundær oral cancer hos patienter efter langvarig (over et år) eksponering for liposomal doxorubicin eller hos patienter, der fik en kumulativ dosis liposomal doxorubicin over 720 mg/m². Der er diagnosticeret tilfælde af sekundær oral cancer såvel under behandling med liposomal doxorubicin og i op til 6 år efter den sidste dosis. Patienterne bør

undersøges regelmæssigt for forekomst af mundsår eller andre orale gener, der kan være tegn på sekundær oral cancer.

Infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlige og nogle gange livstruende infusionsreaktioner, som er karakteriseret ved allergilignende eller anafylaktoid-lignende reaktioner med symptomer omfattende astma, rødme, urticaria-udslæt, brystsmerte, feber, hypertension, takykardi, kløe, svedtendens, kortåndethed, ansigtsødem, kulderystelser, rygsmerte, sammensnørende fornemmelse over thorax og hals og/eller hypotension, kan forekomme inden for minutter efter start af infusionen af Celdoxome pegylated liposomal. I meget sjældne tilfælde har kramper også været set i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Midlertidig afbrydelse af infusionen afhjælper sædvanligvis disse symptomer uden yderligere behandling. Medicin til at behandle disse symptomer (såsom antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin og krampestillende midler) samt nødudstyr bør imidlertid være til rådighed for akut brug. Hos de fleste patienter kan behandling genoptages, efter at alle symptomer er ophørt, uden recidiv. Infusionsreaktioner kommer sjældent igen efter den første behandlingscyklus. For at minimere risikoen for infusionsreaktioner bør den første dosis indgives med en hastighed, der ikke overstiger 1 mg/minut (se pkt. 4.2).

Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom (PPE)

PPE er karakteriseret ved smertefuldt, plettet rødmende hududslæt. Hos patienter, der oplever denne reaktion, ses det generelt efter to eller tre behandlingscykler. Bedring forekommer normalt efter 1-2 uger, men i nogle tilfælde kan det tage op til 4 uger eller længere før komplet resolution. Pyridoxin i en dosis på 50-150 mg om dagen og kortikosteroider er blevet anvendt forebyggende og til behandling af PPE, men disse behandlinger er ikke blevet evalueret i fase III-studier. Andre måder til at forebygge og behandle PPE inkluderer at holde hænder og fødder kolde ved at udsætte dem for køligt vand (iblødlægning, bade eller svømning), at undgå overdreven varme/varmt vand og at holde dem uden beklædning (ingen strømper, handsker eller stramtsiddende sko). PPE ser ud til primært at være relateret til dosisplanen, og kan reduceres ved at forlænge dosisintervallet 1-2 uger (se pkt. 4.2). Denne reaktion kan imidlertid være alvorlig og svækkende hos nogle patienter og kan påkræve afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.8).

Interstitiel lungesygdom (ILD)

Interstitiel lungesygdom (ILD), som kan opstå akut, er observeret hos patienter, der får pegyleret liposomal doxorubicin, herunder tilfælde med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Hvis patienter oplever forværring af respiratoriske symptomer såsom dyspnø, tør hoste og feber, skal Celdoxome pegylated liposomal afbrydes, og patienten skal straks undersøges. Hvis ILD bekræftes, skal Celdoxome pegylated liposomal seponeres, og patienten skal modtage passende behandling.

Ekstravasation

Selvom lokal nekrose efter ekstravasation kun meget sjældent har været rapporteret, betragtes Celdoxome pegylated liposomal stadig som en irritationskilde. Dyreforsøg tyder på, at indgift af doxorubicinhydrochlorid i form af liposomer reducerer risikoen for ekstravasationsskader. Hvis der opstår tegn eller symptomer på ekstravasation (f.eks. svien eller erytem) skal infusionen straks afbrydes og genstartes i en anden vene. Det kan mildne den lokale reaktion, hvis man holder is mod ekstravasationsstedet i omkring 30 minutter. Celdoxome pegylated liposomal må ikke indgives intramuskulært eller subkutant.

Diabetespatienter

Bemærk, at hvert hætteglas Celdoxome pegylated liposomal indeholder saccharose og dosis indgives i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

For almindelige bivirkninger, der krævede ændringer i dosis eller afbrydelse henvises til pkt. 4.8.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført egentlige lægemiddelinteraktionsstudier med liposomal doxorubicin, dog er der udført fase II kombinationsstudier med konventionelle kemoterapeutiske stoffer hos patienter med ondartede gynækologiske sygdomme. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler med kendt interaktion over for standard doxorubicinhydrochlorid. Celdoxome pegylated liposomal kan, som andre doxorubicinhydrochlorid-præparater, potentielt øge toksiciteten af anden cancerbehandling. I kliniske studier hos patienter med massive tumorer (inklusive bryst- og ovariecancer), som samtidig har fået cyclophosphamid eller taxaner, sås ingen yderligere toksiciteter. Hos patienter med aids er forværring af cyclophosphamid-induceret hæmorrhagisk cystitis og forstærkning af 6-merkaptopurins levertoksiske virkning rapporteret for standard doxorubicinhydrochlorid. Forsigtighed skal udvises ved samtidig indgift af ethvert andet cytotoxisk stof og i særdeleshed ved stoffer med toksisk virkning på knoglemarven.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå graviditet, mens de eller deres mandlige partner behandles med Celdoxome pegylated liposomal samt i de første seks måneder efter seponering af Celdoxome pegylated liposomal-behandling (se pkt. 5.3).

Graviditet

Doxorubicinhydrochlorid er under mistanke for at medføre alvorlige fosterskader, når det anvendes under graviditeten. Celdoxome pegylated liposomal bør derfor ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om doxorubicinhydrochlorid udskilles i human mælk. Da mange lægemidler, inklusive antracykliner, udskilles i human mælk og på grund af muligheden for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn skal mødre derfor ophøre med at amme før påbegyndelse af doxorubicinhydrochlorid-behandling. Sundhedseksperter anbefaler, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af hiv.

Fertilitet

Virningen af doxorubicinhydrochlorid på human fertilitet er ikke undersøgt (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Doxorubicinhydrochlorid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid i kliniske studier indtil dato i sjældne tilfælde (< 5 %) set svimmelhed og døsighed ved behandling med doxorubicinhydrochlorid. Patienter, der oplever sådanne virkninger, skal undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger ($\geq 20\%$) var neutropeni, kvalme, leukopeni, anæmi og træthed.

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3/4, som forekom hos $\geq 2\%$ af patienterne) var neutropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anæmi, trombocytopeni, stomatitis, træthed, diarré, opkastning, kvalme, pyreksi, dyspnø og pneumoni. Mindre hyppigt rapporterede alvorlige bivirkninger omfattede pneumocystis jirovecii pneumoni, abdominalsmerter, cytomegalovirus-infektion inklusive cytomegalovirus chorioretinitis, asteni, hjertestop, hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, lungeemboli, tromboflebitis, venøs trombose, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 5 indeholder en oversigt over de bivirkninger, der er forekommet blandt 4 231 patienter, som fik Celdoxome peglyated liposomal til behandling af brystcancer, ovariecancer, myelomatose og aids-relateret KS. Bivirkninger, der er forekommet efter markedsføringen, er også medtaget. Dette er angivet med "b". Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad.

Tabel 5: Bivirkninger hos patienter behandlet med Celdoxome peglyated liposomal

Systemorganklasser	Hyppighed, alle grader	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Sepsis
		Pneumoni
		Pneumocystis jirovecii pneumoni
		Cytomegalovirus-infektion, inklusive cytomegalovirus chorioretinitis
		Mycobacterium avium complex-infektion
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Urinvejsinfektion
		Infektion
		Infektion i øvre luftveje
		Oral candidiasis
		Follikulitis
		Pharyngitis
	Nasopharyngitis	
	Ikke almindelig	Herpes simplex
Svampeinfektion		
Sjælden	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	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke kendt	Akut myeloid leukæmi ^b
		Myelodysplastisk syndrom ^b
		Orale tumorer ^b
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni
		Neutropeni

		Lymfopeni
		Anæmi (inklusive hypokrom)
	Almindelig	Trombocytopeni
		Febril neutropeni
	Ikke almindelig	Pancytopeni
		Trombocytose
	Sjælden	Knoglemarvssvigt
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
		Anafylaktisk reaktion
	Sjælden	Anafylaktoid reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Appetitløshed
	Almindelig	Kakeksi
		Dehydrering
		Hypokaliæmi
		Hyponatriæmi
		Hypocalcæmi
	Ikke almindelig	Hyperkaliæmi
		Hypomagnesiæmi
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Forvirring
		Angst
		Depression
		Søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig	Perifer neuropati
		Perifer sensorisk neuropati
		Neuralgi
		Paræstesi
		Hypæstesi
		Dysgeusi
		Hovedpine
		Sløvhed
		Svimmelhed
	Ikke almindelig	Polyneuropati
		Kramper
		Synkope
		Dysæstesi
		Somnolens
Øjne	Almindelig	Konjunktivitis
	Ikke almindelig	Sløret syn
		Øget tåreflåd
	Sjælden	Retinitis
Hjerte ^a	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Palpitationer
		Hjertestop
		Hjerteinsufficiens
		Kongestiv hjerteinsufficiens
		Kardiomyopati
		Kardiotoksicitet
	Sjælden	Ventrikulær arytmi
		Højresidig grenblok
		Ledningsforstyrrelse
		Atrioventrikulært blok
		Cyanose
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
		Hypotension
		Rødme

	Ikke almindelig	Lungeemboli Nekrose på infusionsstedet (herunder bløddelsnekrose og hudnekrose) Flebitis Ortostatisk hypotension		
	Sjælden	Tromboflebitis Venøs trombose Vasodilation		
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø Aktivitetsfremkaldt dyspnø Næseblod Hoste		
		Ikke almindelig	Astma Trykken for brystet	
		Sjælden	Sammensnøring i halsen	
		Ikke kendt	Interstitiel lungesygdom	
	Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Stomatitis Kvalme Opkastning Diarré Obstipation	
Almindelig			Gastritis Stomatitis med blegner Mundsår Dyspepsi Dysfagi Øsofagitis Abdominalsmerter Øvre abdominalsmerter Oral smerte Mundtørhed	
			Ikke almindelig	Flatulens Gingivitis
				Sjælden
			Hud og subkutane væv	Meget almindelig
		Almindelig		
Ikke almindelig				

		Negledefekt
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse
		Erytem multiform
		Bulløs dermatitis
		Lichenoid keratose
	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom ^b
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerte i bevægeapparatet (inklusive smerte i bevægeapparatet i brystregionen, rygsmerte, smerte i ekstremitet)
	Almindelig	Muskelkrampe
		Myalgi
		Artralgi
Ikke almindelig	Knoglesmerter	
		Muskulær svaghed
Nyrer og urinveje	Almindelig	Dysuri
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Smerter i brysterne
	Sjælden	Vaginal infektion
		Testikelerytem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi
		Træthed
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion
		Smerter
		Brystsmerter
		Influenzalignende sygdom
		Kulderystelser
		Slimhindeinfektion
		Asteni
		Utilpashed
		Ødem
	Perifert ødem	
	Ikke almindelig	Ekstravasation på administrationsstedet
		Reaktion på injektionsstedet
Ansigtødem		
Hypertermi		
Sjælden	Lidelser i mukøse membraner	
Undersøgelser	Almindelig	Nedsat vægt
	Ikke almindelig	Nedsat ejektionsfraktion
	Sjælden	Unormal leverfunktionsprøve (inklusive forhøjet blodbilirubin, forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase)
Forhøjet blodkreatinin		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Radiation recall-fænomen ^a

^a Se ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

^b Bivirkning efter markedsføringen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Palmoplantar erythrodysestesi

Den hyppigst rapporterede bivirkning i bryst/ovariecancer kliniske studier var palmoplantar erythrodysestesi (PPE). Den totale rapporterede forekomst af PPE var 41,3 % og 51,1 % i de kliniske

studier med henholdsvis ovariecancer og brystcancer. De fleste af disse bivirkninger var lette, med alvorlige tilfælde (grad 3) rapporteret hos 16,3 % og 19,6 % af patienterne. Incidensen af rapporterede livstruende tilfælde (grad 4) var < 1 %. PPE resulterede sjældent i permanent afbrydelse af behandlingen (1,9 % og 10,8 %). PPE blev rapporteret hos 16 % af patienterne med myelomatose, der blev behandlet med Celdoxome pegyated liposomal og bortezomib kombinationsbehandling. Grad 3 PPE blev rapporteret hos 5 % af patienterne. Ingen Grad 4 PPE blev rapporteret. Hyppigheden af PPE var markant lavere i aids-KS-populationen (alle grader 1,3 %, grad 3 PPE 0,4 %, ingen grad 4 PPE). Se pkt. 4.4.

Opportunistiske infektioner

Bivirkninger i åndedrætssystemet forekom almindeligt i kliniske studier med liposomal doxorubicin og kan være relateret til opportunistiske infektioner (OI'er) i aids-populationen. Opportunistiske infektioner er iagttaget hos KS-patienter efter indgivelse af liposomal doxorubicin og er hyppigt forekommende hos patienter med hiv-induceret immuninsufficiens. De hyppigst forekommende OI'er i kliniske studier var candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis jirovecii* pneumoni og mycobacterium avium kompleks.

Kardiel toksicitet

En øget forekomst af hjereteinsufficiens er forbundet med doxorubicin-behandling ved kumulative livstidsdoser > 450 mg/m² eller ved lavere doser hos patienter med kardielle risikofaktorer. Endomyokardie-biopsier på ni ud af ti aids-KS patienter, som fik kumulative doser af liposomal doxorubicin på mere end 460 mg/m², viste ingen tegn på antracyklin-induceret kardiomyopati. Den anbefalede Celdoxome pegyated liposomal-dosis til aids-KS patienter er 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Den kumulative dosis, hvor kardiotoxicitet kunne give grund til betænkning hos disse aids-KS patienter (> 400 mg/m²) ville kræve mere end 20 serier Celdoxome pegyated liposomal-behandling over en 40-60 ugers periode.

Derudover blev der foretaget endomyokardiebiopsier hos 8 patienter med massive tumorer med kumulative antracyklin-doser på 509 mg/m²–1 680 mg/m². Omfanget af kardiotoxiciteten efter Billingham-skalaen var grad 0-1,5. Disse scoringer er ensbetydende med ingen eller let kardiotoxicitet.

I det pivotale fase III/studie vs. doxorubicin opfyldte 58/509 (11,4 %) randomiserede patienter (10 behandlet med liposomal doxorubicin ved en dosis på 50 mg/m²/hver 4. uge mod 48 behandlet med doxorubicin ved en dosis på 60 mg/m²/hver 3. uge) de protokoldefinerede kriterier for kardiell toksicitet under behandling og/eller opfølgning. Kardiel toksicitet blev defineret som et fald på 20 points eller mere fra *baseline*, hvis venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) i hvile forblev inden for normalområdet, eller et fald på 10 points eller mere, hvis LVEF blev unormal (lavere end den nedre grænse af normalområdet). Ingen af de 10 patienter på liposomal doxorubicin, som havde kardiell toksicitet ifølge LVEF-kriterierne, udviklede tegn og symptomer på hjereteinsufficiens. I modsætning hertil udviklede 10 af 48 doxorubicin patienter, som havde kardiell toksicitet ifølge LVEF-kriterierne, også tegn og symptomer på hjereteinsufficiens.

Hos patienter med solide tumorer, omfattende en undergruppe af patienter med bryst- og ovariecancer, behandlet med en dosis på 50 mg/m²/cyklus med livstidskumulative antracyklindoser på op til 1 532 mg/m², var hyppigheden af klinisk signifikante kardielle funktionsfejl lav. Af de 418 patienter behandlet med liposomal doxorubicin 50 mg/m²/cyklus, hvor *baseline*-målinger af LVEF og mindst én opfølgende måling blev vurderet med MUGA-scanning, havde 88 patienter en kumulativ antracyklindosis på > 400 mg/m², et eksponeringsniveau forbundet med en forøget kardiovaskulær toksicitet med konventionel doxorubicin. Kun 13 af disse 88 patienter (15 %) havde mindst én klinisk signifikant forandring i deres LVEF, defineret som en LVEF-værdi mindre end 45 % eller et fald på mindst 20 points fra *baseline*. Desuden stoppede kun 1 patient (kumulativ antracyklin dosis på 944 mg/m²) forsøgsbehandlingen på grund af kliniske symptomer på hjereteinsufficiens.

Radiation recall-fænomen

Genopblussen af hudreaktion forårsaget af tidligere stråleterapi er set med hyppigheden ikke almindelig ved liposomal doxorubicin-behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering med doxorubicinhydrochlorid forværrer de toksiske virkninger af mucositis, leukopeni og trombocytopeni. Behandling af akut overdosering af den udtalt knoglemarvssupprimerede patient omfatter hospitalsindlæggelse, antibiotika, trombocyt- og granulocyttransfusioner samt symptomatisk behandling af mucositis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytotoksiske antibiotika og beslægtede stoffer, antracykliner og beslægtede stoffer, ATC-kode: L01DB01.

Virkningsmekanisme

Det aktive stof i Celdoxome pegylated liposomal er doxorubicinhydrochlorid, et cytotoksisk antracyklin-antibiotikum, der er udvundet af *Streptomyces peuceitius* var. *caesius*. Den eksakte virkningsmekanisme for doxorubicins tumorhæmmende effekt er ikke kendt. Det er en almen opfattelse, at hæmning af dna, rna og proteinsyntesen er ansvarlig for hovedparten af den cytotoksiske effekt. Dette skyldes formentlig indføjelse af antracyklin mellem tilstødende basepar i dna dobbelt helix, hvorved udfoldelsen af dna forud for replikationen hæmmes.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret fase III-studie af liposomal doxorubicin vs. doxorubicin til patienter med metastaserende brystcancer blev gennemført med 509 patienter. Det protokoldefinerede mål, at påvise at liposomal doxorubicin ikke var ringere end doxorubicin, blev nået, *hazard ratio* (HR) for progressionsfri overlevelse (PFS) var 1,00 (95 % CI for HR = 0,82-1,22). Behandlings-HR for PFS, når denne justeres for prognostiske variable, var i overensstemmelse med PFS for ITT-populationen.

Den primære analyse af kardiell toksicitet viste, at risikoen for udvikling af kardielle tilfælde som en funktion af den kumulative antracyklindosis var signifikant lavere med liposomal doxorubicin end med doxorubicin (HR = 3,16, $p < 0,001$). Ved kumulative doser på over 450 mg/m² var der ingen kardielle hændelser med liposomal doxorubicin.

Et fase III-studie, der sammenlignede liposomal doxorubicin mod topotecan hos patienter med epitelial ovariecancer efter svigt af førstehånds, platinbaseret kemoterapi, blev fuldført hos 474 patienter. Der var en forbedring i total overlevelse (OS) for liposomal doxorubicin-behandlede patienter i forhold til topotecan-behandlede patienter indikeret ved en *hazard ratio* (HR) på 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 56,3 %, 34,7 % og 20,2 % for liposomal doxorubicin sammenlignet med henholdsvis 54,0 %, 23,6 % og 13,2 % for topotecan.

For undergruppen af patienter med platin sensitiv sygdom var forskellen større: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 74,1 %, 51,2 % og 28,4 % for liposomal doxorubicin sammenlignet med henholdsvis 66,2 %, 31,0 % og 17,5 % for topotecan. Behandlingerne var sammenlignelige i undergruppen af patienter med platin refraktær sygdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 41,5 %, 21,1 % og 13,8 % for liposomal doxorubicin sammenlignet med henholdsvis 43,2 %, 17,2 % og 9,5 % for topotecan.

I et randomiseret fase III open-label multicenterstudie med parallelgruppe, der blev udført hos 646 patienter, blev sikkerhed og virkning af kombinationsbehandling med liposomal doxorubicin og bortezomib sammenlignet med bortezomib monoterapi hos patienter med myelomatose. Patienterne havde fået mindst 1 tidligere behandling, og der sås ingen sygdomsforværring, imens de fik antracyklin-baseret behandling. Der var en signifikant forbedring i det primære endepunkt, tid til progression (TTP), for patienter, der blev behandlet med kombinationsbehandling med liposomal doxorubicin plus bortezomib, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med bortezomib-monoterapi, indikeret ved en risikoreduktion (RR) på 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baseret på 407 TTP-tilfælde. Median-TTP var 6,9 måneder for patienterne, der fik bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 8,9 måneder for patienterne, der fik kombinationsbehandling med liposomal doxorubicin plus bortezomib. En protokoldefineret interimanalyse (baseret på 249 TTP-tilfælde) udløste tidlig studietimering for virkning. Denne interimanalyse viste en risikoreduktion i TTP på 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Median-TTP var 6,5 måneder for patienterne, der fik bortezomib-monoterapi, sammenlignet med 9,3 måneder for de patienter, der fik liposomal doxorubicin plus bortezomib-kombinationsbehandling. Disse resultater udgjorde den protokoldefinerede endelige analyse, selvom de ikke er mature. Den endelige analyse af total overlevelse (OS), der blev udført efter en median opfølgning på 8,6 år, viste ingen signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme. Median-OS var 30,8 måneder (95 % CI: 25,2-36,5 måneder) for patienter i monoterapi med bortezomib, og 33,0 måneder (95 % CI: 28,9-37,1 måneder) for patienter i kombinationsbehandling med liposomal doxorubicin plus bortezomib.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Celdoxome pegyleret liposomal er en langtidscirkulerende pegyleret liposomal formulering af doxorubicinhydrochlorid. Pegylerede liposomer indeholder overfladeforædlede segmenter af den hydrofile polymer, methoxypolyethylenglykol (MPEG). Disse lineære MPEG-grupper udgår fra overfladen af liposomerne og danner derved en beskyttende kappe, der reducerer interaktioner mellem den tolagede lipidmembran og plasmakomponenterne. Dette giver Celdoxome pegyleret liposomal liposomerne mulighed for at cirkulere i blodet gennem længere perioder. Pegylerede liposomer er tilstrækkeligt små (gennemsnitsdiameter cirka 100 nm) til i intakt tilstand at kunne passere (ekstravasere) gennem beskadigede blodkar, som forsyner tumorer. Beviser på penetrering af pegylerede liposomer fra blodkar og deres indgang og ophobning i tumorer er set i mus med C-26 kolon karcinom-tumorer og i transgene mus med KS-lignende læsioner. De pegylerede liposomer har også en lav-permeabel lipidmatrix og et internt vandigt buffersystem, der sammen holder doxorubicinhydrochlorid indkapslet under liposomet tilstedeværelse i blodbanen.

De farmakokinetiske forhold i plasma for liposomal doxorubicinhydrochlorid hos mennesker adskiller sig væsentligt fra de farmakokinetiske forhold, der i litteraturen er rapporteret for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer. Ved lavere doser (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) udviser liposomal doxorubicinhydrochlorid lineær farmakokinetik. Over dosisintervallet 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 udviser liposomal doxorubicinhydrochlorid non-lineær farmakokinetik. Standard doxorubicinhydrochlorid udviser udbredt vævsdistribution (distributionsvolumen 700 til $1\ 100 \text{ liter/m}^2$) og en hurtig eliminationsclearance (24 til $73 \text{ liter/time/m}^2$). I modsætning hertil indicerer den farmakokinetiske profil for liposomal doxorubicinhydrochlorid, at det fortrinsvis er begrænset til blodbanen, og at eliminationen af doxorubicin fra blodet er afhængig af liposomet som transportør. Doxorubicin bliver tilgængeligt, efter at liposomerne har forladt karbanen og er trængt ind i vævsområderne.

Ved ækvivalente doser er plasmakoncentrationen og AUC-værdierne for liposomal doxorubicinhydrochlorid, der primært repræsenterer pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid

(indeholdende 90 % til 95 % af det målte doxorubicin), betydeligt højere end de tilsvarende værdier for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer.

Celdoxome pegylated liposomal må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetikken af liposomal doxorubicin blev vurderet hos 120 patienter fra 10 forskellige kliniske studier ved brug af fremgangsmåden for populationsfarmakokinetik. Farmakokinetikken af liposomal doxorubicin over dosisintervallet 10 mg/m² til 60 mg/m² blev bedst beskrevet ved en to-kompartiment non-lineær model med nulte ordens input og Michaelis-Menten elimination. Den gennemsnitlige *intrinsic clearance* af liposomal doxorubicin var 0,030 liter/time/m² (interval 0,008 til 0,152 liter/time/m²) og det gennemsnitlige centrale fordelingsvolumen var 1,93 liter/m² (interval 0,96–3,85 liter/m²) nærmende sig plasmavolumen. Den tilsyneladende halveringstid varierer fra 24–231 timer, med et gennemsnit på 73,9 timer.

Brystcancerpatienter

Farmakokinetikken for liposomal doxorubicin bestemt hos 18 patienter med brystcarcinom svarede til farmakokinetikken bestemt i den større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Gennemsnitlig *intrinsic clearance* var 0,016 liter/time/m² (interval 0,008-0,027 liter/time/m²), gennemsnitlig centrale fordelingsvolumen var 1,46 liter/m² (interval 1,10-1,64 liter/m²). Gennemsnitlig tilsyneladende halveringstid var 71,5 timer (interval 45,2-98,5 timer).

Ovariecancerpatienter

Farmakokinetikken af liposomal doxorubicin bestemt hos 11 patienter med ovariecarcinom svarede til farmakokinetikken bestemt i en større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Den gennemsnitlige *intrinsic clearance* var 0,021 liter/time/m² (interval 0,009–0,041 liter/time/m²), det gennemsnitlige centrale fordelingsvolumen var 1,95 liter/m² (interval 1,67–2,40 liter/m²). Den gennemsnitlige tilsyneladende halveringstid var 75,0 timer (interval 36,1–125 timer).

aids-relateret KS-patienter

De farmakokinetiske forhold i plasma for liposomal doxorubicin blev undersøgt hos 23 patienter med KS, der modtog engangsdoser på 20 mg/m², indgivet som en 30 minutters infusion. De farmakokinetiske parametre for liposomal doxorubicin (primært udgørende pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid og lave niveauer af uindkapslet doxorubicinhydrochlorid), målt efter doseme på 20 mg/m² er angivet i tabel 6.

Tabel 6. Farmakokinetiske parametre hos liposomal doxorubicin-behandlede patienter med aids-relateret KS

Parameter	Gennemsnit ± Standardafvigelse
	20 mg/m ² (n = 23)
Maksimal plasmakoncentration* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmaclearance (liter/time/m ²)	0,041 ± 0,004
Fordelingsvolumen (liter/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•time)	590,00 ± 58,7
λ ₁ halveringstid (timer)	5,2 ± 1,4
λ ₂ halveringstid (timer)	55,0 ± 4,8

* Målt ved afslutningen af en 30 minutters infusion

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ved studier med gentagne doser hos dyr synes toksicitetsprofilen for liposomal doxorubicin at svare til den, som er rapporteret efter længere tids infusioner af standard doxorubicinhydrochlorid hos

mennesker. Med liposomal doxorubicin resulterer indkapslingen af doxorubicin i pegylerede liposomer i, at disse virkninger har en anden styrke, som angivet nedenfor.

Kardiotoksicitet

Studier hos kaniner har vist, at kardiotoksiciteten af liposomal doxorubicin er reduceret i forhold til konventionelle doxorubicinhydrochlorid-præparationer.

Dermal toksicitet

Ved studier udført efter gentagen indgift af liposomal doxorubicin hos rotter og hunde forekom alvorlig inflammation og ulcerationer ved klinisk relevante doser. Ved studiet hos hunde kunne forekomsten og sværhedsgraden af disse læsioner nedsættes ved at nedsætte dosis eller forlænge doseringsintervallerne mellem doserne. Lignende hudlæsioner, kendt som palmoplantar erythrodysestesi, er også rapporteret hos patienter efter langtids intravenøs infusion (se pkt. 4.8).

Anafylaktoid reaktion

I toksikologiske studier hos hunde med gentagne doser iagttag man et akut respons efter indgift af pegylerede liposomer (placebo), der karakteriseredes af hypotension, blege slimhinder, spytafsondring, emesis og perioder med hyperaktivitet fulgt af hypoaktivitet og letargi. Et lignende, men mindre udtalt respons, forekom også hos hunde, der blev behandlet med liposomal doxorubicin og standard-doxorubicin.

Det hypotensive respons blev reduceret i størrelse ved forbehandling med antihistaminer. Responset var imidlertid ikke livstruende, og hundene kom sig hurtigt efter behandlingens ophør.

Lokal toksicitet

Studier vedrørende subkutan tolerance tyder på, at liposomal doxorubicin sammenlignet med standard doxorubicinhydrochlorid forårsager mindre lokal irritation eller skade på vævet i tilfælde af ekstravasation.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Selvom der ikke er udført studier med liposomal doxorubicin, er doxorubicinhydrochlorid, det farmakologisk aktive stof i Celdoxome pegylerede liposomal, mutagent og karcinogent. Pegylerede placebo liposomer er hverken mutagene eller genotoksiske.

Reproduktionstoksicitet

Liposomal doxorubicin resulterede i let til moderat ovarie- og testisatrofi hos mus efter en enkelt dosis på 36 mg/kg. Nedsat testikelvægt og hypospermi var til stede hos rotter efter gentagne doser $\geq 0,25$ mg/kg/dag og diffus degeneration af de semniferøse tubuli og et markant fald i spermatogenesis blev observeret hos hunde efter gentagne doser på 1 mg/kg/dag (se pkt. 4.6).

Nefrotoksicitet

Et studie har vist, at liposomal doxorubicin i en enkelt intravenøs dosis på mere end to gange den kliniske dosis bevirker nyretoksicitet hos aber. Nyretoksicitet er blevet set med selv lavere enkelt-doser af doxorubicinhydrochlorid hos rotter og kaniner. Da en vurdering af post-marketing sikkerhedsdatabasen for liposomal doxorubicin hos patienter ikke har tydet på en signifikant tilbøjelighed til nefrotoksicitet ved liposomal doxorubicin, vil disse fund hos aber måske ikke have relevans for vurdering af patientrisiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

N-(carbonyl-methoxypolyethylenglycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamin natriumsalt (MPEG-DSPE)

Fosfatidylcholin, hydrogeneret (sojabønne) (HSPC)

Cholest-5-en-3 β -ol

Ammoniumsulfat

Saccharose

Histidin

Vand til injektionsvæsker

Saltsyre (til justering af pH)

Natriumhydroxid (til justering af pH).

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

18 måneder

Efter fortynding

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og må ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1 hætteglas med en bromobutylgummiprop og aluminium og PP *flip-off*-låg, indeholdende et volumen på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Pakningsstørrelse

1 hætteglas

10 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvend ikke præparatet ved tegn på bundfald eller anden partikeldannelse.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Celdoxome pegylated liposomal-dispersion. Anvendelse af handsker er påkrævet. Såfremt Celdoxome pegylated liposomal kommer i berøring med hud eller slimhinder, skal området straks vaskes omhyggeligt med vand og sæbe. Celdoxome pegylated liposomal skal håndteres og bortskaffes i henhold til retningslinjerne for håndtering af andre lægemidler mod kræft i overensstemmelse med lokale krav.

Dosis af Celdoxome pegylated liposomal, der skal indgives, skal beregnes (baseret på den anbefalede dosis og patientens legemsoverfladeareal). Den beregnede mængde Celdoxome pegylated liposomal skal suges op i en steril sprøjte. Aseptisk teknik skal nøje overholdes, da der ikke er konserverende eller bakteriestatiske stoffer i Celdoxome pegylated liposomal. Den opsugede dosis af Celdoxome pegylated liposomal skal fortyndes i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning før indgivelse. For doser < 90 mg skal Celdoxome pegylated liposomal fortyndes i 250 ml, og for doser ≥ 90 mg skal Celdoxome pegylated liposomal fortyndes i 500 ml. Dette kan infunderes over 60 eller 90 minutter som beskrevet i pkt. 4.2.

Anvendelse af andet fortyndingsmiddel end glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning eller tilstedeværelse af bakteriestatiske stoffer, som f.eks. benzylalkohol, kan forårsage udfældning af Celdoxome pegylated liposomal.

Det anbefales, at Celdoxome pegylated liposomal-infusionsslangen forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan gives i en perifer vene. Må ikke anvendes sammen med in-line filtre.

Delvis brugte hætteglas skal bortskaffes.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion
doxorubicinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion indeholder 2 mg pegyleret liposomal
doxorubicinhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder N-(carbonyl-methoxypolyethylenglycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-
phosphoethanolamin natriumsalt, fosfatidylcholin, hydrogeneret (sojabønne), cholest-5 en-3 β -ol,
ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, dispersion

20 mg/10 ml

1 hætteglas

10 hætteglas

50 mg/25 ml

1 hætteglas

10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Cytostatikum

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS (GLAS) (25 ml)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat

doxorubicinhydrochlorid

i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/25 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS (GLAS) (10 ml)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat

doxorubicinhydrochlorid

i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion doxorubicinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Celdoxome pegylated liposomal
3. Sådan skal du bruge Celdoxome pegylated liposomal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Celdoxome pegylated liposomal er et lægemiddel mod tumorer/svulster.

Celdoxome pegylated liposomal anvendes til at behandle cancer i brystet hos patienter med risiko for hjerteproblemer. Celdoxome pegylated liposomal anvendes også til at behandle cancer i æggestokkene. Det anvendes til at dræbe kræftcellerne, formindske størrelsen af tumoren, forsinke væksten af tumoren og forlænge din overlevelse.

Celdoxome pegylated liposomal anvendes også i kombination med et andet lægemiddel, bortezomib, til behandling af myelomatose (en kræfttype, der kan forekomme i blodet) hos patienter, der har fået mindst 1 tidligere behandling.

Celdoxome pegylated liposomal anvendes også til at give en forbedring af Kaposis sarkom blandt andet ved lindring, lettelse og endog formindskelse af canceren. Andre symptomer på Kaposis sarkom, såsom hævelse omkring tumor, kan også forbedres eller forsvinde.

Celdoxome pegylated liposomal indeholder et lægemiddel, der kan påvirke kroppens celler på en sådan måde, at fortrinsvis kræftceller bliver dræbt. Doxorubicinhydrochlorid i Celdoxome pegylated liposomal er indkapslet i fine dråber, der kaldes pegylerede liposomer, der hjælper med at bringe medicinen fra blodbanen til cancervævet i højere grad end til sundt, normalt væv.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Celdoxome pegylated liposomal

Brug ikke Celdoxome pegylated liposomal

- hvis du er allergisk over for doxorubicinhydrochlorid, jordnødder eller soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Celdoxome pegylated liposomal (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Celdoxome pegylated liposomal:

- hvis du er i nogen form for behandling af hjerte- eller leversygdom.

- hvis du har sukkersyge, idet Celdoxome pegylated liposomal indeholder sukker, hvilket kan nødvendiggøre en ændring af din sukkersygebehandling.
- hvis du har Kaposi sarkom, og du har fået fjernet din milt.
- hvis du bemærker sår, misfarvning eller andre gener i munden.

Tilfælde af interstitiel lungesygd om er observeret hos patienter, der får pegyleret liposomal doxorubicin, herunder tilfælde med dødelig udgang. Symptomerne på interstitiel lungesygd om er hoste og åndenød, sommetider med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet. Søg straks lægehjælp, hvis du oplever symptomer, som kan være tegn på interstitiel lungesygd om.

Børn og unge

Celdoxome pegylated liposomal må ikke anvendes til børn og unge, da det er ukendt, hvordan medicinen vil påvirke dem.

Brug af anden medicin sammen med Celdoxome pegylated liposomal

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet

- hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.
- om enhver anden medicin mod kræft, du tager eller har taget, idet særlige hensyn skal tages ved behandlinger, som reducerer antallet af hvide blodlegemer, da det kan forårsage yderligere reduktion i antallet af hvide blodlegemer. Hvis du er i tvivl om, hvilke behandlinger du har fået, eller hvilke sygdomme du har haft, bør du tale med din læge.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i Celdoxome pegylated liposomal kan forårsage misdannelser, er det vigtigt at fortælle din læge, hvis du tror, du er gravid. Undgå at blive gravid, mens du eller din partner er i behandling med Celdoxome pegylated liposomal samt i de første seks måneder efter ophør med Celdoxome pegylated liposomal-behandling.

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i Celdoxome pegylated liposomal kan være skadeligt for spædbørn, der ammes, skal kvinder ophøre med amning før start af behandling med Celdoxome pegylated liposomal. Sundhedseksperter anbefaler, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af hiv.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Før ikke motorkøretøj og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller søvngig t efter behandling med Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal indeholder sojaolie og natrium

Celdoxome pegylated liposomal indeholder sojaolie. Du må ikke bruge Celdoxome pegylated liposomal, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja. Se ”Brug ikke Celdoxome pegylated liposomal”.

Celdoxome pegylated liposomal indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal er en unik formulering. Det må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Så meget Celdoxome pegylated liposomal vil du få

Hvis du behandles for brystcancer eller ovariecancer, vil Celdoxome pegylated liposomal blive givet i en dosis på 50 mg per kvadratmeter af dit legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Dosen gentages hver fjerde uge, så længe sygdommen ikke tiltager, og du tåler behandlingen.

Hvis du behandles for myelomatose og allerede har modtaget mindst 1 tidligere behandling, vil Celdoxome pegylated liposomal blive givet i en dosis på 30 mg per kvadratmeter af dit legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Celdoxome pegylated liposomal gives straks efter bortezomibinfusionen som en 1-times intravenøs infusion på dag 4 i 3-ugers behandlingen. Dosis gentages, så længe du reagerer tilfredsstillende og tolererer behandlingen.

Hvis du behandles for Kaposi sarkom, vil Celdoxome pegylated liposomal blive givet i en dosis på 20 mg per kvadratmeter af dit legemsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Dosis gentages hver 2. til 3. uge i 2-3 måneder og herefter så hyppigt, som det er nødvendigt for at opretholde en bedring i din tilstand.

Sådan vil du få Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal vil blive givet af din læge direkte i en vene gennem et drop (som infusion). Afhængigt af dosis og indikation kan dette tage fra 30 minutter til over en time (dvs. 90 minutter).

Hvis du har brugt for meget Celdoxome pegylated liposomal

Akut overdosering forværrer bivirkninger som sår i munden eller fald i antallet af hvide blodlegemer og blodplader i blodet. Behandling vil omfatte indgift af antibiotika, transfusioner med blodplader, anvendelse af faktorer som stimulerer produktionen af hvide blodlegemer og symptomatisk behandling af mundsår.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under infusionen

Under infusion af Celdoxome pegylated liposomal kan følgende reaktioner forekomme:

- alvorlig allergisk reaktion, som kan omfatte hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, synke- eller vejrtrækningsbesvær, kløende udslæt (nældefeber)
- betændte og forsnævrede luftveje i lungerne, som medfører hoste, hiven efter vejret og åndenød (astma)
- rødme, svedtendens, kulderystelser eller feber
- smerter eller ubehag i brystkassen
- rygsmerter
- højt eller lavt blodtryk
- hurtig hjerterytme
- anfald (kramper)

Injektionsvæsken kan lække fra venerne til vævet under huden. Hvis droppet svier eller gør ondt, mens du får en dosis Celdoxome pegylated liposomal, skal du straks fortælle lægen herom.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks din læge, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- feber, træthed eller tegn på blå mærker eller blødning (meget almindeligt)
- rødme, hævelser, afskalning eller ømhed, primært på hænder eller fødder ("hånd-fod"-syndrom).

Disse reaktioner er set meget almindeligt og er sommetider alvorlige. I alvorlige tilfælde kan disse reaktioner indvirke på visse daglige aktiviteter, og de kan vare i 4 uger eller længere før komplet helbredelse. Lægen kan ønske at udsætte påbegyndelsen og/eller reducere dosis af den næste behandling (se Strategier for at modvirke og behandle hånd-fod-syndrom nedenfor).

- sår i munden, kraftig diarré eller opkastning eller kvalme (meget almindeligt)
- infektioner (almindeligt), herunder lungebetændelse (pneumoni) eller infektioner, som kan påvirke synet
- åndenød (almindeligt)
- kraftige mavesmerter (almindeligt)
- udtalt svaghed (almindeligt)
- alvorlig allergisk reaktion, som kan omfatte hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, synke- eller vejrtrækningsbesvær, kløende udslæt (nældefeber) (ikke almindeligt)
- hjertestop (hjertet holder op med at slå), hjertesvigt, hvor hjertet ikke pumper nok blod rundt til resten af kroppen, som medfører åndenød og kan medføre hævede ben (ikke almindeligt)
- en blodprop, som vandrer til lungeme, hvilket medfører brystmerter og åndenød (ikke almindeligt)
- hævelse, varme eller ømhed i det bløde væv på dine ben, nogle gange med smerter, der bliver værre, når du står eller går (sjældent)
- alvorligt eller livstruende udslæt med blærer og afskalning af huden, især omkring mund, næse, øjne og kønsdele (Stevens-Johnsons syndrom) eller over det meste af kroppen (toksisk epidermal nekrolyse) (sjældent)

Andre bivirkninger

Mellem infusioner kan følgende forekomme:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket kan øge risikoen for infektioner. I sjældne tilfælde kan et lavt antal hvide blodlegemer medføre alvorlig infektion. Anæmi (reduktion af røde blodlegemer) kan forårsage træthed, og fald i blodplader kan give øget risiko for blødninger. Det er pga. de mulige ændringer i dine blodtal, at du skal have taget regelmæssige blodprøver.
- appetitløshed
- forstoppelse
- hududslæt, herunder hudrødme, allergisk hududslæt, rødt eller hævet udslæt på huden
- hårtab
- smerter, herunder i muskler og brystmuskler, led, arme eller ben
- udtalt træthed

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- infektioner, herunder alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis), lungebetændelse, helvedesild (infektion med herpes zoster-virus), en type bakterieinfektion (infektion med mycobacterium avium complex), urinvejsinfektion, svampeinfektioner (herunder trøske), infektion i hårrøddeme, halsbetændelse eller irritation i svælget, infektion i næsen, bihulerne eller svælget (forkølelse)
- et lavt antal af en type hvide blodlegemer (neutrofiler) ledsaget af feber
- kraftigt vægt- og muskeltab, ikke nok vand i kroppen (dehydrering), lavt indhold af kalium, natrium eller calcium i blodet
- forvirring, angst, depression, søvnbesvær
- nerveskade, som kan medføre prikken, følelseløshed, smerter eller manglende smertesans, nervesmerter, en usædvanlig fornemmelse i huden (såsom en prikkende eller kriblende fornemmelse), nedsat følesans eller følsomhed, især i huden
- ændret smagssans, hovedpine, udtalt søvnighed med mangel på energi, svimmelhed
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- hurtig hjerterytme
- højt eller lavt blodtryk, rødme
- åndenød, som kan udløses af fysisk aktivitet, næseblod, hoste
- betændelse i slimhinden i maven eller spiserøret, sår i munden, dårlig fordøjelse, synkebesvær, smerter i munden, mundtørhed

- hudproblemer, herunder skællende eller tør hud, hudrødme, blærer eller sår på huden, kløe, mørke områder på huden
- overdreven svedtendens
- muskelkramper eller -smerter
- smerter, herunder i muskler, knogler eller ryggen
- smertefuld vandladning
- allergisk reaktion over for infusion af lægemidlet, influenzalignende sygdom, kulderystelser, betændelse i slimhinderne i hulrum og passager i kroppen såsom næsen, munden eller luftrøret, svaghedsfølelse, generel utilpashed, hævelser, der skyldes ophobning af væske i kroppen, hævede hænder, ankler eller fødder
- vægttab

Når Celdoxome pegylated liposomal anvendes alene, forekommer nogle af disse effekter i mindre grad, og nogle er overhovedet ikke forekommet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- forkølelssår eller herpes på kønsdelene (infektion med herpes simplex-virus), svampeinfektion
- et lavt antal af alle typer blodlegemer, forhøjet antal blodplader (som hjælper blodet med at størkne)
- allergisk reaktion
- højt indhold af kalium i blodet, lavt indhold af magnesium i blodet
- nerveskade, som påvirker mere end ét område af kroppen
- anfald (kramper), besvimelse
- ubehagelig eller smertefuld fornemmelse, især ved berøring, søvnighed
- sløret syn, rindende øjne
- hurtig eller ujævn hjerterytme (palpitationer), sygdom i hjertemusklens, hjerteskatte
- vævsskade (nekrose), der hvor injektionen gives, betændte vener, som medfører hævelser og smerter, svimmelhed, når man sætter sig op eller rejser sig
- trykken for brystet
- luft i tarmen, betændelse i gummerne (gingivitis)
- hudproblemer eller -udslæt, herunder skællende eller afskalning af huden, allergisk hududslæt, sår eller nældefeber på huden, misfarvning af huden, ændring i hudens naturlige farve (pigmentering), små røde eller lilla pletter, der skyldes blødninger under huden, negleproblemer, bumser (acne)
- muskelsvaghed
- brystsmerter
- irritation eller smerter, der hvor injektionen gives
- hævelser i ansigtet, høj legemstemperatur
- symptomer (som f.eks. betændelse, rødme eller smerter), der vender tilbage på et sted på kroppen, som tidligere er blevet behandlet med stråleterapi, eller som tidligere er blevet beskadiget ved injektion af kemoterapi i en vene

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1 000 personer)

- infektion, som forekommer hos patienter med svækket immunforsvar
- lavt antal blodlegemer dannet i knoglemarven
- betændelse i nethinden, hvilket kan medføre synsændringer eller blindhed
- unormal hjerterytme, unormale kurver på et EKG (elektrokardiogram), eventuelt med langsom hjerterytme, problem med hjertet, som påvirker hjerteslag og -rytme, blåfarvning af huden og slimhinderne, som skyldes lavt iltindhold i blodet
- udvidelse af blodkar
- sammensnøring i halsen
- øm og hævet tunge, sår på spidsen
- hududslæt med væskefyldte blærer
- infektion i skeden, rødme af pungen
- problemer med slimhinderne i kroppens hulrum og passager, som f.eks. næsen, munden eller luftrøret
- unormale resultater af leverblodprøver, forhøjet indhold af kreatinin i blodet

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- blodkræft, som udvikler sig hurtigt og påvirker blodlegemerne (akut myeloid leukæmi), knoglemarvssygdom, som påvirker blodlegemerne (myelodysplastisk syndrom), kræft i mundhulen eller læberne
- hoste og åndenød, muligvis ledsaget af feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet (interstitiel lungesygdom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Strategier for at modvirke og behandle hånd-fod-syndromet

- sæt hænder og/eller fødder i blød i koldt vandbad, når det er muligt (f.eks. mens du ser fjernsyn, læser eller hører radio).
- hold hænder og fødder frie (ingen handsker, strømper osv.).
- ophold dig på kølige steder.
- tag kølige bade i varmt vejr.
- undgå kraftig motion, som kan medføre fodskader (f.eks. jogging).
- undgå at udsætte huden for meget varmt vand (f.eks. i jacuzzi, sauna).
- undgå tætsiddende fodtøj og højhælede sko.

Pyridoxin (vitamin B6):

- vitamin B6 kan fås uden recept.
- tag 50-150 mg dagligt, så snart der er tegn på rødme eller prikken.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP.

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist til 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og må ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C. Delvis brugte hætteglas skal bortskaffes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker tegn på bundfældning eller anden partikeldannelse.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Celdoxome pegylated liposomal indeholder:

- Aktivt stof: doxorubicinhydrochlorid. Hver ml Celdoxome pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid i en pegyleret liposomal formulering.
- Øvrige indholdsstoffer: N-(carbonyl-methoxypolyethylenglycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamin natriumsalt (MPEG-DSPE), fosfatidylcholin, hydrogeneret (sojabønne) (HSPC), cholest-5-en-3 β -ol, ammoniumsulfat, saccharose, histidin, vand til injektionsvæsker, saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH). Se punkt 2 "Celdoxome pegylated liposomal indeholder sojaolie og natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Koncentratet til infusionsvæske, dispersion er sterilt, gennemsigtigt og rødt med en pH på 6,5. Celdoxome pegylated liposomal fås som hætteglas med 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Hver pakning indeholder 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner (se afsnit 3):

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Celdoxome pegylated liposomal. Anvendelse af handsker er påkrævet. Såfremt Celdoxome pegylated liposomal kommer i berøring med hud eller slimhinder, skal man straks vaske området omhyggeligt med vand og sæbe. Celdoxome pegylated liposomal skal håndteres og bortskaffes i henhold til retningslinjerne for håndtering af andre lægemidler mod kræft.

Beregn den dosis Celdoxome pegylated liposomal, der skal indgives (baseret på den anbefalede dosis og patientens legemsoverfladeareal). Sug den beregnede mængde Celdoxome pegylated liposomal op i en steril sprøjte. Aseptisk teknik skal overholdes nøje, da der ikke er konserverende eller bakteriestatiske stoffer i Celdoxome pegylated liposomal. Den opsugede dosis af Celdoxome pegylated liposomal skal fortyndes i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning før

indgivelse. For doser < 90 mg, fortyndes Celdoxome pegylated liposomal i 250 ml, og for doser ≥ 90 mg, fortyndes Celdoxome pegylated liposomal i 500 ml.

For at minimere risikoen for infusionsreaktioner indgives den initiale dosis med en hastighed på højst 1 mg/minut. Hvis der ikke ses infusionsreaktion, kan efterfølgende infusioner af Celdoxome pegylated liposomal indgives over en 60 minutters periode.

I studieprogrammet for brystcancer var ændring i infusionen tilladt for de patienter, som oplevede en infusionsreaktion som følger: 5 % af den totale dosis blev infunderet langsomt i løbet af de første 15 minutter. Hvis dette blev tålt uden reaktion, blev infusionshastigheden fordoblet i de følgende 15 minutter. Hvis dette blev tålt, blev infusionen afsluttet i løbet af den næste time med en total infusionstid på 90 minutter.

Hvis patienten oplever tidlige symptomer eller tegn på infusionsreaktion, seponer da øjeblikkeligt infusionen, giv passende præmedicinering (antihistamin og/eller korttidsvirkende kortikosteroid) og start igen med en langsommere hastighed.

Anvendelse af et andet fortyndingsmiddel end glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning eller tilstedeværelse af bakteriostatisk stoffer, som f.eks. benzylalkohol, kan forårsage udfældning af Celdoxome pegylated liposomal.

Det anbefales, at infusionsslangen med Celdoxome pegylated liposomal forbindes via en sideport til en intravenøs infusion med glucose 50 mg/ml (5 %). Infusionen kan gives i en perifer vene. Må ikke anvendes sammen med in-line filtre.