

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji zawiera 2 mg doksorubicyny chlorowodoru w pegylowanych liposomach.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, preparat liposomowy, zawiera doksorubicyny chlorowodorek zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest metoksypolietylenoglikolem (MPEG). Proces ten nazywany jest pegylacją i zabezpiecza liposomy przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych (MPS), co powoduje, że lek dłużej znajduje się w krwiobiegu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu.

Każdy ml koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji zawiera 9,6 mg całkowicie uwodornionej fosfatydylocholinoj sojowej (z nasion soi) (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji (koncentrat jałowy)

Półprzezroczysta, czerwona zawiesina o wartości pH 6,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal jest wskazany u dorosłych:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia pierwszego rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku kostnego lub się do niej nie kwalifikują
- w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. *Kaposi's sarcoma*, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (< 200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych.

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii skojarzonej, złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny), obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal wykazuje unikalne właściwości farmakokinetyczne. Nie wolno go stosować zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi doksorubicyny chlorowodoru.

Dawkowanie

Rak piersi lub rak jajnika

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal należy podawać dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie, o ile choroba nie postępuje i tak długo jak pacjent toleruje leczenie.

Szpiczak mnogi

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal należy podawać dożylnie w dawce 30 mg/m² pc. w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1-godzinnej infuzji, podanej niezwłocznie po infuzji bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m² pc. w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia. Leczenie należy kontynuować, dopóki utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Dzień leczenia skojarzonego (4. dzień cyklu) może być odroczone do 48 godzin, jeżeli wystąpią wskazania medyczne. Jednak przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu nie może być mniejsza niż 72 godziny.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal należy podawać dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. co 2 do 3 tygodni. Należy unikać przerw krótszych niż 10 dni, gdyż nie można wykluczyć kumulacji produktu leczniczego i nasilenia toksyczności. W celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej zaleca się prowadzenie leczenia przez 2 do 3 miesięcy. Leczenie należy kontynuować w miarę potrzeb tak, aby utrzymać odpowiedź terapeutyczną.

Wszystkie grupy pacjentów

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na infuzję (patrz punkty 4.4 i 4.8), należy natychmiast przerwać podawanie infuzji, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i (lub) krótko działające kortykosteroidy) i ponowić leczenie z mniejszą szybkością.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal

W celu opanowania działań niepożądanych, takich jak erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*, PPE), zapalenie jamy ustnej lub toksyczność hematologiczna, dawka może być zmniejszona lub podana później. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal w związku z działaniami niepożądanymi podano w tabelach poniżej. Stopnie toksyczności przedstawione w tabelach oparte zostały na kryteriach toksyczności Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC).

Tabele dotyczące PPE (tabela 1) i zapalenia jamy ustnej (tabela 2) przedstawiają schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniach klinicznych leczenia raka piersi i raka jajnika (modyfikacja zalecanego 4-tygodniowego cyklu leczenia). Jeśli wymienione objawy toksyczności wystąpią u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, zalecany 2-3-tygodniowy cykl leczenia może być zmodyfikowany w podobny sposób.

Tabela dotycząca toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy (tabela 3) przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany tylko w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka piersi i raka jajnika. Sposób modyfikacji dawkowania u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS jest podany poniżej pod tabelą 4.

Tabela 1. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (PPE)

	Tydzień po poprzedniej dawce produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal		
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	4. tydzień	5. tydzień	6. tydzień
Stopień 1. (łagodny rumień, obrzęk lub łuszczenie się nieograniczające codziennej aktywności)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła - należy odczekać dodatkowy tydzień	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła – należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy
Stopień 2. (rumień, łuszczenie się lub obrzęk utrudniający, lecz nie uniemożliwiający normalnej aktywności fizycznej; małe pęcherze lub owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 2 cm)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy
Stopień 3. (tworzenie się pęcherzy, owrzodzeń lub obrzęków utrudniających chodzenie lub normalną codzienną aktywność; niemożliwe noszenie normalnej odzieży)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (rozległe lub miejscowe procesy powodujące powikłania związane z zakażeniami lub wymagające pozostania w łóżku bądź hospitalizacji)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

Tabela 2. Zapalenie jamy ustnej

	Tydzień po poprzedniej dawce produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal		
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	4. tydzień	5. tydzień	6. tydzień
Stopień 1. (bezbolesne owrzodzenie, rumień lub niewielka bolesność)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia 3 lub 4.; jeśli wystąpiło - należy odczekać dodatkowy tydzień	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiło - należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku

	tydzień	tydzień	
Stopień 2. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie, ale z możliwością jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 3. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie bez możliwości jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (wymaga żywienia parenteralnego lub dojelitowego)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

Tabela 3. Toksyczność hematologiczna [bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) lub płytek krwi] – postępowanie dotyczące pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika

STOPIEŃ	ANC	PŁYTKI KRWI	MODYFIKACJA
Stopień 1.	1 500 – 1 900	75 000 - 150 000	Wznowić leczenie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 2.	1 000 - < 1 500	50 000 - < 75 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC \geq 1 500 i płytek krwi \geq 75 000; podać ponownie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 3.	500 - < 1 000	25 000 - < 50 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC \geq 1 500 i płytek krwi \geq 75 000; podać ponownie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 4.	< 500	< 25 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC \geq 1 500 i płytek krwi \geq 75 000; zmniejszyć dawkę o 25% lub kontynuować leczenie pełną dawką podając czynnik wzrostu.

W przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym Celdoxome pegylated liposomal w skojarzeniu z bortezomibem, u których stwierdzono PPE lub zapalenie jamy ustnej, dawka produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal powinna być zmodyfikowana zgodnie z opisami w tabeli 1 oraz tabeli 2. Tabela 4 przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących Celdoxome pegylated liposomal i bortezomib w leczeniu skojarzonym. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące dawkowania bortezomibu oraz dostosowania dawki zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego bortezomibu.

Tabela 4. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal w trakcie leczenia skojarzonego z bortezomibem – pacjenci ze szpiczakiem mnogim

Stan pacjenta	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Gorączka \geq 38°C oraz ANC < 1 000/mm ³	Nie podawać należy dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia; jeśli po 4. dniu, kolejną dawkę należy zmniejszyć o 25%.	Zmniejszyć kolejną dawkę o 25%.

W którymkolwiek dniu podania produktu po 1. dniu każdego cyklu: liczba płytek krwi < 25 000/mm ³ hemoglobina < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Nie podawać należy dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia. Jeśli objawy wystąpiły po 4. dniu, należy zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnych cyklach w przypadku, gdy dawka bortezomibu jest zmniejszona z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy*.	Nie podawać należy dawki. Jeśli w cyklu leczenia doszło do odstąpienia od podania 2 lub więcej dawek produktu, w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę o 25%.
Wystąpienie 3. lub 4. stopnia toksyczności poza-hematologicznej	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia < 2., i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia < 2., i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.
Ból neuropatyczny lub neuropatia obwodowa	Bez modyfikacji dawki.	Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego bortezomibu.

* w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania bortezomibu lub modyfikacji dawki, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego bortezomibu

U pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS leczonych produktem Celdoxome pegylated liposomal, toksyczność hematologiczna może powodować konieczność zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub opóźnienia podania kolejnej dawki. Należy okresowo przerwać leczenie doksorubicyną liposomalną, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) jest < 1 000/mm³ i (lub) liczba płytek krwi jest < 50 000/mm³. Równocześnie, w celu zwiększenia liczby krwinek, gdy ANC jest < 1 000/mm³, w kolejnych cyklach można podawać G-CSF (lub GM-CSF).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka doksorubicyny liposomalnej zbadana w nielicznej grupie pacjentów ze zwiększonym całkowitym stężeniem bilirubiny nie różni się od obserwowanej u pacjentów z prawidłowym całkowitym stężeniem bilirubiny. Jednakże, do czasu uzyskania dalszych danych, dawkę produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszać w następujący, ustalony na podstawie doświadczeń pochodzących z programu badań klinicznych dotyczących piersi i jajnika, sposób: początek leczenia – jeśli stężenie bilirubiny mieści się w granicach 1,2 - 3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 25%. Jeśli stężenie bilirubiny jest > 3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 50%. Jeśli pacjent toleruje pierwszą dawkę bez zwiększenia stężenia bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, dawka w drugim cyklu może zostać zwiększona do następnego poziomu dawkowania, tj. jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 25%, to w drugim cyklu można zwiększyć dawkę do pełnej wartości; jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 50%, to w drugim cyklu można zwiększyć dawkę do 75% pełnej wartości. Jeśli jest tolerowana, dawka może zostać zwiększona do pełnej wartości w następnych cyklach. Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal można podawać pacjentom z przerzutami do wątroby z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych do 4-krotnego przekroczenia górnej granicy wartości prawidłowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Celdoxome pegylated liposomal należy dokonać oceny czynności wątroby, stosując standardowe kliniczne testy laboratoryjne, takie jak oznaczenie aktywności AlAT i AspAT, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ doksorubicyna jest metabolizowana przez wątrobę i wydalana z żółcią, modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Wyniki badań dotyczących farmakokinetyki populacyjnej (w zakresie badanego klirensu kreatyniny 30-156 ml/min) wskazują, że klirens doksorubicyny liposomalnej nie

zależy od czynności nerek. Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

Pacjenci z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS po splenektomii

Ze względu na brak doświadczenia nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal u pacjentów po splenektomii.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza populacyjna wykazała brak istotnego wpływu wieku pacjentów w badanym zakresie wieku (21-75 lat) na farmakokinetykę produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal należy podawać w infuzji dożylniej. Dodatkowe instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania, patrz punkt 6.6.

Nie wolno podawać produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub nierozcieńczonej dyspersji. Zaleca się, aby zestaw do infuzji produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z dożylną infuzją 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, w celu uzyskania dalszego rozcieńczenia i zminimalizowania ryzyka powstania zakrzepu i wynaczynienia. Infuzja może być podawana do żyły obwodowej. Nie wolno używać wbudowanych filtrów infuzyjnych. Produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną (patrz punkt 6.6).

Dawki < 90 mg: produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal trzeba rozcieńczyć w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do infuzji.

Dawki \geq 90 mg: produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal trzeba rozcieńczyć w 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do infuzji.

Rak piersi/ rak jajnika/ szpiczak mnogi

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na infuzję, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie wystąpi reakcja na infuzję, kolejne infuzje produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal mogą być podawane w ciągu 60 minut.

U pacjentów, u których wystąpi reakcja na infuzję, należy następująco zmodyfikować sposób jej podawania:

w ciągu pierwszych 15 minut należy podać 5% dawki całkowitej w powolnej infuzji. Jeśli infuzja jest tolerowana bez reakcji, w ciągu kolejnych 15 minut można zwiększyć dwukrotnie szybkość podawania. Jeśli infuzja jest nadal tolerowana, można ją zakończyć w ciągu kolejnej godziny, tak aby całkowity czas infuzji wynosił 90 minut.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Dawkę produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal trzeba rozcieńczyć w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do infuzji i podaje w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal nie wolno stosować w leczeniu pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, u których może być skuteczne leczenie miejscowe systemowe alfa-interferonem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal zamiennie z innymi produktami zawierającymi dokсорubicynę chlorowodork.

Kardiotoksyczność

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący dokсорubicynę liposomalną byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG. Przemijających zmian w zapisie EKG, takich jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST i łagodne zaburzenia rytmu, nie uważa się za bezwzględne wskazanie do przerwania leczenia dokсорubicyną liposomalną. Jednakże obniżenie amplitudy zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoksyczności. Jeśli wystąpi taka zmiana, konieczne należy rozważyć wykonanie najbardziej jednoznacznego testu określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, tj. biopsji mięśnia sercowego.

Bardziej specyficznymi w porównaniu z zapisem EKG metodami oceny i monitorowania czynności serca są: echokardiograficzny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, lub lepiej angiografia metodą wielobramkową (ang. *multiple gated angiography*, MUGA). Metody te muszą być stosowane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia dokсорubicyną liposomalną i powtarzane okresowo podczas leczenia. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem dokсорubicyny liposomalnej, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m² pc. w ciągu życia.

Wymienione wyżej badania i metody oceny pracy serca podczas leczenia antracykliną należy stosować w następującej kolejności: zapis EKG, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, biopsja endomiokardialna. Jeśli wynik badania wskazuje na możliwe uszkodzenie serca związane z leczeniem dokсорubicyną liposomalną, należy dokonać dokładnej oceny korzyści wynikających z kontynuowania leczenia wobec ryzyka wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego.

U pacjentów z chorobami serca wymagającymi leczenia dokсорubicyną liposomalną należy stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko dla pacjenta.

Należy zachować ostrożność, stosując dokсорubicynę liposomalną u pacjentów z niewydolnością serca.

Każdorazowo w przypadku podejrzenia kardiomiopatii, tj. kiedy frakcja wyrzutowa lewej komory jest zmniejszona w stosunku do wartości sprzed leczenia i (lub) frakcja wyrzutowa lewej komory jest mniejsza niż wartość istotna prognostycznie (np. < 45%), zaleca się rozważenie wykonania biopsji mięśnia sercowego. Należy jednocześnie dokonać wnikliwej oceny korzyści z kontynuowania leczenia wobec ryzyka powstania nieodwracalnych uszkodzeń mięśnia sercowego.

Zastoinowa niewydolność serca spowodowana kardiomiopatią może wystąpić nagle, bez wcześniejszych zmian w zapisie EKG, może także wystąpić w kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Należy wykazać ostrożność u pacjentów otrzymujących inne antracykliny. Całkowita dawka dokсорubicyny chlorowodorku musi uwzględniać każde wcześniejsze (lub równoległe) leczenie związkami kardiotoksycznymi, takimi jak inne antracykliny czy antrachinony, lub np. 5-fluorouracyl. Kardiotoksyczność może wystąpić także po podaniu skumulowanej dawki antracyklin, mniejszej niż

450 mg/m² pc. u pacjentów poddanych wcześniej napromienianiu śródpiersia lub otrzymujących równocześnie cyklofosamid.

Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do serca dla schematu dawkowania zalecanego w leczeniu raka piersi i raka jajnika (50 mg/m² pc.) jest podobny do profilu dla dawkowania 20 mg/m² pc. u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności szpiku (mielosupresja)

Wielu pacjentów leczonych dokсорubicyną liposomalną ma zaburzoną podstawową czynność szpiku z powodu takich czynników jak: wcześniej istniejące zakażenie HIV, liczne, stosowane równocześnie lub wcześniej produkty lecznicze, lub nowotwory z zajęciem szpiku kostnego. W podstawowym badaniu u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących dawkę 50 mg/m² pc. zaburzenie czynności szpiku miało nasilenie niewielkie lub umiarkowane, było odwracalne i nie towarzyszyły mu epizody zakażeń z neutropenią lub posocznicą. Ponadto w kontrolowanym badaniu klinicznym dokсорubicyny liposomalnej wobec topotekanu, częstość występowania posocznicy związanej z leczeniem była istotnie mniejsza u pacjentek z rakiem jajnika leczonych dokсорubicyną liposomalną niż w grupie otrzymującej topotekan. Podobnie mały wskaźnik zaburzeń czynności szpiku obserwowano u pacjentek otrzymujących dokсорubicynę liposomalną z powodu raka piersi z przerzutami w badaniu klinicznym w I linii leczenia. W przeciwieństwie do pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika, zahamowanie czynności szpiku wydaje się być działaniem niepożądanym, ograniczającym wielkość dawki u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8). Ze względu na możliwość zaburzenia czynności szpiku, w czasie leczenia dokсорubicyną liposomalną należy często oznaczać liczbę krwinek. Badanie powinno być wykonywane przynajmniej przed podaniem każdej dawki dokсорubicyny liposomalnej.

Przetrwale ciężkie zaburzenie czynności szpiku może prowadzić do nadkażeń i krwotoków.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wobec schematu bleomycyna/winkrystyna, zakażenia oportunistyczne były wyraźnie częstsze w czasie leczenia dokсорubicyną liposomalną. Pacjenci i lekarze muszą być świadomi tej większej częstości i podejmować odpowiednie działania.

Wtórne hematologiczne nowotwory złośliwe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z dokсорubicyną obserwowano wtórne, ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący dokсорubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

Wtórne nowotwory jamy ustnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wtórnego raka jamy ustnej u pacjentów narażonych na dokсорubicynę liposomalną długotrwale (ponad rok) oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę dokсорubicyny liposomalnej, większą niż 720 mg/m² pc. Przypadki wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano zarówno podczas terapii dokсорubicyną liposomalną oraz do 6 lat po podaniu ostatniej dawki. Należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich owrzodzenia jamy ustnej ani jakiegokolwiek dyskomfort w jamie ustnej, co mogłoby wskazywać na wtórny raka jamy ustnej.

Reakcje związane z infuzją

W kilka minut po rozpoczęciu infuzji produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal mogą wystąpić poważne i czasami zagrażające życiu reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne z objawami takimi jak: astma, nagłe zaczerwienienie, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, gorączka, nadciśnienie, częstoskurcz, świąd, potliwość, skrócony oddech, obrzęk twarzy, dreszcze, ból pleców, ucisk w klatce piersiowej i gardle i (lub) niedociśnienie. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z infuzją, obserwowano także drgawki. Czasowe wstrzymanie infuzji zwykle powoduje

ustanie tych objawów bez konieczności dalszego ich leczenia. Jednakże leki niezbędne do leczenia tych objawów (np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, adrenalina i przeciwdrgawkowe), jak również sprzęt pierwszej pomocy muszą być dostępne do natychmiastowego użycia. U większości pacjentów, po ustąpieniu wszystkich objawów bez nawrotu, można wznowić podawanie produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal. Reakcje związane z infuzją rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę (patrz punkt 4.2).

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE)

Zespół PPE charakteryzuje się bolesnymi, plamistymi zaczerwienieniami skóry. U pacjentów, u których występuje to zdarzenie, jest ono zazwyczaj widoczne po dwóch lub trzech cyklach leczenia. Poprawa następuje zazwyczaj w ciągu 1 - 2 tygodni, a w niektórych przypadkach całkowite wyleczenie może zająć nawet do 4 tygodni lub dłużej. Pirydoksyna w dawce 50 - 150 mg na dobę oraz kortykosteroidy były stosowane w profilaktyce i leczeniu PPE, jednak nie były one przedmiotem badań III fazy. Inne strategie zapobiegania i leczenia PPE obejmują chłodzenie rąk i stóp poprzez wystawianie ich na działanie zimnej wody (moczenie, kąpiele lub pływanie), unikanie nadmiernego ciepła/gorącej wody oraz utrzymywanie ich bez ubioru (brak skarpet, rękawic lub butów, które są ściśle dopasowane). Zespół PPE wydaje się być przede wszystkim związany z harmonogramem dawkowania i można zmniejszyć jego nasilenie przez wydłużenie okresu między dawkami o 1-2 tygodnie (patrz punkt 4.2). Jednak u niektórych pacjentów reakcja ta może być ciężka i wyczerpująca i może powodować konieczność przerwania leczenia (patrz punkt 4.8).

Śródmiąższowa choroba płuc

Śródmiąższowa choroba płuc, która może mieć ostry początek, była obserwowana u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, w tym notowano przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeżeli pacjenci doświadczają pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego, takich jak duszność, suchy kaszel i gorączka, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal, a pacjenta należy niezwłocznie zbadać. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal należy odstawić i odpowiednio leczyć pacjenta.

Wynaczynienie

Chociaż miejscowa martwica po wynaczynieniu była zgłaszana bardzo rzadko, to uważa się, że produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal jest czynnikiem drażniącym. Badania na zwierzętach wskazują, że podawanie doksorubicyny chlorowodoru w postaci liposomalnej zmniejsza ryzyko uszkodzeń spowodowanych wynaczynieniem. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wynaczynienia (np. pieczenie, rumień) należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć ją od nowa w innej żyły. Nakładanie lodu na miejsce wynaczynienia przez około 30 minut może być pomocne w złagodzeniu reakcji miejscowej. Produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną.

Pacjenci z cukrzycą

Należy pamiętać, że każda fiolka produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal zawiera sacharozę, a lek jest podawany w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji.

Częste działania niepożądane, które wymagają modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, patrz punkt 4.8.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano właściwych badań dotyczących interakcji doksorubicyny liposomalnej, chociaż wykonano badania II fazy nad leczeniem skojarzonym z konwencjonalną chemioterapią u pacjentek ze złośliwymi nowotworami narządów płciowych. Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania produktów leczniczych wchodzących w interakcje ze standardowym doksorubicyny chlorowodorkiem. Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal, podobnie jak inne produkty doksorubicyny chlorowodorku, może nasilać toksyczność innych sposobów leczenia przeciwnowotworowego. Podczas badań klinicznych u pacjentów z guzami litymi (włącznie z rakiem piersi i rakiem jajnika), leczonych równocześnie cyklofosfamidem lub taksanami, nie stwierdzono dodatkowej toksyczności. Są doniesienia, że u pacjentów z AIDS standardowy doksorubicyny chlorowodorek pogłębiał indukowane cyklofosfamidem krwotoczne zapalenia pęcherza oraz nasilał hepatotoksyczność 6-merkaptopuryny. Należy zachować ostrożność, stosując w tym samym czasie jakiegokolwiek inny lek cytotoksyczny, szczególnie uszkadzający czynność szpiku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę w czasie, gdy one lub ich partnerzy są leczeni produktem leczniczym Celdoxome pegylated liposomal oraz przez 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Przypuszcza się, że doksorubicyny chlorowodorek stosowany w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Dlatego produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy doksorubicyny chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym antracykliny, przenika do mleka ludzkiego i ze względu na potencjalne, ciężkie działania niepożądane u niemowląt, matki muszą przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyny chlorowodorkiem. Specjaliści zalecają, żeby kobiety zakażone HIV w żadnym przypadku nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć zakażenia dziecka HIV.

Płodność

Nie badano wpływu doksorubicyny chlorowodorku na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doksorubicyny chlorowodorek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, w badaniach klinicznych podanie doksorubicyny chlorowodorku było niekiedy związane (< 5%) z występowaniem zawrotów głowy i senności. Pacjenci odczuwający takie działania muszą unikać prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były neutropenia, nudności, leukopenia, niedokrwistość i zmęczenie.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopień 3/4 działań niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów) były neutropenia, PPE, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, biegunka, wymioty, nudności, gorączka, duszność i zapalenie płuc. Rzadziej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, bóle brzucha, zakażenie cytomegalowirusem, w tym zapalenie naczyń i siatkówki wywołane przez cytomegalowirusa, astenia, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna, toksyczna nekroliza naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 5 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u otrzymujących Celdoxome pegylated liposomal 4 231 pacjentów w leczeniu raka piersi, raka jajnika, szpiczaka mnogiego i mięsaka Kaposiego związanego z AIDS. Uwzględniono również działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu, co zaznaczono przypisem „b”. Częstości zdefiniowano jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, w stosownych przypadkach, działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 5: Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Celdoxome pegylated liposomal

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość wszystkie stopnie	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	posocznica
		zapalenie płuc
		zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		zakażenie wirusem cytomegalii, w tym zapalenie naczyń i siatkówki wywołane wirusem cytomegalii
		zakażenie <i>Mycobacterium avium</i>
		kandydoza
		półpasiec
		zakażenie dróg moczowych
		zakażenie
		zakażenie górnych dróg oddechowych
		kandydoza jamy ustnej
		zapalenie mieszków włosowych
		zapalenie gardła
		zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
Niezbyt często	zakażenie wirusem opryszczki	
	zakażenie grzybicze	
Rzadko	zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia <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	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	ostra białaczka szpikowa ^b
		zespół mielodysplastyczny ^b
		nowotwór jamy ustnej ^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia
		neutropenia
		limfopenia
		niedokrwistość (w tym hipochromiczna)

	Często	trombocytopenia gorączka neutropeniczna		
	Niezbyt często	pancytopenia trombocytoza		
	Rzadko	niewydolność szpiku kostnego		
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość reakcja anafilaktyczna		
	Rzadko	reakcja rzekomoanafilaktyczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszone łaknienie		
	Często	kacheksja odwodnienie hipokaliemia hiponatremia hipokalcemia		
		Niezbyt często	hiperkaliemia hipomagnezemia	
Zaburzenia psychiczne		Często	stan splątania niepokój depresja bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	neuropatia obwodowa obwodowa neuropatia czuciowa nerwoból parestezja niedoczulica zaburzenia smaku ból głowy letarg zawroty głowy		
		Niezbyt często	polineuropatia drgawki omdlenie dyzestezja senność	
		Zaburzenia oka	Często	zapalenie spojówek
			Niezbyt często	niewyraźne widzenie zwiększone łzawienie
				Rzadko
	Zaburzenia serca ^a	Często	częstoskurcz	
		Niezbyt często	kołatanie serca zatrzymanie akcji serca niewydolność serca zastoinowa niewydolność serca kardiomiopatia kardiotoksyczność	
Rzadko			arytmia komorowa blok prawej odnogi pęczka Hisa zaburzenia przewodzenia blok przedsionkowo-komorowy sinica	
Zaburzenia naczyniowe ^a			Często	nadciśnienie niedociśnienie napady czerwienienia się
		Niezbyt często		zatorowość płucna martwica w miejscu infuzji (w tym martwica

		tkanek miękkich i martwica skóry)	
		zapalenie żył	
		niedociśnienie ortostatyczne	
	Rzadko	zakrzepowe zapalenie żył	
		zakrzepica żył	
		rozszerzenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność	
		duszność wysiłkowa	
		krwawienie z nosa	
		kaszel	
	Niezbyt często	astma	
		dyskomfort w klatce piersiowej	
	Rzadko	ucisk w gardle	
	Częstość nieznana	śródmiażdżowa choroba płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	zapalenie jamy ustnej	
		nudności	
		wymioty	
		biegunka	
			zaparcie
	Często	nieżyt żołądka	
		aftowe zapalenie jamy ustnej	
		owrzodzenie jamy ustnej	
		niestrawność	
		dysfagia	
		zapalenie przełyku	
		ból brzucha	
		ból w nadbrzuszu	
	ból jamy ustnej		
			suchość w ustach
Niezbyt często	wzdęcia		
	zapalenie dziąseł		
Rzadko	zapalenie języka		
	owrzodzenie warg		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ^a	
		wysypka (w tym rumieniowa, plamkowo-grudkowa i grudkowa)	
		łysienie	
	Często	złuszczenie skóry	
		pęcherze	
		sucha skóra	
		rumień	
		świąd	
		nadpotliwość	
	przebarwienia skóry		
	Niezbyt często	zapalenie skóry	
		złuszczające zapalenie skóry	
trądzik			
wrzód skórny			
alergiczne zapalenie skóry			
pokrzywka			
przebarwienia skóry			
wybroczyny			
zaburzenia pigmentacji			
		zmiany na paznokciach	
Rzadko		toksyczna nekroliza naskórka	

		rumień wielopostaciowy
		pęcherzowe zapalenie skóry
		rogowacenie liszajowate
	Nieznany	zespół Stevensa-Johnsona ^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból pleców, ból kończyny)
	Często	skurcze mięśni
		ból mięśni
ból stawów		
		ból kości
	Niezbyt często	osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego	Niezbyt często	ból piersi
	Rzadko	zakażenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka
		zmęczenie
	Często	reakcja związana z infuzją
		ból
		ból w klatce piersiowej
		choroba grypopodobna
		dreszcze
		zapalenie błony śluzowej
		astenia
		złe samopoczucie
Niezbyt często	obrzęk	
	obrzęk obwodowy	
	wynacznienie w miejscu podania	
	reakcja w miejscu wstrzyknięcia	
Rzadko	obrzęk twarzy	
	hipertermia	
	zaburzenia błony śluzowej	
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	zmniejszona frakcja wyrzutowa
	Rzadko	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej)
zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	nawrót objawów popromiennych ^a

^a Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”

^b Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwowa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych, dotyczących raka piersi lub raka jajnika, była erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwowa (ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*, PPE). Całkowita częstość PPE wynosiła, odpowiednio, 41,3% i 51,1%, w badaniach raka jajnika i raka piersi. Przypadki te miały głównie łagodny przebieg, a ciężkie przypadki

(stopień 3.) stwierdzono u 16,3% i 19,6% pacjentów. Ilość przypadków, w których dochodziło do zagrożenia życia (stopień 4.), wynosiła < 1%. PPE rzadko powodowało trwałe przerwanie terapii (1,9% i 10,8%). PPE stwierdzono u 16% pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym Celdoxome pegylated liposomal w skojarzeniu z bortezomibem. PPE stopnia 3. stwierdzono u 5% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku PPE stopnia 4. Odsetek PPE był znacznie mniejszy w populacji pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (1,3% wszystkich stopni, 0,4% stopnia 3., brak PPE stopnia 4.). Patrz punkt 4.4.

Zakażenia oportunistyczne

Działania niepożądane dotyczące układu oddechowego często występowały w badaniach klinicznych doksorubicyny liposomalnej i mogą być związane z zakażeniami oportunistycznymi w populacji pacjentów z AIDS. Zakażenia oportunistyczne są obserwowane u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego leczonych doksorubicyną liposomalną i są często obserwowane u pacjentów z indukowanym HIV niedoborem odporności.

Najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych zakażeniami oportunistycznymi były: kandydoza, cytomegalia, opryszczka zwykła, zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii* i zakażenia *Mycobacterium avium*.

Toksyczność kardiologiczna

Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki > 450 mg/m² pc. w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, otrzymujących skumulowane dawki doksorubicyny liposomalnej większe niż 460 mg/m² pc., nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wynosi 20 mg/m² pc. co 2-3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardiotoksyczność stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów (> 400 mg/m² pc.), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia produktem leczniczym Celdoxome pegylated liposomal przez 40 do 60 tygodni.

Wykonano także biopsję serca u 8 pacjentów z guzami litymi po skumulowanych dawkach antracyklin, od 509 mg/m² pc. do 1 680 mg/m² pc. Według skali Billingham kardiotoksyczność wyniosła od 0 do 1,5 stopnia, co odpowiada brakowi lub łagodnej kardiotoksyczności.

W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych doksorubicyną liposomalną w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce 60 mg/m² pc. co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoksyczności w czasie leczenia i (lub) w okresie obserwacji. Kardiotoksyczność zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących doksorubicynę liposomalną, który spełnił kryterium kardiotoksyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure*, CHF). Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoksyczności LVEF, rozwinęły się także objawy CHF.

U pacjentów z guzami litymi, włączając podgrupę pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika, leczonych dawką 50 mg/m² pc. na cykl ze skumulowaną dawką antracyklin w ciągu życia do 1 532 mg/m² pc., częstość klinicznie istotnych zaburzeń czynności serca była mała. Spośród 418 pacjentów otrzymujących doksorubicynę liposomalną w dawce 50 mg/m² pc. na cykl, mających zmierzoną wyjściową wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz co najmniej jeden kontrolny pomiar za pomocą angiografii metodą wielobramkową MUGA (ang. *multiple gated angiography*), 88 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę antracykliny > 400 mg/m² pc.; dawka taka przy konwencjonalnej postaci doksorubicyny była związana z podwyższonym ryzykiem kardiotoksyczności. Jedynie u 13 spośród 88 pacjentów (15%) obserwowano co najmniej jedną

klinicznie istotną zmianę w LVEF, zdefiniowaną jako wartość LVEF poniżej 45% lub zmniejszenie wartości wyjściowej o co najmniej 20 punktów. Ponadto 1 pacjent (który otrzymał dawkę skumulowaną 944 mg/m² pc.) przerwał badanie ze względu na objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca.

Nawrót objawów po wcześniejszej radioterapii

Ponowne wystąpienie zmian skórnych spowodowanych wcześniejszą radioterapią występowało niezbyt często w czasie leczenia dokсорubicyną liposomalną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie dokсорubicyny chlorowodoru pogłębia toksyczne działania w postaci zapalenia błon śluzowych, leukopenii i małopłytkowości. Leczenie ostrego przedawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku obejmuje hospitalizację, podanie antybiotyków, przetoczenie płytek krwi i granulocytów oraz objawowe leczenie zapalenia błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB01.

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal jest dokсорubicyny chlorowodorek, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy, otrzymywany ze *Streptomyces peucetius* var. *caesi*us. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie III fazy, w którym badano dokсорubicynę liposomalną wobec dokсорubicyny u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, ukończyło 509 pacjentek. Określony w protokole cel badania, którym było wykazanie braku niższości dokсорubicyny liposomalnej względem dokсорubicyny, został osiągnięty. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dotyczący czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wynosił 1,00 (poziom ufności 95% dla HR=0,82-1,22). Po uwzględnieniu zmiennych prognostycznych współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji choroby był zgodny ze współczynnikiem ryzyka przeżycia w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent to treat*, ITT)

Pierwotna analiza kardiotoxyczności wykazała, że ryzyko niepożądanych zdarzeń, dotyczących serca w zależności od całkowitej dawki antracyklin, było istotnie niższe po podaniu dokсорubicyny liposomalnej niż dokсорubicyny (HR=3,16; p < 0,001). Po podaniu dawki skumulowanej

doksorubicyny liposomalnej większej niż 450 mg/m² pc. nie stwierdzono niepożądanych zdarzeń dotyczących serca.

Porównawcze badanie III fazy doksorubicyny liposomalnej i topotekanu u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu związkami platyny, zakończono u 474 pacjentek. Stwierdzono przedłużenie ogólnego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS) u pacjentek leczonych doksorubicyną liposomalną w porównaniu z pacjentkami leczonymi topotekaniem, na co wskazuje współczynnik ryzyka (HR) wynoszący 1,216 (95% CI; 1,000; 1,478), p=0,050. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 56,3%; 34,7% i 20,2% w grupie otrzymującej doksorubicynę liposomalną w porównaniu do 54,0%; 23,6% i 13,2% w grupie otrzymującej topotekan.

W podgrupie pacjentek reagujących na związki platyny różnica była większa: HR wynosiło 1,432 (95% CI; 1,066; 1,923), p=0,017. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 74,1%; 51,2% i 28,4% w grupie otrzymującej doksorubicynę liposomalną w porównaniu do 66,2%; 31,0% i 17,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Wyniki leczenia były podobne w podgrupie pacjentek nie reagujących na związki platyny: HR wynosiło 1,069 (95% CI; 0,823; 1,387), p=0,618. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 41,5%; 21,1% i 13,8% w grupie otrzymującej doksorubicynę liposomalną w porównaniu do 43,2%; 17,2% i 9,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Do randomizowanego, przeprowadzonego w równoległych grupach, otwartego, wielośrodkowego badania III fazy, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność doksorubicyny liposomalnej, stosowanego w leczeniu skojarzonym z bortezomibem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy w dotychczasowym leczeniu otrzymali co najmniej 1 linię leczenia oraz u których nie stwierdzono progresji choroby w trakcie stosowania leczenia opartego o antracykliny, włączono 646 pacjentów. W badaniu stwierdzono znamienne poprawę pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone doksorubicyną liposomalną z bortezomibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii, na co wskazywała redukcja ryzyka (ang. *risk reduction*, RR) o 35% (95% CI; 21-47%), p < 0,0001, w oparciu o analizę 407 przypadków. Mediana TTP wynosiła 6,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 8,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących doksorubicynę liposomalną w skojarzeniu z bortezomibem. Określona protokołem okresowa ocena (przeprowadzona na podstawie 249 zdarzeń TTP) narzuciła konieczność wczesnego zakończenia badania skuteczności. Analiza ta wykazała zmniejszenie ryzyka TTP o 45% (95% CI; 29-57%), p < 0,0001. Mediana TTP wynosiła 6,5 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących doksorubicynę liposomalną w leczeniu skojarzonym z bortezomibem. Wyniki analizy, jakkolwiek niepełne, stanowią końcowy wynik analizy określonej protokołem badania. Analiza końcowa całkowitego przeżycia (OS), przeprowadzona po obserwacji z medianą czasu 8,6 lat, wykazała brak znaczącej różnicy w OS pomiędzy obydwojema ramionami badania. Mediana OS wyniosła 30,8 miesiąca (95% CI; 25,2-36,5 miesiąca) u pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii i 33,0 miesiące (95% CI; 28,9-37,1 miesiąca) u pacjentów otrzymujących doksorubicynę liposomalną w leczeniu skojarzonym z bortezomibem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal jest pegylovaną, liposomalną postacią doksorubicyny chlorowodoru, długo przebywającą w układzie krążenia. Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksypolietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylowanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich

wnikania i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznych z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposiego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują doksorubicyny chlorowodorek zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

Farmakokinetyka doksorubicyny chlorowodoru w liposomach w osoczu ludzi znacznie odbiega od opisywanej w literaturze dla standardowych produktów doksorubicyny. Po podaniu mniejszych dawek ($10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ – $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) doksorubicyny chlorowodorek w liposomach wykazuje farmakokinetykę liniową. W zakresie dawek $10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ – $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, farmakokinetyka doksorubicyny chlorowodoru w liposomach była nieliniowa. Standardowy doksorubicyny chlorowodorek w znacznym stopniu ulega dystrybucji do tkanek (objętość dystrybucji 700 do $1\ 100 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$) i szybkiej eliminacji (24 do $73 \text{ l/godz./m}^2 \text{ pc.}$). W przeciwieństwie do tego, profil farmakokinetyczny doksorubicyny chlorowodoru w liposomach wskazuje, że pozostaje on głównie w objętości płynu naczyniowego i że klirens doksorubicyny z krwi jest zależny od nośnika liposomalnego. Doksorubicyna staje się dostępna po opuszczeniu przez liposomy naczynia i przejściu do kompartmentu tkankowego.

Po podaniu równoważnych dawek, wartości stężenia w osoczu i AUC dla doksorubicyny chlorowodoru w liposomach, które odpowiadają głównie doksorubicyny chlorowodorowi w postaci pegylowanych liposomów (zawierających 90% do 95% oznaczanej doksorubicyny) są znacznie większe niż wartości uzyskiwane po standardowych produktach doksorubicyny chlorowodoru.

Produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal nie należy stosować wymiennie z innymi produktami doksorubicyny chlorowodoru.

Farmakokinetyka populacyjna

Farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej oceniano u 120 pacjentów z 10 różnych badań klinicznych, stosując zasady farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej w zakresie dawek od $10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ najlepiej opisywały dwukompartментowy nieliniowy model wchłaniania zerowego rzędu i eliminacja Michaelisa-Mentena. Średni wewnętrzny klirens doksorubicyny liposomalnej wyniósł $0,030 \text{ l/godz./m}^2 \text{ pc.}$ (zakres $0,008$ do $0,152 \text{ l/godz./m}^2 \text{ pc.}$), natomiast średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła $1,93 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$ (zakres $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$), zbliżając się do objętości osocza. Okres półtrwania wyniósł od 24 do 231 godzin, ze średnią $73,9$ godziny.

Pacjentki z rakiem piersi

Farmakokinetyka doksorubicyny liposomalnej oznaczona u 18 pacjentek z rakiem piersi była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł $0,016 \text{ l/godz./m}^2 \text{ pc.}$ (zakres $0,008$ - $0,027 \text{ l/godz./m}^2 \text{ pc.}$), średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła $1,46 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$ (zakres $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$). Średni okres półtrwania wyniósł $71,5$ godz. (zakres $45,2$ - $98,5$ godz.).

Pacjentki z rakiem jajnika

Farmakokinetyka doksorubicyny liposomalnej, oznaczona u 11 pacjentek z rakiem jajnika, była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł $0,021 \text{ l/godz./m}^2 \text{ pc.}$ (zakres $0,009$ - $0,041 \text{ l/godz./m}^2 \text{ pc.}$), średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła $1,95 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$ (zakres $1,67$ - $2,40 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$). Średni okres półtrwania wyniósł $75,0$ godz. (zakres $36,1$ - 125 godz.).

Pacjenci z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS

Farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej w osoczu oceniano u 23 pacjentów z mięsakiem Kaposiego, którzy otrzymali pojedyncze dawki $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawane w 30-minutowej infuzji.

Parametry farmakokinetyczne dokсорubicyny liposomalnej (głównie dokсорubicyny chlorowodorek w pegylowanych liposomach oraz niewielkie ilości dokсорubicyny chlorowodoru niezamkniętego w liposomach) określone po podaniu dawki 20 mg/m² pc. przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS leczonych dokсорubicyną liposomalną

Parametr	Średnia ± błąd standardowy 20 mg/m ² pc. (n=23)
Maksymalne stężenie w osoczu* (μg/ml)	8,34 ± 0,49
Klirens osoczowy (l/h/m ² pc.)	0,041 ± 0,004
Objętość dystrybucji (l/m ² pc.)	2,72 ± 0,120
AUC (μg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ okres półtrwania (godz.)	5,2 ± 1,4
λ ₂ okres półtrwania (godz.)	55,0 ± 4,8

* zmierzone w chwili zakończenia 30-minutowej infuzji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach po wielokrotnym podaniu, wykonanych na zwierzętach, uzyskany profil toksykologiczny dokсорubicyny liposomalnej jest bardzo podobny do obserwowanego u ludzi otrzymujących długotrwale infuzje standardowego dokсорubicyny chlorowodoru. W przypadku dokсорubicyny liposomalnej, w wyniku zamknięcia dokсорubicyny chlorowodoru w pegylowanych liposomach, te same działania występują z inną siłą, jak podano niżej.

Kardiotoksyczność

Badania na królikach wykazały, że kardiotoksyczność dokсорubicyny liposomalnej jest zmniejszona w porównaniu z konwencjonalnymi produktami dokсорubicyny chlorowodoru.

Toksyczności dermatologiczne

W badaniach, które wykonano po wielokrotnym podaniu dokсорubicyny liposomalnej szczurom i psom w dawkach podobnych do dawek klinicznych, obserwowano ciężkie zmiany zapalne skóry i tworzenie owrzodzeń. W badaniu na psach, częstość występowania i stopień ciężkości tych zmian były mniejsze dzięki zmniejszeniu dawki lub wydłużeniu przerwy między dawkami. Podobne zmiany skórne, które są opisywane jako erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, obserwowano u pacjentów po długotrwałej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.8).

Reakcja rzekomoanafilaktyczna

Podczas badań toksykologicznych u psów, dotyczących wielokrotnego podania pegylowanych liposomów (placebo), obserwowano ostre reakcje charakteryzujące się niedociśnieniem, bledością błon śluzowych, ślinieniem, wymiotami i okresami nadmiernej, a następnie zmniejszonej aktywności ruchowej i letargu. Podobne, lecz słabiej nasilone reakcje wystąpiły również u psów, którym podawano dokсорubicynę liposomalną i standardową dokсорubicynę.

Wielkość niedociśnienia zmniejszono, stosując premedykację lekami przeciwhistaminowymi. Jednakże reakcja ta nie zagrażała życiu i stan psów szybko się poprawiał po przerwaniu podawania leku.

Toksyczność miejscowa

Badania tolerancji po podaniu podskórnym wykazały, że dokсорubicyna liposomalna, w porównaniu ze standardowym dokсорubicyny chlorowodorciem, powoduje słabsze podrażnienie miejscowe lub uszkodzenia tkanek w przypadku wynaczynienia.

Mutagenność i rakotwórczość

Mimo braku badań z doksorubicyną liposomalną wiadomo, że doksorubicyny chlorowodorek, czynny farmakologicznie składnik produktu Celdoxome pegylated liposomal, jest mutageny i rakotwórczy. Same pegylowane liposomy (placebo) nie są mutagenne ani rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Doksorubicyna liposomalna, po podaniu pojedynczej dawki 36 mg/kg mc. myszom, powodował łagodną do umiarkowanej atrofię jajników i jąder. Zmniejszenie masy jąder i hipospermia występowały u szczurów po wielokrotnych dawkach $\geq 0,25$ mg/kg mc./dobę. U psów, po wielokrotnym podaniu dawki 1 mg/kg mc./dobę, obserwowano rozległą degenerację kanalików nasiennych i wyraźne zmniejszenie spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Nefrotoksyczność

W badaniu wykazano, że doksorubicyna liposomalna w jednorazowej dożylniej dawce ponad dwukrotnie większej od dawki terapeutycznej powoduje wystąpienie nefrotoksyczności u małp. Nefrotoksyczność była również obserwowana po zastosowaniu nawet niższych jednorazowych dawek doksorubicyny chlorowodoru u szczurów i królików. Ponieważ ocena danych, zebranych po wprowadzeniu doksorubicyny liposomalnej do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, nie wskazuje na znaczącą nefrotoksyczność doksorubicyny liposomalnej, wyniki uzyskane u małp mogą nie mieć istotnego związku z oceną ryzyka u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa N-(karbonylometoksypolietylenoglikol 2000)-1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfoetanolaminy (MPEG-DSPE)

Fosfatydylocholina, uwodorniona (soja) (HSPC)

Cholest-5-en-3 β -ol

Amonu siarczan

Sacharoza

Histydyna

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny (do dostosowania pH)

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

18 miesięcy

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został

użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana ze szkła typu I zamykana korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem aluminiowo-polipropylenowym typu flip-off, o objętości 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg).

Wielkość opakowania

1 fiolka.

10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy stosować produktu wykazującego oznaki wytrącenia osadu lub zawierającego jakiegokolwiek stałe cząstki.

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania dyspersji produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal. Konieczne jest używanie rękawic. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal ze skórą lub błoną śluzową, trzeba natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych przeciwnowotworowych produktów leczniczych, zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Należy ustalić dawkę produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal przeznaczoną do podania (na podstawie zalecanej dawki i powierzchni ciała pacjenta). Należy pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal do jałowej strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek < 90 mg produkt leczniczy Celdoxome pegylated liposomal rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥ 90 mg trzeba go rozcieńczyć w 500 ml. Roztwór może być podawany w infuzji przez 60 minut lub 90 minut, zgodnie ze szczegółowymi informacjami zawartymi w punkcie 4.2.

Zastosowanie jakiegokolwiek innego roztworu niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzyloвого, może spowodować wytrącenie produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal.

Zaleca się, aby zestaw do infuzji produktu leczniczego Celdoxome pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z infuzją dożylną 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Infuzja może być podawana do żyły obwodowej. Nie używać filtrów wbudowanych w linię infuzyjną.

Częściowo zużyte fiolki wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 Wrzesień 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji
doksorubicyny chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji zawiera 2 mg doksorubicyny chlorowodoru w pegylowanych liposomach.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól sodową N-(karbonylometoksy polietylenoglikol 2000)-1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfoetanolaminy, fosfatydylocholinę, uwodornioną (soja), cholest-5-en-3 β -ol, amonu siarczan, sacharozę, histydynę, wodę do wstrzykiwań, kwas solny i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji

20 mg/10 ml

1 fiołka

10 fiołek

50 mg/25 ml

1 fiołka

10 fiołek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować zamiennie z innymi produktami doksorubicyny chlorowodoru.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Produkt cytotoksyczny

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA SZKLANA (25 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat jałowy

doksorubicyny chlorowodorek

iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/25 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA SZKLANA (10 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat jałowy

doksorubicyny chlorowodorek

iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji doksorubicyny chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Celdoxome pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Celdoxome pegylated liposomal
3. Jak stosować lek Celdoxome pegylated liposomal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Celdoxome pegylated liposomal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Celdoxome pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje

Celdoxome pegylated liposomal jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek Celdoxome pegylated liposomal stosowany jest w leczeniu raka piersi u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia powikłań ze strony serca. Lek Celdoxome pegylated liposomal stosowany jest także w leczeniu raka jajnika. Lek niszczy komórki rakowe, zmniejsza wielkość guza i opóźnia jego rozrost oraz wydłuża czas przeżycia pacjentki.

Lek Celdoxome pegylated liposomal jest również stosowany w połączeniu z lekiem bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego (choroby nowotworowej krwi) u pacjentów, którzy dotychczas otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia.

Lek Celdoxome pegylated liposomal stosowany jest także w łagodzeniu przebiegu mięsaka Kaposiego, powodując spłaszczenie, rozjaśnienie, a nawet zanikanie guza. Inne objawy mięsaka Kaposiego, takie jak obrzęk wokół guza, również mogą zmniejszać się lub ustąpić.

Lek Celdoxome pegylated liposomal zawiera składnik, który wybiórczo niszczy komórki rakowe. Doksorubicyny chlorowodorek występujący w leku Celdoxome pegylated liposomal jest zamknięty w małych kulkach zwanych pegylowanymi liposomami, co ułatwia dotarcie leku z krwią do tkanek zmienionych rakowo, zamiast do normalnych, zdrowych tkanek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Celdoxome pegylated liposomal

Kiedy nie stosować leku Celdoxome pegylated liposomal

- jeśli pacjent ma uczulenie na doksorubicyny chlorowodorek, orzeszki ziemne lub soję, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Celdoxome pegylated liposomal należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent jest leczony z powodu chorób serca lub wątroby

- jeśli pacjent jest chory na cukrzycę, ponieważ lek Celdoxome pegylated liposomal zawiera cukier, co może wymagać modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego
- gdy pacjent z mięśniakiem Kaposiego ma usuniętą śledzionę
- jeśli pacjent zauważy rany i (lub) owrzodzenia, zmiany zabarwienia lub odczuwa jakikolwiek dyskomfort w jamie ustnej.

Przypadki śródmiąższowej choroby płuc były obserwowane u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, w tym notowano przypadki śmiertelne. Objawami śródmiąższowej choroby płuc są kaszel i skrócone oddechu, niekiedy z gorączką, które nie są spowodowane przez aktywność fizyczną. W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o śródmiąższowej chorobie płuc należy niezwłocznie zasięgnąć pomocy medycznej.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Celdoxome pegylated liposomal u dzieci i młodzieży, gdyż nie wiadomo, jak ten lek będzie na nich działał.

Lek Celdoxome pegylated liposomal a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi:

- o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować;
- o obecnie lub w przeszłości stosowanym leczeniu przeciwnowotworowym. Szczególnie należy zwrócić uwagę na leki, które zmniejszają liczbę białych krwinek, ponieważ może to spowodować dalsze zmniejszenie liczby białych krwinek. W przypadku wątpliwości dotyczących stosowanego wcześniej leczenia lub jakiegokolwiek przebytej choroby należy zasięgnąć porady lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży, ponieważ doksorubicyny chlorowodorek, substancja czynna leku Celdoxome pegylated liposomal może powodować wady wrodzone. W czasie leczenia lekiem Celdoxome pegylated liposomal jednego z partnerów seksualnych oraz w ciąży 6 miesięcy po zakończeniu leczenia należy unikać zajścia w ciążę.

Ponieważ doksorubicyny chlorowodorek może być szkodliwy dla niemowląt karmionych piersią, kobiety muszą przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia lekiem Celdoxome pegylated liposomal. Według opinii specjalistów, kobiety zakażone HIV nie powinny w żadnym przypadku karmić piersią, aby uniknąć przekazania HIV niemowlęciu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać żadnych maszyn ani nie posługiwać się narzędziami, jeśli leczenie lekiem Celdoxome pegylated liposomal wywołuje zmęczenie lub senność.

Lek Celdoxome pegylated liposomal zawiera olej sojowy i sól

Lek Celdoxome pegylated liposomal zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję. Patrz „Kiedy nie stosować leku Celdoxome pegylated liposomal”.

Lek Celdoxome pegylated liposomal zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Celdoxome pegylated liposomal

Lek Celdoxome pegylated liposomal jest lekiem o unikalnej postaci. Nie może być używany zamiennie z innymi lekami zawierającymi doksorubicyny chlorowodorek.

Ile leku Celdoxome pegylated liposomal się podaje

W przypadku leczenia raka piersi lub raka jajnika lek Celdoxome pegylated liposomal będzie podawany w dawce 50 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała). Dawka jest powtarzana co 4 tygodnie, tak długo jak lek powstrzymuje postęp choroby, a leczenie jest dobrze znoszone przez pacjenta.

W przypadku leczenia szpiczaka mnogiego, gdy w dotychczasowym leczeniu zastosowany był co najmniej jeden rzut leczenia, lek Celdoxome pegylated liposomal będzie podawany w dawce 30 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała) w postaci 1-godzinnej dożylniej infuzji w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu podawania bortezomibu, niezwłocznie po zakończeniu infuzji bortezomibu. Dawka jest powtarzana tak długo jak uzyskiwana jest zadowalająca odpowiedź kliniczna, a leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjenta.

W przypadku leczenia mięsaka Kaposiego lek Celdoxome pegylated liposomal będzie podawany w dawce 20 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała). Dawka jest powtarzana co 2 do 3 tygodni przez 2-3 miesiące, a następnie tak często jak to jest konieczne do utrzymania osiągniętej poprawy.

Jak podaje się lek Celdoxome pegylated liposomal

Lek Celdoxome pegylated liposomal będzie podawany przez lekarza w postaci kroplówki (infuzji) dożylniej. W zależności od dawki i wskazania infuzja może trwać od 30 minut do ponad godziny (tj. 90 minut).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Celdoxome pegylated liposomal

Ostre przedawkowanie nasila takie działania niepożądane jak owrzodzenia jamy ustnej lub zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi. Leczenie polega na podaniu antybiotyków, przetoczeniu płytek krwi i białych krwinek, podaniu czynników, które pobudzają tworzenie białych krwinek oraz objawowym leczeniu owrzodzeń jamy ustnej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas infuzji

Podczas infuzji leku Celdoxome pegylated liposomal wystąpić mogą następujące objawy niepożądane:

- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu lub oddychaniu; swędząca wysypka (pokrzywka)
- zapalenie i zwężenie dróg oddechowych w płucach, powodujące kaszel, sapanie i duszność (astma)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, pocenie się, dreszcze lub gorączka
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej
- ból pleców
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- szybkie bicie serca
- drgawki

Może dojść do wycieku wstrzykiwanego płynu z żył do tkanek pod skórą. Jeśli podczas podawania leku Celdoxome pegylated liposomal wystąpi pieczenie i ból, należy o tym natychmiast poinformować lekarza.

Ciężkie działania niepożądane

Natychmiast należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- gorączka, uczucie zmęczenia, zasinienia lub krwawienia (bardzo często)
- zaczerwienienie, obrzęk, złuszczenie się lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach (zespół ręka-stopa). Te objawy są bardzo często spotykane i czasami są ciężkie. W ciężkich przypadkach działania te mogą przeszkadzać w wykonywaniu niektórych codziennych czynności i mogą trwać przez 4 tygodnie lub dłużej, zanim całkowicie ustąpią. Lekarz może chcieć opóźnić przyjęcie i (lub) zmniejszyć kolejną dawkę leku (patrz poniżej „Strategie zapobiegania i leczenia zespołu ręka-stopa”).
- owrzodzenia w jamie ustnej, ciężka biegunka, wymioty lub nudności (bardzo częste)
- zakażenia (często), w tym zapalenie płuc lub zakażenia, które mogą mieć wpływ na wzrok
- brak oddechu (często)
- silny ból brzucha (często)
- znaczne osłabienie (często)
- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu lub oddychaniu; swędząca wysypka (pokrzywka) (rzadko)
- zatrzymanie akcji serca; niewydolność serca, w której serce nie pompuje wystarczającej ilości krwi do reszty ciała, co powoduje brak oddechu i może prowadzić do obrzęku nóg (rzadko)
- zakrzep krwi, który przemieszcza się do płuc, powoduje ból w klatce piersiowej i powoduje duszność (rzadko)
- skrzep krwi, który przemieszcza się do płuc, powoduje ból w klatce piersiowej i powoduje duszność (niezbyt często)
- obrzęk, podwyższona temperatura i tkliwość tkanek miękkich nóg, niekiedy z bólem, który zwiększa się w czasie stania lub chodzenia (rzadko)
- ciężka lub zagrażająca życiu wysypka z pęcherzami i łuszczącą się skórą, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona) lub na większej powierzchni ciała (toksyczna nekroliza naskórka) (rzadko)

Inne działania niepożądane

Między infuzjami mogą wystąpić:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększyć prawdopodobieństwo zakażenia. W rzadkich przypadkach, mała liczba białych krwinek może prowadzić do ciężkiego zakażenia. Niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych) może powodować zmęczenie, a zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi może zwiększyć ryzyko krwawienia. To właśnie ze względu na potencjalne zmiany w krwinkach przeprowadza się regularne badania krwi.
- zmniejszony apetyt;
- zaparcia
- wysypki skórne, w tym zaczerwienienie skóry, alergiczna wysypka skórna, czerwona lub uniesiona wysypka na skórze
- wypadanie włosów
- ból, w tym mięśni i klatki piersiowej, stawów, ramion lub nóg
- uczucie dużego zmęczenia.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- zakażenia, w tym ciężkie zakażenia całego ciała (sepsa), zakażenia płuc, zakażenia wirusem opryszczki, rodzaj zakażenia bakteryjnego (zakażenie *Mycobacterium avium*), zakażenie dróg moczowych, zakażenia grzybicze (w tym pleśniawka i pleśniawka w jamie ustnej) zakażenie mieszków włosowych, zakażenie lub podrażnienie gardła, zakażenie jamy nosowej, zatok lub gardła (przeziębienie)
- mała liczba rodzaju białych krwinek (neutrofili), z gorączką
- znaczne zmniejszenie masy ciała i utrata mięśni, niewystarczająca ilość wody w organizmie (odwodnienie), małe stężenie potasu, sodu lub wapnia we krwi
- uczucie zagubienia, niepokoju, depresji, trudności w zasypianiu
- uszkodzenia nerwów, które mogą prowadzić do mrowienia, drętwienia, bólu lub utraty czucia bólu, bóle neuropatyczne, nietypowe uczucie na skórze (np. mrowienie lub uczucie pełzania),

- zmniejszone czucie lub wrażliwość, szczególnie w skórze
- zmiana zmysłu smaku, ból głowy, uczucie głębokiej senności z brakiem energii, zawroty głowy;
- zapalenie spojówek
- szybkie bicie serca
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi, napady zaczerwienienia się
- duszności, które mogą być wywołane przez aktywność fizyczną, krwawienia z nosa, kaszel
- stan zapalny błony śluzowej żołądka lub przewodu pokarmowego, wrzody (owrzodzenia) w jamie ustnej, niestrawność, trudności z przełykaniem, ból w jamie ustnej, suchość w ustach
- problemy skórne, w tym łuszcząca się lub sucha skóra, zaczerwienienie skóry, pęcherz lub wrzód na skórze, swędzenie, ciemne plamy na skórze
- nadmierne pocenie się
- skurcze lub bóle mięśni
- ból, w tym mięśni, kości lub pleców
- ból przy oddawaniu moczu
- reakcja alergiczna na infuzję leku, choroba grypopodobna, dreszcze, podrażnienia błony śluzowej jam i dróg oddechowych, np. nosa, jamy ustnej lub tchawicy, uczucie osłabienia, ogólne złe samopoczucie, obrzęk spowodowany gromadzeniem się płynów w organizmie, obrzęk dłoni, kostek lub stóp
- utrata masy ciała.

W przypadku, gdy Celdoxome pegylated liposomal jest stosowany jako jedyny lek, niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą występować znacznie rzadziej, a niektóre wcale nie występują.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (opryszczka przeziębieniowa lub opryszczka narządów płciowych), zakażenia grzybicze
- mała liczba wszystkich rodzajów komórek krwi, zwiększona liczba „płytek krwi” (komórek, które pomagają krwi krzepnąć).
- reakcja alergiczna
- duże stężenie potasu we krwi, małe stężenie magnezu we krwi
- uszkodzenia nerwów dotyczące więcej niż jednego obszaru ciała
- drgawki, omdlenia
- nieprzyjemne lub bolesne doznania, szczególnie w dotyku, uczucie senności
- niewyraźne widzenie, łzawienie oczu
- szybkie lub nierównomierne bicie serca (kołatanie serca), choroba mięśnia sercowego, uszkodzenie serca
- uszkodzenie tkanek (martwica) w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył powodujące obrzęk i ból, uczucie zawrotów głowy na siedząco lub na stojąco
- dyskomfort w klatce piersiowej
- gazy, zapalenie dziąseł
- problemy lub wysypki skórne, w tym złuszcząca się skóra, alergiczna wysypka skórna, wrzód lub pokrzywka na skórze, przebarwienia skóry, zmiana naturalnej barwy skóry, małe czerwone lub fioletowe plamki spowodowane krwawieniem pod skórą, zmiany na paznokciach, trądzik
- osłabienie mięśni
- ból piersi
- podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- obrzęk twarzy, wysoka temperatura ciała
- nawrót objawów (takich jak stan zapalny, zaczerwienienie lub ból) w części ciała, która była wcześniej poddawana radioterapii lub została wcześniej uszkodzona w wyniku wstrzyknięcia chemioterapii do żyły.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- zakażenie, które występuje u osób z osłabionym układem odpornościowym
- mała liczba komórek krwi wytwarzanych w szpiku kostnym
- zapalenie siatkówki, które może powodować zmiany w widzeniu lub ślepotę
- zaburzenia rytmu serca, zmiany zapisu EKG (elektrokardiogram) i mogą być z wolnym rytmem serca, zaburzeniami pracy serca wpływającymi na rytm serca, siny kolor skóry i błony śluzowej

- spowodowany małym natlenieniem krwi
- poszerzenie naczyń krwionośnych
- uczucie ścisku w gardle
- ból i obrzęk języka, owrzodzenie warg
- wysypka skórna z pęcherzami wypełnionymi płynem
- zakażenie pochwy, zaczerwienienie moszny
- zaburzenia błony śluzowej jam i dróg oddechowych w organizmie, takich jak nos, usta czy tchawica
- nieprawidłowe wartości wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby, podwyższony poziom kreatyniny we krwi.

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- rak krwi, który rozwija się szybko i wpływa na komórki krwi (ostra białaczka szpikowa), choroba szpiku kostnego, która wpływa na komórki krwi (zespół mielodysplastyczny), rak ust lub wargi.
- kaszel i skrócenie oddechu, czemu może towarzyszyć gorączka, które nie wynikają z aktywności fizycznej (śródmięszowa choroba płuc).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Postępowania zapobiegające wystąpieniu i leczenie zespołu dłoniowo-podeszwowego obejmują

- moczenie dłoni i (lub) stóp w zimnej wodzie kiedy tylko jest to możliwe (np. podczas oglądania telewizji, czytania lub słuchania radia);
- nie okrywanie dłoni i stóp (nie wkładanie rękawic, skarpet itp.);
- przebywanie w chłodnych miejscach;
- branie zimnych kąpielii w czasie gorącej pogody;
- unikanie intensywnych ćwiczeń, które mogą powodować uszkodzenia stóp (np. biegania);
- unikanie ekspozycji skóry na bardzo gorącą wodę (np. jacuzzi, sauna);
- unikanie dopasowanego obuwia lub butów na wysokich obcasach.

Pirydoksyna (*witamina B₆*):

- witamina B₆ jest wydawana bez recepty;
- po wystąpieniu pierwszych objawów zaczerwienienia lub mrowienia przyjmować od 50 mg do 150 mg na dobę.

5. Jak przechowywać lek Celdoxome pegylated liposomal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku.

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną leku w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został użyty

natychmiast, za czas i warunki przechowywania leku przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny. Częściowo zużyte fiołki należy wyrzucić.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się wytrącenie osadu lub widoczne są jakiegokolwiek nierozpuszczalne zanieczyszczenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Celdoxome pegylated liposomal

- Substancją czynną leku jest dokсорubicyny chlorowodorek. Każdy ml leku Celdoxome pegylated liposomal zawiera 2 mg dokсорubicyny chlorowodoru w pegyloanych liposomach.
- Inne składniki leku to: sól sodowa N-(karbonylometoksypolietylenoglikol 2000)-1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfoetanolaminy (MPEG-DSPE), fosfatydylocholina, uwodniona (soja) (HSPC), cholest-5-en-3β-ol, amonu siarczan, sacharoza, histydyna, woda do wstrzykiwań, kwas solny (do dostosowania pH), sodu wodorotlenek (do dostosowania pH). Patrz punkt 2 „Lek Celdoxome pegylated liposomal zawiera olej sojowy i sól”.

Jak wygląda lek Celdoxome pegylated liposomal i co zawiera opakowanie

Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji jest jałowy, półprzezroczysty, czerwony, o wartości pH 6,5. Lek Celdoxome pegylated liposomal jest dostępny w szklanych fiołkach o objętości 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg).

Każde opakowanie zawiera 1 lub 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego (patrz punkt 3):

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania leku Celdoxome pegylated liposomal. Konieczne jest używanie rękawic. Jeśli dojdzie do kontaktu leku Celdoxome pegylated liposomal ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie leku Celdoxome pegylated liposomal i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Należy ustalić dawkę leku Celdoxome pegylated liposomal przeznaczoną do podania (w oparciu o zalecaną dawkę i powierzchnię ciała pacjenta). Pobrać odpowiednią objętość leku Celdoxome pegylated liposomal do jałowej strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ lek Celdoxome pegylated liposomal nie zawiera środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka leku Celdoxome pegylated liposomal musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek < 90 mg lek Celdoxome pegylated liposomal należy rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥ 90 mg należy rozcieńczyć w 500 ml.

W celu zminimalizowania ryzyka reakcji na infuzję, początkową dawkę leku należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie występuje reakcja na infuzję, kolejne infuzje leku Celdoxome pegylated liposomal mogą być podawane w ciągu 60 minut.

W badaniu raka piersi dopuszczono zastosowanie następującej modyfikacji u pacjentów z objawami reakcji na infuzję: w ciągu pierwszych 15 minut podawano 5% dawki całkowitej w postaci powolnej infuzji. Jeśli infuzja była tolerowana bez reakcji, zwiększano dwukrotnie szybkość jej podawania w ciągu kolejnych 15 minut. Jeśli infuzja była nadal tolerowana, kończono ją w ciągu kolejnej godziny, tak, że całkowity czas infuzji wynosił 90 minut.

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na infuzję, należy natychmiast przerwać infuzję, podać odpowiednie środki premedykujące (leki przeciwhistaminowe i (lub) krótko działające kortykosteroidy) i rozpocząć infuzję z mniejszą szybkością.

Zastosowanie do rozcieńczania jakiegokolwiek innego roztworu niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzylowego, może spowodować wytrącenie leku Celdoxome pegylated liposomal.

Zaleca się, aby zestaw do infuzji leku Celdoxome pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z infuzją dożylną 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Infuzja może być podawana do żyły obwodowej. Nie należy używać wbudowanych filtrów infuzyjnych.