

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za disperziju za infuziju sadrži 2 mg doksorubicinklorida u obliku pegiliranih liposoma.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrat za disperziju za infuziju, u obliku liposoma, je doksorubicinklorid inkapsuliran u liposomima na čiju je površinu vezan metoksipolietilenglikol (MPEG). Taj se postupak naziva pegilacija i štiti liposome od otkrivanja mononuklearnim fagocitnim sustavom (MFS), što produljuje vrijeme njihove cirkulacije u krvi.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata za disperziju za infuziju sadrži 9,6 mg potpuno hidrogeniranog sojinog fosfatidilkolina (iz zrna soje) (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za infuziju (sterilni koncentrat)

Prozirna crvena suspenzija s pH 6,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Celdoxome pegylated liposomal indiciran je u odraslih:

- kao monoterapija u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke u kojih postoji povećani rizik od srčanih poremećaja;
- za liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika u žena u kojih liječenje prvom linijom kemoterapije na bazi platine nije bilo uspješno;
- u kombinaciji s bortezomibom za liječenje progresivnog multiplog mijeloma u bolesnika koji su prethodno primili najmanje jednu liniju liječenja i koji su već bili podvrgnuti presađivanju koštane srži ili za isto nisu bili podobni;
- za liječenje Kaposijevog sarkoma (KS) povezanog s AIDS-om u bolesnika s niskim brojem CD4 stanica (< 200 CD4 limfocita/mm³) i proširenom mukokutanom ili visceralnom bolešću.

Celdoxome pegylated liposomal može se primijeniti kao prva linija sistemske kemoterapije ili kao druga linija kemoterapije u bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om u kojih je bolest napredovala uz prethodnu kombiniranu sistemsku kemoterapiju, ili u bolesnika koji je nisu podnosili, a uključivala je najmanje dva od sljedećih lijekova: vinka alkaloid, bleomicin i standardni doksorubicin (ili drugi antraciklin).

4.2 Doziranje i način primjene

Celdoxome pegylated liposomal smije se primjenjivati samo pod nadzorom specijalista onkologa s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova.

Celdoxome pegylated liposomal ima jedinstvena farmakokinetička svojstva i ne smije se zamjenjivati

s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Doziranje

Karcinom dojke/karcinom jajnika

Celdoxome pegylated liposomal primjenjuje se intravenski u dozi od 50 mg/m² jedanput svaka 4 tjedna sve dok bolest ne pokaže progresiju i dok bolesnica podnosi liječenje.

Multipli mijelom

Celdoxome pegylated liposomal primjenjuje se u dozi od 30 mg/m² u obliku 1-satne infuzije 4. dana neposredno nakon infuzije bortezomiba tijekom 3-tjednog režima protokola s bortezomibom. Režim bortezomiba sastoji se od primjene 1,3 mg/m² 1., 4., 8. i 11. dan svaka 3 tjedna. Dozu je potrebno ponavljati sve dok bolesnici pokazuju zadovoljavajući terapijski odgovor i podnose liječenje. Primjena tih dvaju lijekova može se 4. dana odgoditi do 48 sati ako je to medicinski neophodno. Doze bortezomiba primjenjuju se u razmaku od najmanje 72 sata.

KS povezan s AIDS-om

Celdoxome pegylated liposomal primjenjuje se intravenski u dozi od 20 mg/m² svaka dva do tri tjedna. Treba izbjegavati intervale kraće od 10 dana jer se u tom slučaju ne može isključiti nakupljanje lijeka i povećana toksičnost. Preporučuje se liječiti bolesnike dva do tri mjeseca kako bi se postigao terapijski odgovor. Liječenje se nastavlja kako je potrebno za održavanje terapijskog odgovora.

Za sve bolesnike

Ako bolesnik pokazuje rane simptome ili znakove reakcije na infuziju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), treba odmah prekinuti infuziju, dati odgovarajuću premedikaciju (antihistaminik i/ili kratkodjelujući kortikosteroid) i nastaviti s liječenjem pri smanjenoj brzini.

Smjernice za prilagodbu doze lijeka Celdoxome pegylated liposomal

Zbog liječenja nuspojava kao što su palmarno-plantarna eritrodizesteziya (PPE), stomatitis ili hematološka toksičnost, dozu je moguće smanjiti ili odgoditi. Smjernice za prilagodbu doze lijeka Celdoxome pegylated liposomal zbog ovih nuspojava prikazane su u tablicama koje slijede. Stupnjevanje toksičnosti u tim tablicama temelji se na Općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC).

U tablicama za PPE (tablica 1) i stomatitis (tablica 2) opisan je način prilagodbe doze primijenjen u kliničkim ispitivanjima liječenja karcinoma dojke ili jajnika (prilagodba preporučenog 4-tjednog ciklusa liječenja): ako se takve toksičnosti jave u bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om, preporučeni ciklus liječenja od 2 do 3 tjedna može se prilagoditi na sličan način.

Tablica za hematološku toksičnost (tablica 3) prikazuje način prilagodbe doze primijenjen u kliničkim ispitivanjima liječenja bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika. Prilagodba doze u bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om prikazana je nakon tablice 4.

Tablica 1. Palmarno-plantarna eritrodizesteziya

Procjena postojećeg stupnja toksičnosti	Tjedan nakon prethodne doze lijeka Celdoxome pegylated liposomal		
	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
1. stupanj (blagi eritem, oticanje ili ljuštenje koje ne ometa svakodnevne aktivnosti)	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao 3. ili 4. stupanj kožne toksičnosti, u tom	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao 3. ili 4. stupanj kožne toksičnosti, u tom	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval

	slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	
2. stupanj (eritem, ljuštenje ili oticanje koji ometaju, ali ne sprječavaju normalne fizičke aktivnosti; mali blisteri ili ulceracije promjera manjeg od 2 cm)	Pričekati dodatni tjedan	Pričekati dodatni tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval
3. stupanj (nastanak blistera, ulceracija ili oticanje koji ometaju hodanje ili normalne svakodnevne aktivnosti; ne može nositi uobičajenu odjeću)	Pričekati dodatni tjedan	Pričekati dodatni tjedan	Prekinuti primjenu
4. stupanj (difuzni ili lokalni proces koji uzrokuje infektivne komplikacije, ili vezanost za krevet ili hospitalizacija)	Pričekati dodatni tjedan	Pričekati dodatni tjedan	Prekinuti primjenu

Tablica 2. Stomatitis

Procjena postojećeg stupnja toksičnosti	Tjedan nakon prethodne doze lijeka Celdoxome pegylated liposomal		
	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
1. stupanj (bezbolni ulkusi, eritem ili blaga osjetljivost)	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao stomatitis 3. ili 4. stupnja, u tom slučaju potrebno je pričekati dodatni tjedan	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao stomatitis 3. ili 4. stupnja, u tom slučaju potrebno je pričekati dodatni tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval ili prekinuti primjenu ovisno o procjeni liječnika
2. stupanj (bolni eritem, edemi ili ulkusi, ali bolesnik može jesti)	Pričekati dodatni tjedan	Pričekati dodatni tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval ili prekinuti primjenu ovisno o procjeni liječnika
3. stupanj (bolni eritem, edemi ili ulkusi, bolesnik ne može jesti)	Pričekati dodatni tjedan	Pričekati dodatni tjedan	Prekinuti primjenu
4. stupanj (potrebna parenteralna ili enteralna potpora)	Pričekati dodatni tjedan	Pričekati dodatni tjedan	Prekinuti primjenu

Tablica 3. Hematološka toksičnost (apsolutni broj neutrofila [ABN] ili trombocita) – liječenje bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika

Stupanj	ABN	Trombociti	Prilagodba
1. stupanj	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Nastaviti liječenje bez smanjenja doze.
2. stupanj	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Pričekati dok ABN ne bude \geq 1500, a trombociti \geq 75 000; nastaviti primjenu bez smanjenja doze.
3. stupanj	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Pričekati dok ABN ne bude \geq 1500, a trombociti \geq 75 000; nastaviti primjenu bez smanjenja doze.
4. stupanj	< 500	< 25 000	Pričekati dok ABN ne bude \geq 1500, a trombociti \geq 75 000; smanjiti dozu za 25% ili nastaviti s punom dozom uz potporu čimbenikom rasta.

U bolesnika s multiplim mijelomom koji se liječe lijekom Celdoxome pegylated liposomal u kombinaciji s bortezomibom i koji razviju PPE ili stomatitis, dozu lijeka Celdoxome pegylated liposomal potrebno je prilagoditi kako je opisano u gornjim tablicama 1 odnosno 2. Tablica 4 u nastavku pokazuje druge prilagodbe doze primijenjene u kliničkom ispitivanju liječenja bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali kombinaciju lijekova Celdoxome pegylated liposomal i bortezomib. Za detaljnije informacije o doziranju i prilagodbi doze bortezomiba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

Tablica 4. Prilagodbe doze kod kombinirane terapije lijekovima Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib – bolesnici s multiplim mijelomom

Status bolesnika	Celdoxome pegylated liposomal	bortezomib
Vrućica \geq 38 °C i ABN < 1000/mm ³	Ne primjenjivati dozu u ovom ciklusu ako su navedene nuspojave uočene prije 4. dana ciklusa; ako se jave nakon 4. dana, smanjiti sljedeću dozu za 25%.	Smanjiti sljedeću dozu za 25%.
Bilo koji dan primjene lijeka nakon 1. dana svakog ciklusa: broj trombocita < 25 000/mm ³ hemoglobin < 8 g/dl ABN < 500/mm ³	Ne primjenjivati dozu u ovom ciklusu ako su navedene nuspojave uočene prije 4. dana ciklusa; ako se jave nakon 4. dana, smanjiti sljedeću dozu za 25% u sljedećim ciklusima ako je doza bortezomiba smanjena zbog hematološke toksičnosti.*	Ne davati dozu; ako 2 ili više doza nisu dane tijekom ciklusa, smanjiti dozu za 25% u sljedećim ciklusima.
3. ili 4. stupanj nehematološke toksičnosti povezane s lijekom	Ne primjenjivati dozu prije oporavka do < 2. stupnja toksičnosti i smanjiti sve sljedeće doze za 25%.	Ne primjenjivati dozu prije oporavka do < 2. stupnja toksičnosti i smanjiti sve sljedeće doze za 25%.
Neuropatska bol ili periferna neuropatija	Nema prilagodbe doze.	Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

* Za dodatne informacije o doziranju i prilagodbi doze bortezomiba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

U bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om liječenih lijekom Celdoxome pegylated liposomal možda će zbog hematološke toksičnosti biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti ili odgoditi terapiju. Liječenje liposomalnim doksorubicinom treba privremeno prekinuti ako je ABN < 1000/mm³ i/ili je broj trombocita < 50 000/mm³. U sljedećim se ciklusima može istodobno primijeniti G-CSF (ili GM-CSF) kako bi se poboljšala krvna slika kad je ABN < 1000/mm³.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika liposomalnog doksorubicina utvrđena na malom broju bolesnika s povišenom razinom ukupnog bilirubina ne razlikuje se od one u bolesnika s normalnom razinom ukupnog bilirubina. Međutim, bez dodatnog iskustva, a na temelju uočenog iskustva u programu kliničkih ispitivanja liječenja karcinoma dojke i jajnika, u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebno je smanjiti dozu lijeka Celdoxome pegylated liposomal na sljedeći način: kod uvođenja terapije, ako je bilirubin između 1,2 – 3,0 mg/dl prva se doza smanjuje za 25%. Ako je bilirubin > 3,0 mg/dl, prva se doza smanjuje za 50%. Ako bolesnik podnese prvu dozu bez povećanja razine serumskog bilirubina ili vrijednosti jetrenih enzima, doza se u 2. ciklusu može povećati na sljedeću višu razinu, tj. ako je prva doza bila smanjena za 25%, smije ju se povećati na punu dozu u 2. ciklusu; ako je prva doza bila smanjena za 50%, smije ju se povećati na 75% pune doze u 2. ciklusu. Dozu je moguće povećati do pune doze u sljedećim ciklusima ukoliko se lijek dobro podnosi. Celdoxome pegylated liposomal može se primijeniti u bolesnika s metastazama u jetri i istovremeno povišenom razinom bilirubina i jetrenih enzima do 4 puta iznad gornje granice normale. Prije primjene lijeka Celdoxome pegylated liposomal mora se procijeniti funkciju jetre pomoću uobičajenih kliničkih laboratorijskih pretraga, kao što su određivanje ALT-a/AST-a, alkalne fosfataze i bilirubina.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se doksorubicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, nije potrebno prilagođavati dozu. Podaci populacijske farmakokinetike (ispitane u rasponu klirensa kreatinina od 30 - 156 ml/min) dokazuju da funkcija bubrega ne utječe na klirens liposomalnog doksorubicina. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min.

Bolesnici s KS-om povezanim s AIDS-om koji su splenektomirani

Budući da nema iskustva s primjenom lijeka Celdoxome pegylated liposomal u bolesnika koji su imali splenektomiju, ne preporučuje se liječenje lijekom Celdoxome pegylated liposomal.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Celdoxome pegylated liposomal ne preporučuje se u bolesnika mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Analiza temeljena na populaciji pokazuje da dob u ispitivanom rasponu (21 – 75 godina) ne mijenja značajno farmakokinetiku lijeka Celdoxome pegylated liposomal.

Način primjene

Celdoxome pegylated liposomal primjenjuje se u obliku intravenske infuzije. Za daljnje upute za pripremu i posebne mjere za rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal ne smije se primijeniti u obliku bolus injekcije ili nerazrijeđene disperzije. Preporučuje se infuzijsku liniju za Celdoxome pegylated liposomal spojiti preko postraničnog otvora intravenske infuzije za primjenu 5%-tne (50 mg/ml) glukoze kako bi se postiglo dodatno razrijeđenje i smanjio rizik od tromboze i ekstravazacije. Infuzija se može dati kroz perifernu venu. Ne smiju se upotrebljavati ugrađeni linijski filtri. Celdoxome pegylated liposomal ne smije se davati intramuskularnim ili supkutanim putem (vidjeti dio 6.6).

Za doze < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal mora se razrijediti u 250 ml 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju.

Za doze ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal mora se razrijediti u 500 ml 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju.

Karcinom dojke / karcinom jajnika / multipli mijelom

Kako bi se smanjio rizik od reakcije na infuziju, početnu dozu treba primijeniti brzinom koja ne prelazi 1 mg po minuti. Ako nije opažena reakcija na infuziju, sljedeće infuzije lijeka Celdoxome pegylated liposomal mogu se primijeniti u trajanju od 60 minuta.

U bolesnika s reakcijom na infuziju, metodu infuzije potrebno je prilagoditi na sljedeći način: 5% ukupne doze treba dati polaganom infuzijom tijekom prvih 15 minuta. Ukoliko nema reakcije na infuziju, brzina infuzije može se tijekom sljedećih 15 minuta udvostručiti. U slučaju dobrog podnošenja infuzije istu je moguće dovršiti tijekom sljedećih sat vremena, uz ukupno trajanje cijele infuzije od 90 minuta.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Doza lijeka Celdoxome pegylated liposomal mora se razrijediti u 250 ml 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju i primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki ili soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal ne smije se primjenjivati za liječenje KS-a povezanog s AIDS-om koji se može učinkovito liječiti lokalnom terapijom ili sistemskim alfa-interferonom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom na razlike u farmakokinetičkom profilu i rasporedu doziranja, Celdoxome pegylated liposomal ne smije se zamjenjivati drugim oblicima doksorubicinklorida.

Kardiotoksičnost

Preporučuje se rutinsko ponavljanje EKG pregleda u svih bolesnika koji primaju liposomalni doksorubicin. Prolazne promjene u EKG nalazu, kao što su izravnavanje T-vala, depresija S-T segmenta i benigne aritmije, ne smatraju se obaveznim indikacijama za prekid liječenja liposomalnim doksorubicinom. Međutim, skraćenje QRS kompleksa smatra se indikativnijim za srčanu toksičnost. Nastupi li ova promjena, potrebno je razmotriti primjenu biopsije endomiokarda, pretrage koja će definitivno potvrditi radi li se o antraciklinskom oštećenju miokarda.

Postupci procjene i praćenja srčanih funkcija koji su specifičniji od EKG-a su ehokardiografsko mjerenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke ili, po mogućnosti, višekanalna angiografija (engl. *Multigated Angiography*, MUGA). Ovi se postupci moraju rutinski primijeniti prije početka liječenja liposomalnim doksorubicinom i periodički ponavljati tijekom liječenja. Procjena funkcije lijeve klijetke smatra se obvezatnom prije svake dodatne primjene liposomalnog doksorubicina koja premašuje doživotnu kumulativnu dozu antraciklina od 450 mg/m².

Gore spomenute pretrage i postupci praćenja rada srca tijekom liječenja antraciklinima primjenjuju se sljedećim redoslijedom: EKG pregled, mjerenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke, biopsija endomiokarda. Ako rezultat neke pretrage pokaže moguće oštećenje srca povezano s liječenjem liposomalnim doksorubicinom, potrebno je pažljivo procijeniti korist od nastavka liječenja u odnosu na rizik od oštećenja miokarda.

U bolesnika sa srčanom bolešću kojima je potrebno liječenje, liposomalni doksorubicin smije se primijeniti samo kada je korist od liječenja veća od rizika za bolesnika.

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom srčanom funkcijom koji primaju liposomalni doksorubicin.

U slučaju sumnje na kardiomiopatiju, tj. kad je ejekcijska frakcija lijeve klijetke znatno smanjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja i/ili je niža od prognostički relevantne vrijednosti (npr. < 45%), moguće je razmotriti biopsiju endomiokarda, a korist od nastavka liječenja mora se pažljivo procijeniti u odnosu na rizik od razvoja ireverzibilnog srčanog oštećenja.

Kongestivno zatajenje srca zbog kardiomiopatije može nastupiti iznenada, bez prethodnih promjena u EKG-u, a može se pojaviti i nekoliko tjedana nakon prekida liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika koji su primali druge antracikline. Ukupna doza doksorubicinklorida mora uključivati svaku prethodnu (ili istovremenu) terapiju kardiotskičnim lijekovima, kao što su drugi antraciklini/antrakinoni ili npr. 5-fluorouracil. Kardiotskičnost može nastati i pri kumulativnim dozama antraciklina manjim od 450 mg/m² u bolesnika koji su prethodno prošli zračenje sredoprsja ili onih koji istovremeno primaju terapiju ciklofosamidom.

Kardiološki sigurnosni profil kod preporučenog rasporeda doziranja za karcinom dojke i karcinom jajnika (50 mg/m²) sličan je sigurnosnom profilu doze od 20 mg/m² u bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om (vidjeti dio 4.8).

Mijelosupresija

Mnogi bolesnici koji se liječe liposomalnim doksorubicinom na početku liječenja imaju mijelosupresiju zbog čimbenika kao što su postojeća infekcija HIV-om ili brojni lijekovi koje uzimaju istovremeno ili su ih prije uzimali, ili tumori koji zahvaćaju koštano srž. U pivotalnom ispitivanju u bolesnica s karcinomom jajnika liječenih dozom od 50 mg/m², mijelosupresija je općenito bila blaga do umjerena, reverzibilna i nije bila povezana s epizodama neutropenijske infekcije ili sepse. Štoviše, u kontroliranom kliničkom ispitivanju liposomalnog doksorubicina u usporedbi s topotekanom, incidencija sepse povezane s liječenjem bila je znatno manja u bolesnica s karcinomom jajnika liječenih liposomalnim doksorubicinom nego u skupini liječenoj topotekanom. Slično niska incidencija mijelosupresije nađena je u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke koje su primale liposomalni doksorubicin kao prvu liniju u kliničkom ispitivanju. Za razliku od iskustva u bolesnica s karcinomom dojke ili karcinomom jajnika, čini se da je mijelosupresija bila nuspojava koja ograničava dozu u bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om (vidjeti dio 4.8). Zbog moguće supresije koštane srži, za vrijeme trajanja terapije liposomalnim doksorubicinom potrebne su česte kontrole krvne slike, a obavezno prije primjene svake doze liposomalnog doksorubicina.

Trajna teška mijelosupresija može dovesti do superinfekcije ili krvarenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om u usporedbi s režimom bleomicin/vinkristin, oportunističke infekcije bile su očito češće za vrijeme liječenja liposomalnim doksorubicinom. Bolesnici i liječnici moraju biti svjesni ove povećane incidencije i prema potrebi poduzeti odgovarajuće korake.

Sekundarne hematološke zloćudne bolesti

Kao i kod drugih antineoplastičnih lijekova koji izazivaju oštećenje DNA, u bolesnika koji su istovremeno bili primali kombinirano liječeno doksorubicinom zabilježene su sekundarne akutne mijeloične leukemije i mijelodisplazije. Stoga je svakog bolesnika koji se liječi doksorubicinom potrebno imati pod hematološkim nadzorom.

Sekundarne neoplazme u ustima

Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi sekundarnog karcinoma usta u bolesnika koji su dugotrajno (duže od jedne godine) izloženi liposomalnom doksorubicinu ili u onih koji su primili ukupnu dozu liposomalnog doksorubicina veću od 720 mg/m². Slučajevi sekundarnog karcinoma usta bili su dijagnosticirani i tijekom liječenja liposomalnim doksorubicinom, kao i do 6 godina nakon posljednje doze. Bolesnici se moraju pregledavati u redovitim intervalima radi moguće prisutnosti ulceracija u ustima ili bilo koje nelagode u ustima koja bi mogla ukazivati na sekundarni karcinom usta.

Reakcije povezane s infuzijom

Nakon početka infuzije lijeka Celdoxome pegylated liposomal, u roku od nekoliko minuta, mogu nastupiti ozbiljne, ponekad po život opasne reakcije na infuziju koje su karakterizirane reakcijama nalik alergijskim ili anafilaktoidnim, uz simptome koji uključuju astmu, navale crvenila, urtikarijski osip, bolove u prsištu, vrućicu, hipertenziju, tahikardiju, svrbež, znojenje, nedostatak daha, edem lica, zimicu, bolove u leđima, stezanje u prsištu i grlu i/ili hipotenziju. Vrlo rijetko primijećene su i konvulzije povezane s reakcijama na infuziju. Privremeni prekid infuzije obično dovodi do povlačenja ovih simptoma bez daljnjeg liječenja. Međutim, treba imati dostupne lijekove za hitno liječenje ovih simptoma (npr. antihistaminike, kortikosteroide, adrenalin i antikonvulzive), kao i opremu za pružanje hitne pomoći. U većine bolesnika liječenje se može nastaviti nakon što se svi simptomi povuku bez ponavljanja. Reakcije na infuziju rijetko se ponavljaju nakon prvog ciklusa liječenja. U svrhu smanjenja rizika od reakcija na infuziju, početnu dozu treba primijeniti brzinom koja nije veća od 1 mg po minuti (vidjeti dio 4.2).

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE)

PPE karakteriziraju bolne, makularne erupcije kožnih promjena koje se crvene. U bolesnika s ovom nuspojavom, ona se u načelu opaža nakon dva ili tri ciklusa liječenja. Pобољшanje obično nastupa u roku od 1 - 2 tjedna, a u nekim slučajevima može proći i do 4 tjedna ili dulje do potpunog povlačenja. Za profilaksu i liječenje PPE-a primjenjivali su se piridoksin u dozi od 50 - 150 mg na dan i kortikosteroidi, no te terapije nisu ocijenjene u ispitivanjima faze III. Druge metode prevencije i liječenja PPE-a uključuju hlađenje šaka i stopala izlaganjem hladnoj vodi (namakanje, kupke ili plivanje), izbjegavanje prekomjerne topline/vruće vode i nepokrivanje (ne nositi čarape, rukavice ili uske cipele). Čini se da je PPE prvenstveno povezan s rasporedom doza i može se ublažiti produljenjem intervala između doza za 1 - 2 tjedna (vidjeti dio 4.2). Međutim, ova reakcija u nekih bolesnika može biti teška i onesposobljavajuća te može zahtijevati prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća (IBP)

Intersticijska bolest pluća (IBP), koja može akutno nastupiti, primijećena je u bolesnika koji su primali pegilirani liposomalni doksorubicin, uključujući smrtno ishode (vidjeti dio 4.8). Ako u bolesnika dođe do pogoršanja respiratornih simptoma poput dispneje, suhog kašlja i vrućice, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Celdoxome pegylated liposomal i bolesnika hitno pregledati. Ako se potvrdi IBP, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Celdoxome pegylated liposomal i bolesnika liječiti na odgovarajući način.

Ekstravazacija

Premda je lokalna nekroza nakon ekstravazacije prijavljena vrlo rijetko, Celdoxome pegylated liposomal smatra se iritansom. Ispitivanja na životinjama pokazuju da primjena doksorubicinklorida u liposomalnom obliku smanjuje mogućnost oštećenja zbog ekstravazacije. Ako se pojave bilo kakvi znakovi ili simptomi ekstravazacije (npr. bockanje, eritem), infuziju se mora odmah prekinuti i nastaviti s primjenom lijeka kroz drugu venu. Primjena leda na mjestu ekstravazacije tijekom približno 30 minuta može pomoći ublažiti lokalnu reakciju. Celdoxome pegylated liposomal ne smije se davati intramuskularnim ni supkutanim putem.

Bolesnici s dijabetesom

Treba imati na umu da svaka bočica lijeka Celdoxome pegylated liposomal sadrži saharozu i da se doza primjenjuje u 5%-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze za infuziju.

Za česte nuspojave zbog kojih je potrebno prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu vidjeti dio 4.8.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija drugih lijekova s liposomalnim doksorubicinom, iako su provedena kombinirana ispitivanja faze II s konvencionalnim kemoterapijskim lijekovima u bolesnica sa zloćudnim ginekološkim bolestima. Potreban je oprez kod istovremene primjene lijekova za koje se zna da ulaze u interakciju sa standardnim doksorubicinkloridom. Celdoxome pegylated liposomal, kao i drugi lijekovi s doksorubicinkloridom, mogu pojačati toksičnost drugih antitumorskih terapija. Za vrijeme kliničkih ispitivanja u bolesnica sa solidnim tumorima (uključujući karcinom dojke i jajnika), koje su istovremeno primale ciklofosamid ili taksane, nisu primijećeni nikakvi dodatni znakovi toksičnosti. U bolesnika s AIDS-om, pogoršanje hemoragijskog cistitisa izazvanog ciklofosamidom i pojačanje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina zabilježeni su uz primjenu standardnog doksorubicinklorida. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni drugih citotoksičnih lijekova, osobito onih mijelotoksičnih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati izbjegavanje trudnoće dok one ili njihov muški partner primaju Celdoxome pegylated liposomal te tijekom šest mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Celdoxome pegylated liposomal (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Postoji sumnja da doksorubicinklorid uzrokuje ozbiljne urođene mane kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Stoga se Celdoxome pegylated liposomal ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće osim ako ne postoji jasna potreba.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se doksorubicinklorid u majčino mlijeko. Zbog toga što se mnogi lijekovi, uključujući antracikline, izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene djece, majke moraju prekinuti dojenje prije početka liječenja doksorubicinkloridom. Ženama koje žive s HIV infekcijom liječnici preporučuju da ne doje svoju dojenčad, kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Učinak doksorubicinklorida na plodnost u ljudi nije procijenjen (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Doksorubicinklorid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u do sada provedenim kliničkim ispitivanjima omaglica i somnolencija nisu bile često povezane (< 5%) s primjenom doksorubicinklorida. Bolesnici koji pate od ovih simptoma moraju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su neutropenija, mučnina, leukopenija, anemija i umor.

Teške nuspojave (nuspojave 3./4. stupnja koje se javljaju u $\geq 2\%$ bolesnika) bile su neutropenija, PPE, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitis, umor, proljev, povraćanje, mučnina, pireksija, dispneja i upala pluća. Manje često prijavljene teške nuspojave uključivale su upalu pluća prouzročenu mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii*, bol u abdomenu, citomegalovirusnu infekciju

uključujući citomegalovirusni korioretinitis, asteniju, srčani zastoj, zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, plućnu emboliju, tromboflebitis, vensku trombozu, anafilaktičku reakciju, anafilaktoidnu reakciju, toksičnu epidermalnu nekrolizu i Stevens-Johnsonov sindrom.

Tablični popis nuspojava

U tablici 5 sažeto su prikazane nuspojave lijeka koje su se javile u 4231 bolesnika koji je primao Celdoxome pegylated liposomal za liječenje karcinoma dojke, karcinoma jajnika, multiplog mijeloma ili KS-a povezanog s AIDS-om. Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet također su uključene i označene s „^{b,c}“. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, gdje je relevantno, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave u bolesnika koji su primali Celdoxome pegylated liposomal

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	sepsa
		upala pluća
		upala pluća prouzročena <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		citomegalovirusna infekcija, uključujući citomegalovirusni korioretinitis
		infekcija kompleksom <i>Mycobacterium avium</i>
		kandidijaza
		herpes zoster
		infekcija mokraćnih putova
		infekcija
		infekcija gornjih dišnih putova
		oralna kandidijaza
	folikulitis	
	faringitis	
	nazofaringitis	
Manje često	herpes simpleks	
	gljivična infekcija	
Rijetko	oportunistička infekcija (uključujući sljedećim mikroorganizmima: <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isoptora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	akutna mijeloična leukemija ^b
		mijelodisplastični sindrom ^b
		neoplazma u ustima ^b
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	leukopenija
		neutropenija
		limfopenija
		anemija (uključujući hipokromnu anemiju)
	Često	trombocitopenija
		febrilna neutropenija
	Manje često	pancitopenija
		trombocitoza
	Rijetko	zatajenje koštane srži
	Poremećaji	Manje često

imunološkog sustava		anafilaktička reakcija
	Rijetko	anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen tek
	Često	kaheksija
		dehidracija
		hipokalijemija
		hiponatrijemija
	Manje često	hipokalcijemija
hiperkalijemija		
Psihijatrijski poremećaji	Često	stanje konfuzije
		anksioznost
		depresija
		nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često	periferna neuropatija
		periferna senzorna neuropatija
		neuralgija
		parestezija
		hipoestezija
		disgeuzija
		glavobolja
		letargija
	omaglica	
	Manje često	polineuropatija
konvulzije		
sinkopa		
dizestezija		
Poremećaji oka	Često	konjunktivitis
	Manje često	zamagljen vid
		pojačano suzenje
Rijetko	retinitis	
Srčani poremećaji ^a	Često	tahikardija
	Manje često	palpitacije
		srčani zastoј
		zatajenje srca
		kongestivno zatajenje srca
		kardiomiopatija
	kardiotoksičnost	
	Rijetko	ventrikularna aritmija
		blok desne grane snopa
		poremećaj provođenja
atrioventrikularni blok		
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
		hipotenzija
		navale crvenila
	Manje često	plućna embolija
		nekroza na mjestu primjene infuzije (uključujući nekrozu mekog tkiva i nekrozu kože)
		flebitis
		ortostatska hipotenzija
	Rijetko	tromboflebitis
		venska tromboza
		vazodilatacija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja	
		dispneja pri naporu	
		epistaksa	
		kašalj	
	Manje često	astma	
		nelagoda u prsima	
	Rijetko	stezanje u grlu	
Nepoznato	intersticijska bolest pluća		
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	stomatitis	
		mučnina	
		povraćanje	
		proljev	
		konstipacija	
	Često	gastritis	
		aftozni stomatitis	
		ulceracije u ustima	
		dispepsija	
		disfagija	
		ezofagitis	
		bol u abdomenu	
		bol u gornjem dijelu abdomena	
		bol u ustima	
		suha usta	
	Manje često	flatulencija	
		gingivitis	
	Rijetko	glositis	
		ulceracije na usnama	
	Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske ^a
			osip (uključujući eritematozni, makulopapulami i papulami osip)
			alopecija
		Često	ljuštenje kože
blister			
suha koža			
eritem			
pruritus			
hiperhidroza			
Manje često		hiperpigmentacija kože	
		dermatitis	
		eksfolijacijski dermatitis	
		akne	
		kožni ulkus	
		alergijski dermatitis	
	urtikarija		
	promjene boje kože		
	petehije		
poremećaj pigmentacije			
Rijetko	poremećaj noktiju		
	toksična epidermalna nekroliza		
	multiformni eritem		
	bulozni dermatitis		
Nepoznato	lihenoidna keratoza		
	Stevens-Johnsonov sindrom ^b		
Poremećaji mišićno-koštanog	Vrlo često	mišićno-koštana bol (uključujući mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u leđima, bol u	

sustava i vezivnog tkiva	Često	ekstremitetima)		
		mišićni grčevi		
		mialgija		
		artralgija		
	bol u kostima			
Manje često	mišićna slabost			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	dizurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	bol u dojkama		
	Rijetko	vaginalna infekcija eritem skrotuma		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	pireksija umor		
		Često	reakcija na infuziju bol bol u prsištu bolest nalik gripi zimica upala sluznice astenija malaksalost edem periferni edem	
	Manje često		ekstravazacija na mjestu primjene reakcija na mjestu injekcije edem lica hipertermija	
			Rijetko	poremećaj sluznice
			Pretrage	Često
	Manje često			smanjena ejakcijska frakcija
	Rijetko		odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze)	
			povišene vrijednosti kreatinina u krvi	
	Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Manje često	odzivna radijacijska upalna reakcija ^a

^a Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“

^b Nuspojava zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Palmarno-plantarna eritrodizestezija

Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma dojke/jajnika bila je palmarno-plantarna eritrodizestezija (PPE). Ukupna prijavljena incidencija PPE-a iznosila je 41,3% u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma jajnika odnosno 51,1% u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma dojke. Učinci su većinom bili blagi, a teški slučajevi (3. stupnja) zabilježeni su u 16,3% odnosno 19,6% bolesnika. Prijavljena incidencija po život opasnih slučajeva (4. stupnja) iznosila je < 1%. PPE nije često doveo do trajnog prekida liječenja (u 1,9% odnosno 10,8% slučajeva). PPE je prijavljen u 16% bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom Celdoxome pegylated liposomal u kombinaciji s bortezomibom. PPE 3. stupnja prijavljen je u 5% bolesnika. Nije bio prijavljen nijedan

događaj PPE-a 4. stupnja. Stopa PPE-a bila je znatno niža u populaciji bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om (1,3% svih stupnjeva, 0,4% 3. stupnja PPE, nijedan PPE 4. stupnja). Vidjeti dio 4.4.

Oportunističke infekcije

Nuspojave u dišnom sustavu bile su česte u kliničkim ispitivanjima liposomalnog doksorubicina i mogu biti povezane s oportunističkim infekcijama u populaciji bolesnika s AIDS-om. Oportunističke infekcije su primijećene u bolesnika s KS-om nakon primjene liposomalnog doksorubicina, a često su opažene u bolesnika s imunodeficijencijom prouzročenom HIV-om. Najčešće opažene oportunističke infekcije u kliničkim ispitivanjima bile su kandidijaza, citomegalovirusna infekcija, herpes simpleks, upala pluća prouzročena mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii* i infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*.

Kardiotoksičnost

Povećana incidencija kongestivnog zatajenja srca povezana je s terapijom doksorubicinom u doživotnim kumulativnim dozama $> 450 \text{ mg/m}^2$ ili pri nižim dozama u bolesnika s rizičnim čimbenicima za srčanu bolest. Biopsije endomiokarda u devet od deset bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om koji su primili kumulativnu dozu liposomalnog doksorubicina veću od 460 mg/m^2 nisu ukazale na dokaz za antraciklinom prouzročenu kardiomiopatiju. Preporučena doza lijeka Celdoxome pegylated liposomal za bolesnike s KS-om povezanim s AIDS-om iznosi 20 mg/m^2 svaka dva do tri tjedna. Kumulativna doza pri kojoj bi kardiotoksičnost bila razlog za zabrinutost u ovih bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om ($> 400 \text{ mg/m}^2$) bila bi doza primljena u više od 20 ciklusa terapije lijekom Celdoxome pegylated liposomal tijekom 40 do 60 tjedana.

Dodatno su učinjene biopsije endomiokarda u 8 bolesnika sa solidnim tumorima koji su primili kumulativne doze antraciklina od 509 mg/m^2 – 1680 mg/m^2 . Prema Billinghamovoj ljestvici bodovanja, kardiotoksičnost je bila stupnja 0 – 1,5. Ovi stupnjevi odgovaraju stanju odsutnosti kardiotoksičnosti ili blage kardiotoksičnosti.

U pivotalnom ispitivanju faze III usporedbe s doksorubicinom, 58/509 (11,4%) randomiziranih ispitanika (10 liječenih liposomalnim doksorubicinom u dozi od 50 mg/m^2 /svaka 4 tjedna nasuprot 48 liječenih doksorubicinom u dozi od 60 mg/m^2 /svaka 3 tjedna) ispunilo je, za vrijeme liječenja i/ili praćenja, kriterije za kardiotoksičnost definirane planom ispitivanja. Kardiotoksičnost je bila definirana kao smanjenje za 20 ili više bodova u odnosu na početno stanje ako je LVEF u mirovanju i dalje bio u normalnom rasponu, ili kao smanjenje za 10 ili više bodova ako je došlo do promjene LVEF-a (ispod donje granice normale). Niti jedan od 10 ispitanika liječenih liposomalnim doksorubicinom koji su pokazivali znakove kardiotoksičnosti prema LVEF kriterijima nije razvio znakove i simptome kroničnog zatajenja srca. Nasuprot tomu, 10 od 48 ispitanika liječenih doksorubicinom koji su pokazivali znakove kardiotoksičnosti prema LVEF kriterijima razvilo je i znakove i simptome kroničnog zatajenja srca.

U bolesnika sa solidnim tumorima, uključujući podskupinu bolesnika s karcinomom dojke i jajnika, liječenih dozom od 50 mg/m^2 po ciklusu uz doživotne kumulativne doze antraciklina do 1532 mg/m^2 , incidencija klinički značajno poremećene srčane funkcije bila je niska. Od 418 bolesnika liječenih liposomalnim doksorubicinom u dozi od 50 mg/m^2 po ciklusu, kojima je na početku ispitivanja izmjerena ejskijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) i učinjeno najmanje jedno MUGA mjerenje tijekom praćenja, 88 bolesnika primilo je kumulativnu dozu antraciklina od $> 400 \text{ mg/m}^2$, što predstavlja razinu izloženosti povezanu s povećanim rizikom od kardiovaskularne toksičnosti kod konvencionalnog doksorubicina. Samo je 13 od ovih 88 bolesnika (15%) imalo najmanje jednu klinički značajnu promjenu u svom LVEF nalazu, koja je definirana kao vrijednost LVEF-a manja od 45% ili smanjenje LVEF-a za najmanje 20 bodova u odnosu na početno stanje. Nadalje, samo je u 1 bolesnika (kumulativna doza antraciklina od 944 mg/m^2) prekinuto ispitivano liječenje zbog kliničkih simptoma kongestivnog zatajenja srca.

Odzivna radijacijska upalna reakcija

Odzivna kožna reakcija zbog prethodne terapije zračenjem javlja se manje često uz primjenu liposomalnog doksorubicina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje doksorubicinkloridom pogoršava toksične učinke mukozitisa, leukopenije i trombocitopenije. Liječenje akutnog predoziranja teško mijelosuprimiranih bolesnika sastoji se od hospitalizacije, antibiotika, transfuzija trombocita i granulocita i simptomatskog liječenja mukozitisa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citotoksični antibiotici, antraciklini, ATK oznaka: L01DB01.

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar u lijeku Celdoxome pegylated liposomal je doksorubicinklorid, citotoksični antraciklinski antibiotik koji se dobiva iz *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Točan mehanizam antitumorskog djelovanja doksorubicina je nepoznat. Općenito se vjeruje da je inhibicija sinteze DNA, RNA i sinteze proteina odgovorna za većinu citotoksičnih učinaka. To je vjerojatno rezultat interkalacije antraciklina između susjednih parova baza u dvostrukoj uzvojnici DNA, čime se sprječava njihovo razdvajanje kod replikacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano ispitivanje faze III u kojem je liposomalni doksorubicin uspoređivan s doksorubicinom u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke dovršilo je 509 bolesnica. Cilj određen planom ispitivanja u svrhu dokazivanja neinferiornosti liposomalnog doksorubicina u odnosu na doksorubicin je postignut, a omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) iznosio je 1,00 (95% CI za HR = 0,82 – 1,22). HR za PFS pri liječenju, nakon prilagođivanja na prognostičke varijable bio je u skladu s PFS-om u populacije predviđene za liječenje (engl. *intent to treat*, ITT).

Primarna analiza kardiotoksičnosti pokazala je da je rizik od razvoja srčanog poremećaja kao posljedice kumulativne doze antraciklina bio značajno niži uz liposomalni doksorubicin nego uz doksorubicin (HR = 3,16, $p < 0,001$). U kumulativnim dozama većima od 450 mg/m² nije bilo srčanih poremećaja uz liposomalni doksorubicin.

Komparativno ispitivanje faze III u kojem je liposomalni doksorubicin uspoređivan s topotekanom u bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika nakon neuspješne prve linije kemoterapije na bazi platine dovršile su 474 bolesnice. Postojala je korist za opće preživljenje (engl. *overall survival*, OS) u bolesnica liječenih liposomalnim doksorubicinom u odnosu na bolesnice liječene topotekanom, kako je pokazao omjer hazarda (HR) od 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Stopa preživljenja bolesnica koje su primale liposomalni doksorubicin 1, 2 odnosno 3 godine iznosila je 56,3%, 34,7% odnosno 20,2% u usporedbi sa stopom preživljenja od 54,0%, 23,6% odnosno 13,2% u bolesnica liječenih topotekanom.

U podskupini bolesnica koje su reagirale na platinu, razlika je bila veća: HR od 1,432 (95% CI: 1,066;

1,923), $p = 0,017$. Stope preživljenja bolesnica koje su primale liposomalni doksorubicin 1, 2 odnosno 3 godine iznosile su 74,1%, 51,2% odnosno 28,4% u usporedbi sa 66,2%, 31,0% i 17,5% u bolesnica liječenih topotekanom.

Liječenje je bilo slično u podskupini bolesnica otpornih na platinu: HR od 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Stope preživljenja bolesnica koje su primale liposomalni doksorubicin 1, 2 odnosno 3 godine iznosile su 41,5%, 21,1% odnosno 13,8% u usporedbi s preživljenjem od 43,2%, 17,2% odnosno 9,5% u bolesnica liječenih topotekanom.

Randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III otvorenog tipa na usporednim skupinama kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene kombiniranog liječenja liposomalnim doksorubicinom i bortezumibom s monoterapijom bortezumibom u bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili barem 1 liniju terapije i u kojih bolest nije napredovala za vrijeme liječenja antraciklinima, bilo je provedeno u 646 bolesnika. U bolesnika liječenih kombiniranom terapijom liposomalnim doksorubicinom i bortezumibom nastupilo je značajno poboljšanje mjere primarnog ishoda u vidu vremena do napredovanja bolesti (engl. *time to progression*, TTP) u usporedbi s bolesnicima liječenima monoterapijom bortezumibom, kao što je pokazalo smanjenje rizika (engl. *risk reduction*, RR) za 35% (95% CI: 21 - 47%), $p < 0,0001$, na temelju 407 TTP događaja. Medijan za TTP iznosio je 6,9 mjeseci u bolesnika liječenih monoterapijom bortezumibom u usporedbi s 8,9 mjeseci u bolesnika liječenih kombinacijom liposomalnog doksorubicina i bortezumiba. Planom ispitivanja definirana interim analiza (na temelju 249 TTP događaja) potaknula je rani prekid ispitivanja zbog djelotvornosti. Ova interim analiza pokazala je smanjenje rizika za TTP od 45% (95% CI: 29 - 57%), $p < 0,0001$. Medijan za TTP iznosio je 6,5 mjeseci kod bolesnika liječenih monoterapijom bortezumibom u usporedbi s 9,3 mjeseca kod bolesnika liječenih kombinacijom liposomalnog doksorubicina i bortezumiba. Ovi rezultati, premda nisu konačni, čine završnu analizu određenu planom ispitivanja. Konačna analiza za ukupno preživljenje (OS) napravljena nakon medijana praćenja od 8,6 godina nije pokazala značajnu razliku u OS-u između dviju liječenih skupina. Medijan OS-a bio je 30,8 mjeseci (95% CI: 25,2 - 36,5 mjeseci) za bolesnike na monoterapiji bortezumibom i 33,0 mjeseci (95% CI: 28,9 - 37,1 mjeseci) za bolesnike na kombiniranoj terapiji liposomalnim doksorubicinom i bortezumibom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Celdoxome pegylated liposomal je pegilirani liposomalni oblik doksorubicinklorida koji se dugo zadržava u krvotoku. Na površini pegiliranih liposoma nalaze se umetnuti segmenti hidrofilnog polimera metokspolietilenglikola (MPEG). Ove linearne skupine MPEG-a pružaju se s površine liposoma, stvarajući zaštitni omotač koji smanjuje interakcije između dvoslojne lipidne membrane i komponenata plazme. To omogućuje liposomima lijeka Celdoxome pegylated liposomal da dulje vrijeme cirkuliraju krvotokom. Pegilirani liposomi dovoljno su mali (prosječni promjer od približno 100 nm) da neoštećeni prođu (ekstravazacijom) kroz oštećene krvne žile koje opskrbljuju tumore. Prodiranje pegiliranih liposoma iz krvnih žila i njihov ulazak i nakupljanje u tumorima dokazano je u miševa s C-26 karcinomima debelog crijeva i u transgeničnim miševima s lezijama sličnim KS-u. Osim toga, pegilirani liposomi imaju slabo propusni lipidni matriks i unutarnji vodeni puferški sustav, koji zajedno čine omotač oko doksorubicinklorida i čuvaju ga dok se liposomi nalaze u krvotoku.

Farmakokinetika liposomalnog doksorubicinklorida u plazmi u ljudi značajno se razlikuje od farmakokinetike standardnih pripravaka doksorubicinklorida zabilježene u literaturi. Farmakokinetika liposomalnog doksorubicinklorida u manjim dozama ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$) je linearna. U rasponu doza od 10 mg/m^2 do 60 mg/m^2 , farmakokinetika liposomalnog doksorubicinklorida bila je nelinearna. Standardni doksorubicinklorid pokazuje opsežnu distribuciju u tkivima (volumen distribucije: 700 do 1100 l/m^2) i klirens brzom eliminacijom (24 do 73 l/h/m^2). Nasuprot tomu, farmakokinetički profil liposomalnog doksorubicinklorida pokazuje da je uglavnom ograničen na vaskularni volumen tekućine i da klirens doksorubicina iz krvi ovisi o liposomalnom nosaču. Doksorubicin postaje dostupan nakon što liposomi izađu iz krvotoka i uđu u tkivo.

U ekvivalentnim dozama, vrijednosti plazmatske koncentracije i AUC-a liposomalnog doksorubicinklorida koje uglavnom predstavljaju pegilirani liposomalni doksorubicinklorid (sadrži 90% do 95% izmjereno doksorubicina), značajno su veće od onih koje se postižu standardnim

pripravcima doksorubicinklorida.

Celdoxome pegylated liposomal ne smije se zamjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Populacijska farmakokinetika

Farmakokinetika liposomalnog doksorubicina ocijenjena je populacijskim farmakokinetičkim pristupom u 120 bolesnika u 10 različitih kliničkih ispitivanja. Farmakokinetiku liposomalnog doksorubicina u rasponu doza od 10 mg/m² do 60 mg/m² najbolje opisuje nelinearni model u dva odjeljka s eliminacijom prema kinetici nultog reda i Michaelis-Mentenovoj kinetici. Srednja vrijednost intrinzičkog klirensa liposomalnog doksorubicina bila je 0,030 l/h/m² (raspon 0,008 do 0,152 l/h/m²), a srednja vrijednost centralnog volumena distribucije bila je 1,93 l/m² (raspon 0,96 – 3,85 l/m²) i približavala se vrijednosti plazmatskog volumena. Prividni poluvijek kretao se u rasponu od 24 – 231 sat, uz srednju vrijednost od 73,9 sati.

Bolesnice s karcinomom dojke

Farmakokinetika liposomalnog doksorubicina utvrđena u 18 bolesnica s karcinomom dojke bila je slična farmakokinetici utvrđenoj u većoj populaciji od 120 bolesnika s raznim karcinomima. Srednja vrijednost intrinzičkog klirensa bila je 0,016 l/h/m² (raspon 0,008 – 0,027 l/h/m²), srednja vrijednost centralnog volumena distribucije bila je 1,46 l/m² (raspon 1,10 – 1,64 l/m²). Srednja vrijednost prividnog poluvijeka bila je 71,5 sati (raspon 45,2 – 98,5 sati).

Bolesnice s karcinomom jajnika

Farmakokinetika liposomalnog doksorubicina utvrđena u 11 bolesnica s karcinomom jajnika bila je slična farmakokinetici utvrđenoj u većoj populaciji od 120 bolesnika s raznim karcinomima. Srednja vrijednost intrinzičkog klirensa bila je 0,021 l/h/m² (raspon 0,009 – 0,041 l/h/m²), a srednja vrijednost centralnog volumena distribucije bila je 1,95 l/m² (raspon 1,67 – 2,40 l/m²). Srednja vrijednost prividnog poluvijeka bila je 75,0 sati (raspon 36,1 – 125 sati).

Bolesnici s KS-om povezanim s AIDS-om

Farmakokinetika liposomalnog doksorubicina u plazmi utvrđena je u 23 bolesnika s KS-om koji su primili jednokratne doze od 20 mg/m² primijenjene infuzijom u trajanju od 30 minuta. Farmakokinetički parametri liposomalnog doksorubicina (koji je primarno predstavljao pegilirani liposomalni doksorubicinklorid i niske razine neinkapsuliranog doksorubicinklorida) opaženi nakon doza od 20 mg/m² prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Farmakokinetički parametri u bolesnika s KS-om povezanim s AIDS-om liječenih liposomalnim doksorubicinom

Parametar	Srednja vrijednost ± standardna pogreška
Maksimalna koncentracija u plazmi* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Klirens iz plazme (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volumen distribucije (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ poluvijek (sati)	5,2 ± 1,4
λ ₂ poluvijek (sati)	55,0 ± 4,8

* Izmjereno na kraju 30-minutne infuzije

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima ponovljenih doza na životinjama, profil toksičnosti liposomalnog doksorubicina čini se vrlo sličnim profilu zabilježenom u ljudi koji dugotrajno primaju infuzije standardnog doksorubicinklorida. Kod liposomalnog doksorubicina, inkapsuliranost doksorubicinklorida u pegiliranim liposomima rezultira različitim jačinom ovih učinaka, kako je dalje navedeno.

Kardiotoksičnost

Ispitivanja na kunićima pokazala su da je liposomalni doksorubicin manje kardiotoksičan nego konvencionalni pripravci doksorubicinklorida.

Dermalna toksičnost

U ispitivanjima provedenima nakon ponovljene primjene liposomalnog doksorubicina na štakorima i psima, ozbiljne kožne upale i stvaranje ulkusa opažene su uz klinički značajne doze. U ispitivanju na psima, nastanak i težina tih lezija smanjili su se sniženjem doze ili produljenjem razmaka između doza. Slične lezije na koži, koje su opisane kao palmarno-plantarna eritrodizestezijska, uočene su i u bolesnika nakon dugotrajne intravenske infuzije (vidjeti dio 4.8).

Anafilaktoidni odgovor

Za vrijeme ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na psima, nakon primjene pegiliranih liposoma (placeba) primijećen je akutni odgovor obilježen hipotenzijom, bljedoćom sluznica, salivacijom, povraćanjem i razdobljima hiperaktivnosti nakon kojih su slijedile hipoaktivnost i letargija. Sličan, ali manje težak odgovor bio je primijećen i u pasa liječenih liposomalnim doksorubicinom i standardnim doksorubicinom.

Premedikacija antihistaminicima smanjila je jačinu hipotenzivnog odgovora. Međutim, reakcija nije bila opasna po život i psi su se brzo oporavili nakon prekida liječenja.

Lokalna toksičnost

Ispitivanja supkutane podnošljivosti pokazuju da liposomalni doksorubicin, nasuprot standardnom doksorubicinkloridu, uzrokuje blažu lokalnu nadraženost ili oštećenje tkiva nakon eventualne ekstrasvazacije.

Mutagenost i kancerogenost

Premda ispitivanja nisu provedena s liposomalnim doksorubicinom, doksorubicinklorid, farmakološki djelatan sastojak lijeka Celdoxome pegylated liposomal, mutagen je i kancerogen. Pegilirani placebo liposomi niti su mutageni niti genotoksični.

Reproduktivna toksičnost

Liposomalni doksorubicin izazvao je blagu do umjerenu atrofiju jajnika i testisa na miševima nakon jednokratne doze od 36 mg/kg. Smanjena težina testisa i hipospermija bile su prisutne na štakorima nakon ponovljenih doza od $\geq 0,25$ mg/kg na dan, a difuzna degeneracija sjemenih kanalića i izrazito smanjenje spermatogeneze uočeno je na psima nakon ponovljenih doza od 1 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.6).

Nefrotoksičnost

Ispitivanje je pokazalo da liposomalni doksorubicin u jednokratnoj intravenskoj dozi koja je više nego dvaput veća od kliničke doze toksično djeluje na bubrege u majmuna. Bubrežna toksičnost uočena je čak i uz niže jednokratne doze doksorubicinklorida na štakorima i kunićima. Budući da analiza baze podataka o sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuje na značajan nefrotoksični potencijal liposomalnog doksorubicina, navedeni nalazi dobiveni na majmunima možda nisu značajni za procjenu rizika u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamin natrijeva sol (MPEG-DSPE)
fosfatidilkolin, hidrogenirani (zrno soje) (HSPC)
kolest-5-en-3 β -ol
amonijev sulfat
saharoza
histidin
voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

18 mjeseci

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika, a pripremljen lijek se ne smije čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od stakla tipa I s brombutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom i PP *flip-off* kapičicom, s volumenom od 10 ml (20 mg) ili 25 ml (50 mg).

Veličina pakiranja

1 bočica
10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako pokazuje znakove taloženja ili sadrži neke druge čestice.

Potreban je oprez kod rukovanja disperzijom lijeka Celdoxome pegylated liposomal. Obvezatno je

korištenje rukavica. Ako Celdoxome pegylated liposomal dođe u dodir s kožom ili sluznicom, odmah ga se mora temeljito isprati vodom i sapunom. Način rukovanja lijekom Celdoxome pegylated liposomal i njegovo zbrinjavanje moraju biti sukladni načinu rukovanja i zbrinjavanja drugih antitumorskih lijekova sukladno nacionalnim propisima.

Treba odrediti dozu lijeka Celdoxome pegylated liposomal koja će biti primijenjena (na temelju preporučene doze i površine tijela bolesnika). Odgovarajući volumen lijeka Celdoxome pegylated liposomal treba uvući u sterilnu štrcaljku. Mora se strogo provoditi aseptična tehnika, budući da Celdoxome pegylated liposomal ne sadrži nikakav konzervans niti bakteriostatsko sredstvo. Odgovarajuća doza lijeka Celdoxome pegylated liposomal mora se prije primjene razrijediti u 5%-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze za infuziju. Za doze < 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal mora se razrijediti u 250 ml, a za doze \geq 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal mora se razrijediti u 500 ml. Doza se može primijeniti infuzijom u trajanju od 60 ili 90 minuta, kako je opisano u dijelu 4.2.

Uporaba bilo kojeg drugog otapala osim 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju ili prisutnost bilo kakvog bakteriostatskog sredstva, kao što je benzilni alkohol, može izazvati taloženje lijeka Celdoxome pegylated liposomal.

Preporučuje se spajanje infuzijske linije za lijek Celdoxome pegylated liposomal preko postraničnog otvora na cijevi za intravensku infuziju 5%-tne (50 mg/ml) glukoze. Infuzija se može dati kroz perifernu venu. Ne primjenjivati s ugrađenim linijskim filterima.

Djelomično iskorištene bočice moraju se baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15 rujan 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju
doksorubicinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata za disperziju za infuziju sadrži 2 mg pegiliranog liposomalnog
doksorubicinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamin natrijevu
sol, hidrogenirani fosfatidilkolin (zrno soje), kolest-5-en-3 β -ol, amonijev sulfat, saharozu, histidin,
vodu za injekcije, kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za infuziju

20 mg/10 ml

1 bočica

10 bočica

50 mg/25 ml

1 bočica

10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intraveniski nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte zamjenjivati drugim formulacijama doksorubicinklorida.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
STAKLENA BOČICA (25 ml)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinklorid
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/25 ml

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
STAKLENA BOČICA (10 ml)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinklorid
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju doksorubicinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Celdoxome pegylated liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Celdoxome pegylated liposomal
3. Kako primjenjivati Celdoxome pegylated liposomal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Celdoxome pegylated liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Celdoxome pegylated liposomal i za što se koristi

Celdoxome pegylated liposomal je antitumorski lijek.

Celdoxome pegylated liposomal primjenjuje se za liječenje raka dojke u bolesnica s rizikom za srčane tegobe. Celdoxome pegylated liposomal primjenjuje se i za liječenje raka jajnika. Primjenjuje se za uništavanje stanica raka, smanjenje veličine tumora, usporavanje rasta tumora i produljenje života.

Celdoxome pegylated liposomal također se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom, bortezomibom, za liječenje multiplog mijeloma, raka krvi u bolesnika koji su primili barem 1 prethodnu terapiju.

Celdoxome pegylated liposomal također se primjenjuje za poboljšanje stanja kod Kaposijevog sarkoma gdje može izravnati, posvijetliti i čak smanjiti rak. Drugi simptomi Kaposijevog sarkoma, kao što su oticanje oko tumora, također se mogu smanjiti ili nestati.

Celdoxome pegylated liposomal sadrži lijek koji može djelovati na stanice na takav način da selektivno ubija stanice raka. Doksorubicinklorid u lijeku Celdoxome pegylated liposomal smješten je unutar sitnih kuglica koje se zovu pegilirani liposomi i koje pomažu da lijek iz krvotoka uđe u tkivo raka, a ne u normalno zdravo tkivo.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Celdoxome pegylated liposomal

Nemojte primjenjivati Celdoxome pegylated liposomal

- ako ste alergični na doksorubicinklorid, kikiriki ili soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Celdoxome pegylated liposomal:

- ako imate neko liječenje zbog bolesti srca ili bolesti jetre
- ako imate šećernu bolest, jer Celdoxome pegylated liposomal sadrži šećer, zbog čega će Vam možda biti potrebno prilagoditi liječenje šećerne bolesti

- ako imate Kaposijev sarkom i uklonili su Vam slezenu
- ako primijetite ranice, promjenu boje ili bilo kakvu nelagodu u ustima.

Uočeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su primali pegilirani liposomalni doksorubicin, uključujući smrtno slučajeve. Simptomi intersticijske bolesti pluća su kašalj i nedostatak zraka, ponekad praćeni vrućicom, koji nisu potaknuti tjelesnom aktivnošću. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite simptome koji mogu biti znakovi intersticijske bolesti pluća.

Djeca i adolescenti

Celdoxome pegylated liposomal ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata, jer nije poznato kako će lijek djelovati na njih.

Drugi lijekovi i Celdoxome pegylated liposomal

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- o svakom drugom liječenju protiv raka koje uzimate ili ste uzimali, zato što je potreban osobit oprez kad se radi o lijekovima koji smanjuju broj bijelih krvnih stanica što može uzrokovati daljnje smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Ako niste sigurni koja ste liječenja primili ili koje ste bolesti imali, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Budući da djelatni sastojak doksorubicinklorid u lijeku Celdoxome pegylated liposomal može prouzročiti urođene mane, važno je da obavijestite liječnika ako mislite da ste trudni. Izbjegavajte trudnoću dok Vi ili Vaš partner uzimate Celdoxome pegylated liposomal, kao i tijekom šest mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Celdoxome pegylated liposomal.

Budući da doksorubicinklorid može biti štetan za dojenčad, žene moraju prekinuti dojenje prije početka liječenja lijekom Celdoxome pegylated liposomal. Liječnici preporučuju ženama koje žive s HIV-om da ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ni koristiti alate ni strojeve ako zbog liječenja lijekom Celdoxome pegylated liposomal osjećate umor ili pospanost.

Celdoxome pegylated liposomal sadrži sojino ulje i natrij

Celdoxome pegylated liposomal sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek. Pogledajte „Nemojte primjenjivati Celdoxome pegylated liposomal“ Celdoxome pegylated liposomal sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal jedinstveni je oblik lijeka. Ne smije se zamjenjivati drugim oblicima doksorubicinklorida.

Koliko lijeka Celdoxome pegylated liposomal se daje

Ako se liječite zbog raka dojke ili raka jajnika, Celdoxome pegylated liposomal ćete primiti u dozi od 50 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine). Doza se ponavlja svaka 4 tjedna sve dok nema napredovanja bolesti i dok Vi dobro podnosite liječenje.

Ako se liječite zbog multiplog mijeloma, a već ste primili najmanje 1 prethodnu terapiju, Celdoxome pegylated liposomal ćete primiti u dozi od 30 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine) u obliku 1-satne intravenske infuzije 4. dana 3-tjednog ciklusa liječenja

bortezomibom, neposredno nakon infuzije bortezomiba. Doza se ponavlja sve dok imate zadovoljavajući odgovor na liječenje i dobro ga podnosite.

Ako se liječite zbog Kaposijevog sarkoma, Celdoxome pegylated liposomal ćete primati u dozi od 20 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine). Doza se ponavlja svaka 2 do 3 tjedna tijekom 2 - 3 mjeseca, a potom onoliko često koliko je potrebno da se održi poboljšano stanje.

Kako se Celdoxome pegylated liposomal daje

Celdoxome pegylated liposomal će Vam davati liječnik putem dripa (infuzije) u venu. Ovisno o dozi i indikaciji, to može trajati od 30 minuta do više od jednog sata (tj. 90 minuta).

Ako primijenite više lijeka Celdoxome pegylated liposomal nego što ste trebali

Akutno predoziranje pogoršava nuspojave poput ranica u ustima ili smanjenja broja bijelih krvnih stanica i krvnih pločica u krvi. Liječenje će uključivati primjenu antibiotika, transfuziju krvnih pločica, primjenu čimbenika koji potiču proizvodnju bijelih krvnih stanica i simptomatsko liječenje ranica u ustima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Za vrijeme infuzije

Za vrijeme infuzije lijeka Celdoxome pegylated liposomal mogu nastati sljedeće reakcije:

- teška alergijska reakcija, koja može uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje ili disanje; osip koji svrbi (kopriivnjača)
- upaljeni i suženi dišni putovi u plućima, što uzrokuje kašalj, piskanje pri disanju i nedostatak zraka (astma)
- navale crvenila, znojenje, zimica ili vrućica
- bol ili nelagoda u prsima
- bol u leđima
- povišen ili nizak krvni tlak
- brzi otkucaji srca
- napadaji (konvulzije)

Može doći do istjecanja injekcijske tekućine iz vene u potkožno tkivo. Ako infuzija peče ili boli dok primete dozu lijeka Celdoxome pegylated liposomal, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- ako dobijete vrućicu, osjećate umor ili imate znakove modrica ili krvarenja (vrlo često);
- crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, uglavnom na šakama ili stopalima (tzv. sindrom šaka-stopalo). Ovi su učinci primijećeni vrlo često, a ponekad su i teški. U teškim slučajevima ti učinci mogu ometati neke svakodnevne aktivnosti, a mogu potrajati 4 tjedna ili dulje prije nego što se potpuno povuku. Liječnik će možda htjeti odgoditi početak i/ili smanjiti dozu prilikom sljedećeg liječenja (pogledajte „Strategije za sprječavanje i liječenje sindroma šaka-stopalo“ u nastavku)
- ranice u ustima, težak proljev ili povraćanje ili mučnina (vrlo često)
- infekcije (često), uključujući infekcije pluća (upala pluća) ili infekcije koje mogu utjecati na vid
- nedostatak zraka (često)

- jaki bolovi u trbuhu (često)
- izrazita slabost (često)
- teška alergijska reakcija koja može uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, otežano gutanje ili disanje, osip koji svrbi (koprivnjača) (manje često)
- srčani zastoj (srce prestaje kucati); zatajenje srca, kod kojega srce ne pumpa dovoljno krvi u ostatak tijela, što uzrokuje nedostatak zraka i može dovesti do oticanja nogu (manje često)
- krvni ugrušak koji se kreće prema plućima i uzrokuje bol u prsima i nedostatak zraka (manje često)
- oticanje, toplina ili osjetljivost na dodir u mekim tkivima na nogama, ponekad uz bol koja se pojačava pri stajanju ili hodanju (rijetko)
- težak ili po život opasan osip praćen mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) ili po većini tijela (toksična epidermalna nekroliza) (rijetko)

Ostale nuspojave

Između infuzija može nastati sljedeće:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjeni broj bijelih krvnih stanica, što može povećati vjerojatnost infekcija. U rijetkim slučajevima, nizak broj bijelih krvnih stanica može dovesti do teške infekcije. Anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica) može prouzročiti umor, a smanjen broj krvnih pločica može povećati rizik od krvarenja. Zbog mogućih promjena krvnih stanica redovito ćete obavljati krvne pretrage.
- smanjen tek
- zatvor
- kožni osipi, uključujući crvenilo kože, alergijski kožni osip, crveni ili izdignuti kožni osip
- gubitak kose
- bol, uključujući bol u mišićima i mišićima prsnog koša, zglobovima, rukama ili nogama
- izrazit umor

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije, uključujući teške infekcije po cijelom tijelu (sepsa), infekcije pluća, infekcije virusom herpes zoster, jednu vrstu bakterijske infekcije (infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*), infekciju mokraćnih putova, gljivične infekcije (uključujući infekciju kandidom i infekciju kandidom u ustima, tj. soor), infekciju korijena dlake, upaljeno ili nadraženo grlo, infekciju nosa, sinusa ili grla (prehlada)
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila), praćen vrućicom
- izrazit gubitak težine i gubitak mišićne mase, nedostatak vode u tijelu (dehidracija), niska razina kalija, natrija ili kalcija u krvi
- smetenost, tjeskoba, depresija, poteškoće sa spavanjem
- oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta boli, bolovi u živcima, neobični osjeti na koži (trnci ili mravinjanje), smanjeni osjeti ili osjetljivost, osobito kože
- promjena osjeta okusa, glavobolja, jaka pospanost uz sniženu razinu energije, omaglica
- upala očiju (konjunktivitis)
- ubrzani otkucaji srca
- visok ili nizak krvni tlak, navale crvenila
- nedostatak zraka koji može biti izazvan tjelesnom aktivnošću, krvarenje iz nosa, kašalj
- upaljena sluznica želuca ili jednjaka, ulceracije (ranice) u ustima, probavne tegobe, poteškoće s gutanjem, bol u ustima, suha usta
- kožne tegobe, uključujući perutavu ili suhu kožu, crvenilo kože, mjehurić ili ranica na koži, svrbež, tamne mrlje na koži
- prekomjerno znojenje
- mišićni grčevi ili bolovi u mišićima
- bol, uključujući bol u mišićima, kostima ili leđima
- bol pri mokrenju
- alergijska reakcija na infuziju lijeka, bolest nalik gripi, zimica, upaljene sluznice tjelesnih

- šupljina i kanala kao što su nos, usta ili dušnik, osjećaj slabosti, opće loše osjećanje, oticanje zbog nakupljanja tekućine u tijelu, oticanje šaka, zglobova ili stopala
- gubitak težine

Kada se Celdoxome pegylated liposomal primjenjuje sam, vjerojatnost pojave nekih od ovih učinaka je manja, a neki se uopće ne javljaju.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- virusna infekcija herpes simpleks (herpes na usnama ili genitalni herpes), gljivična infekcija
- nizak broj svih vrsta krvnih stanica, povećan broj krvnih „pločica“ (stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi)
- alergijska reakcija
- visoka razina kalija u krvi, niska razina magnezija u krvi
- oštećenje živaca koje zahvaća više dijelova tijela
- napadaji (konvulzije), nesvjestica
- neugodni ili bolni osjeti, osobito na dodir, pospanost
- zamagljen vid, suzne oči
- osjećaj brzog ili nepravilnog kucanja srca (palpitacije), bolest srčanog mišića, oštećenje srca
- oštećenje tkiva (nekroza) na mjestu primjene injekcije, upala vena koja može uzrokovati oticanje i bol, omaglica pri posjedanju iz ležećeg položaja ili ustajanju iz sjedećeg položaja
- nelagoda u prsnom košu
- vjetrovi, upala desni (gingivitis)
- kožne tegobe ili osipi, uključujući perutanje ili ljuštenje kože, alergijski kožni osip, ranice ili koprivnjača kože, promjena boje kože, promjene prirodne boje (pigmenta) kože, male crvene ili ljubičaste pjegice uzrokovane potkožnim krvarenjem, problemi s noktima, akne
- mišićna slabost
- bol u dojka
- nadraženost ili bol na mjestu primjene injekcije
- otečeno lice, visoka tjelesna temperatura
- ponovna pojava simptoma (kao što su upala, crvenilo ili bol) na dijelu tijela na kojem je prethodno primijenjena terapija zračenjem ili je taj dio tijela prethodno bio oštećen uslijed injekcije kemoterapijskog lijeka u venu.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- infekcija koja se javlja u osoba s oslabljenim imunim sustavom
- nizak broj krvnih stanica koje nastaju u koštanoj srži
- upala mrežnice koja može dovesti do promjena vida ili sljepoće
- poremećaj srčanog ritma, odstupanja u nalazima EKG-a (elektrokardiogram) koja mogu biti praćena sporim otkucanjima srca, srčana tegoba koja utječe na srčane otkucaje i ritam, plavičasta boja kože i sluznica uzrokovana niskom razinom kisika u krvi
- proširenje krvnih žila
- osjećaj stezanja u grlu
- bolan i otečen jezik, ranica na usni
- kožni osip praćen mjehurićima ispunjenima tekućinom
- infekcija rodnice, crvenilo skrotuma
- tegobe sa sluznicama tjelesnih šupljina i kanala kao što su nos, usta ili dušnik
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, povišena razina „kreatinina“ u krvi

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- rak krvi koji se razvija brzo i zahvaća krvne stanice (akutna mijeloična leukemija), bolest koštane srži koja zahvaća krvne stanice (mijelodisplastični sindrom), rak usta ili usana
- kašalj i nedostatak zraka, koji mogu biti praćeni vrućicom, a nisu potaknuti tjelesnom aktivnošću (intersticijska bolest pluća)

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To

uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Strategije za sprječavanje i liječenje sindroma šaka-stopalo uključuju

- močenje šaka i/ili stopala u hladnoj vodi kada je moguće (npr. dok gledate televiziju, čitate ili slušate radio)
- nepokrivanje šaka i stopala (ne nosite rukavice, čarape itd.)
- boravak u hladnim prostorima
- primjena hladnih kupki tijekom toplog vremena
- izbjegavanje intenzivnog vježbanja kojim možete ozlijediti stopala (npr. trčanje)
- izbjegavanje izlaganja kože jako vrućoj vodi (npr. jacuzzi, sauna)
- izbjegavanje uske obuće ili cipela s visokim potpeticama.

Piridoksin (vitamin B6):

- vitamin B6 izdaje se bez recepta
- uzimate 50 - 150 mg na dan čim se pojave prvi znakovi crvenila ili tmci.

5. Kako čuvati Celdoxome pegylated liposomal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika, a pripremljeni lijek se ne smije čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Djelomično iskorištene bočice moraju se baciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite znakove taloženja ili druge čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Celdoxome pegylated liposomal sadrži

- Djelatna tvar je doksorubicinklorid. Jedan ml lijeka Celdoxome pegylated liposomal sadrži 2 mg doksorubicinklorida u obliku pegiliranih liposoma.
- Drugi sastojci su N-(karbonil-metoksipolietilenglikol 2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamin natrijeva sol (MPEG-DSPE), hidrogenirani fosfatidilkolin (zmo soje) (HSPC), kolest-5-en-3β-ol, amonijev sulfat, saharoza, histidin, voda za injekcije, kloridna kiselina (za prilagodbu pH) i natrijev hidroksid (za prilagodbu pH). Pogledajte dio 2. „Celdoxome pegylated liposomal sadrži sojino ulje i natrij“.

Kako Celdoxome pegylated liposomal izgleda i sadržaj pakiranja

Koncentrat za disperziju za infuziju sterilan je, proziran i crven, s pH 6,5. Celdoxome pegylated liposomal dostupan je u staklenim bočicama s 10 ml (20 mg) ili 25 ml (50 mg).

Jedno pakiranje sadrži 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima (vidjeti dio 3.):

Potreban je oprez kod rukovanja lijekom Celdoxome pegylated liposomal. Potrebno je koristiti rukavice. Ako Celdoxome pegylated liposomal dođe u dodir s kožom ili sluznicama, odmah temeljito isperite vodom i sapunom. Način rukovanja lijekom Celdoxome pegylated liposomal i njegovo zbrinjavanje moraju biti sukladni načinu rukovanja i zbrinjavanja drugih antitumorskih lijekova.

Odredite dozu lijeka Celdoxome pegylated liposomal koja će se primijeniti (na temelju preporučene doze i površine tijela bolesnika). Izvucite odgovarajući volumen lijeka Celdoxome pegylated liposomal u sterilnu štrcaljku. Morate se strogo pridržavati aseptične tehnike, budući da Celdoxome pegylated liposomal ne sadrži nikakav konzervans niti bakteriostatsko sredstvo. Odgovarajuća doza lijeka Celdoxome pegylated liposomal mora se razrijediti u 5%-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze za infuziju prije primjene. Za doze < 90 mg, razrijedite Celdoxome pegylated liposomal u 250 ml, a za doze ≥ 90 mg, razrijedite Celdoxome pegylated liposomal u 500 ml.

Da bi se minimalizirao rizik od reakcije na infuziju, početna doza primjenjuje se brzinom koja nije veća od 1 mg po minuti. Ako se ne primijeti nikakva reakcija na infuziju, daljnje infuzije lijeka Celdoxome pegylated liposomal mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta.

U ispitivanom programu liječenja raka dojke, prilagodba infuzije bila je dopuštena za one bolesnice koje su imale reakcije na infuziju i to na sljedeći način: 5% ukupne doze dano je infuzijom polako tijekom prvih 15 minuta. Ako se to podnijelo bez reakcije, brzina infuzije je udvostručena tijekom sljedećih 15 minuta. Ako se i to podnijelo, infuzija je dovršena tijekom sljedećeg sata tako da je ukupno trajanje infuzije bilo 90 minuta.

Ako bolesnik osjeti rane simptome ili znakove reakcije na infuziju, odmah prekinite infuziju, primijenite odgovarajuću premedikaciju (antihistaminik i/ili kratkodjelujući kortikosteroid) i nastavite infuziju pri smanjenoj brzini.

Uporaba bilo kojeg drugog otapala osim 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju ili prisutnost bilo kakvog bakteriostatskog sredstva, kao što je benzilni alkohol, može izazvati precipitaciju lijeka Celdoxome pegylated liposomal.

Preporučuje se da infuzijska linija lijeka Celdoxome pegylated liposomal bude spojena preko postraničnog otvora na cijevi za intravensku infuziju 5%-tne (50 mg/ml) glukoze. Infuzija se može dati kroz perifernu venu. Nemojte primjenjivati s ugrađenim linijskim filterima.