

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni fih 2 mg doxorubicin hydrochloride f' formulazzjoni liposomal pegilata.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni, formulazzjoni ta' liposoma, huwa doxorubicin hydrochloride enkapsulat f' liposomi li għandhom methoxypolyethylene glycol (MPEG) marbut mal-wiċċ tagħhom. Dan il-proċess huwa magħruf bħala pegilazzjoni u jhares lill-liposomi milli jinqabdu mis-sistema ta' fagoċiti mononukleari (MPS, *mononuclear phagocyte system*) u dan iżid il-ħin fiċ-ċirkolazzjoni fid-demm.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull ml ta' koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni fih 9.6 mg soy phosphatidylcholine (mis-sojja) kompletament idroġenat (ara sezzjoni 4.3).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni (koncentrat sterili)

Suspensjoni li jgħaddi d-dawl minnha u ta' kulur aħmar, b'pH ta' 6.5.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Celdoxome pegylated liposomal huwa indikat fl-adulti:

- bħala monoterapija għal pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku, meta jkun hemm riskju kardijaku akbar.
- għat-trattament ta' kanċer avanzat tal-ovarji f' nisa li jkunu f'allew kors ta' kimoterapija tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinum.
- flimkien ma' bortezomib għat-trattament ta' mijeloma multipla progressiva f' pazjenti li rċevew mill-anqas terapija waħda minn qabel u li diġà kellhom trapjant jew ma jistax ikollhom trapjant tal-mudullun.
- għat-trattament ta' sarkoma ta' Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) relatata mal-AIDS f' pazjenti b'għadd ta' CD4 baxx (< 200 limfoċiti CD4/mm³) u b'mard mukokutanju jew vixxerali estensiv.

Celdoxome pegylated liposomal jista' jintuża bħala kimoterapija sistemika tal-ewwel għażla, jew bħala kimoterapija tat-tieni għażla f' pazjenti b'AIDS-KS b'marda li baqgħet tinfirex bi, jew f' pazjenti intolleranti għal, kimoterapija sistemika kkombinata li ngħatat qabel li fiha mill-inqas tnejn mis-sustanzi li ġejjin: vinca alkaloid, bleomycin, u doxorubicin standard (jew anthracycline ieħor).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' onkologu kwalifikat speċjalizzat fl-għoti ta' sustanzi ċitotossici.

Celdoxome pegylated liposomal għandu karatteristiċi farmakokinetiċi uniċi u m'għandux jintuża

minflok formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Požoloġija

Kanċer tas-sider/kanċer tal-ovarji

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata fil-vini b' doża ta' 50 mg/m² darba kull 4 ġimgħat sakemm il-marda ma jkollhiex progressjoni u l-pazjent jibqa' jittollera t-trattament.

Mijeloma multipla

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata bhala 30 mg/m² f'jum 4 tal-kors ta' 3 ġimgħat ta' bortezumib bhala infużjoni ta' siegħa mogħtija eżattament wara l-infużjoni ta' bortezumib. Il-kors ta' bortezumib jikkonsisti minn 1.3 mg/m² f'jiem 1, 4, 8, u 11 kull 3 ġimgħat. Id-doża għandha tiġi ripetuta sakemm il-pazjenti jkollhom rispons sodisfaċenti u jittolleraw it-trattament. Id-dożaġġ ta' Jum 4 taż-żewġ prodotti mediċinali jista' jkun ittardjat sa 48 siegħa kif meħtieġ mill-lat mediku. Id-doži ta' bortezumib għandhom ikunu mill-anqas 72 siegħa 'l bogħod minn xulxin.

KS relatata mal-AIDS

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata fil-vini b' doża ta' 20 mg/m² kull ġimagħtejn jew tliet ġimgħat. Intervalli iqsar minn 10 jiem għandhom jiġu evitati peress li wiehed ma jistax jeskludi akkumulazzjoni tal-prodott mediċinali u zieda fit-tossiċità. It-trattament tal-pazjenti għal xahrejn jew tliet xhur huwa rrakkomandat biex jinkiseb rispons terapewtiku. It-trattament għandu jitkompla kif meħtieġ biex jinżamm ir-rispons terapewtiku.

Għall-pazjenti kollha

Jekk il-pazjent ikollu sintomi jew sinjali bikrin ta' reazzjoni għall-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8), l-infużjoni trid titwaqqaf immedjatament, premedikazzjonijiet xierqa għandhom jingħataw (antistamini u/jew kortikosteroidi li jaħdmu għal żmien qasir) u t-trattament għandu jinbeda mill-ġdid b' rata mnaqqsas.

Linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal

Biex timmaniġġja reazzjonijiet avversi bħal eritrodisasteżija palmari-plantari (PPE, *palmar-plantar erythrodysesthesia*), stomatite jew tossiċità ematoloġika, id-doża tista' titnaqqas jew tiġi ttardjata. Linji gwida għal modifikazzjoni fid-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal minħabba dawn ir-reazzjonijiet avversi jinstabu fit-tabelli hawn taht. Il-gradazzjoni ta' tossiċità f'dawn it-tabelli hija bbażata fuq il-Kriterji tat-Tossiċità tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTC, *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

It-tabelli għal PPE (Tabella 1) u għal stomatite (Tabella 2) jagħtu l-iskeda segwita għal modifikazzjoni fid-doża fi provi kliniċi fit-trattament ta' pazjenti b' kanċer tas-sider jew tal-ovarji (modifikazzjoni fiċ-ċiklu ta' trattament ta' 4 ġimgħat rakkomandat): jekk dawn it-tossiċitajiet isehħu f'pazjenti b' KS relatata mal-AIDS, iċ-ċiklu ta' trattament ta' 2 sa 3 ġimgħat rakkomandat jista' jiġi modifikat b' mod simili.

It-tabella għal tossiċità ematoloġika (Tabella 3) tagħti l-iskeda segwita għal modifikazzjoni fid-doża fi provi kliniċi fit-trattament ta' pazjenti b' kanċer tas-sider jew tal-ovarji biss. Modifikazzjoni fid-doża għal pazjenti b' AIDS-KS hija provduta wara t-Tabella 4.

Tabella 1. Eritrodisasteżija palmari plantari

	Ġimgħa wara d-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal ta' qabel		
Grad ta' tossiċità fl-istima kurrenti	Ġimgħa 4	Ġimgħa 5	Ġimgħa 6
Grad 1	Erga' agħti d-doża	Erga' agħti d-doża	Naqqas id-doża

(eritema ħafifa, nefha, jew deskwamazżjoni li ma tfixkilx l-attivitajiet ta' kuljum)	sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgha oħra	sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgha oħra	b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat
Grad 2 (eritema, deskwamazżjoni, jew nefha li tfixkel, iżda li ma żżommx mill-attivitajiet normali; infafet żgħar jew ulċerazzjonijiet ta' anqas minn 2 ċm fid-dijametru)	Stenna ġimgha oħra	Stenna ġimgha oħra	Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat
Grad 3 (infafet, ulċerazzjoni, jew nefha li tfixkel il-mixi jew l-attivitajiet normali ta' kuljum; ma tistax tilbes il-ħwejjeġ tas-soltu)	Stenna ġimgha oħra	Stenna ġimgha oħra	Waqqaf il-pazjent mit-trattament
Grad 4 (proċess lokalizzat jew mifruż li jikkawża kumplikazzjonijiet infettivi jew li jwassal li l-pazjent joqghod fis-sodda jew jidhol l-isptar)	Stenna ġimgha oħra	Stenna ġimgha oħra	Waqqaf il-pazjent mit-trattament

Tabella 2. Stomatite

	Ġimgha wara d-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal ta' qabel		
Grad ta' tossiċità fl-istima kurrenti	Ġimgha 4	Ġimgha 5	Ġimgha 6
Grad 1 (ulċeri li ma jwiegġgħux, eritema, jew selha ħafifa)	Erġa' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta' grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgha oħra	Erġa' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta' grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgha oħra	Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat jew waqqaf il-pazjent mit-trattament skont l-istima tat-tabib
Grad 2 (eritema bl-uġiġh, edima, jew ulċeri, iżda tista' tiekol)	Stenna ġimgha oħra	Stenna ġimgha oħra	Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat jew waqqaf il-pazjent mit-trattament skont l-istima tat-tabib
Grad 3 (eritema bl-uġiġh, edima, jew ulċeri, u ma tistax tiekol)	Stenna ġimgha oħra	Stenna ġimgha oħra	Waqqaf il-pazjent mit-trattament
Grad 4 (teħtieġ appoġġ parenterali jew enterali)	Stenna ġimgha oħra	Stenna ġimgha oħra	Waqqaf il-pazjent mit-trattament

Tabella 3. Tossicità ematologica (ANC jew plejtlits) - immaniġjar ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji

GRAD	ANC	PLEJTLITS	MODIFIKAZZJONI
Grad 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Kompli t-trattament mingħajr tnaqqis fid-doża.
Grad 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Stenna sakemm jintlaħaq ANC ta' $\geq 1 500$ u plejtlits ta' $\geq 75 000$; erga' ddoża mingħajr tnaqqis fid-doża.
Grad 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Stenna sakemm jintlaħaq ANC ta' $\geq 1 500$ u plejtlits ta' $\geq 75 000$; erga' ddoża mingħajr tnaqqis fid-doża.
Grad 4	< 500	< 25000	Stenna sakemm jintlaħaq ANC ta' $\geq 1 500$ u plejtlits ta' $\geq 75 000$; naqqas id-doża b'25% jew kompli bid-doża sħiħa u appoġġ b'fattur tat-tkabbir.

Għall-pazjenti b'mijeloma multipla ttrattati b'Celdoxome pegylated liposomal flimkien ma' bortezomib li jkollhom PPE jew stomatite, id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tkun modifikata kif spjegat fit-Tabelli 1 u 2 hawn fuq rispettivament. Tabella 4 hawn taht tipprovdi l-iskeda li tiġi segwita għal modifikazzjonijiet oħrajn fid-doži fil-prova klinika fit-trattament ta' pazjenti b'mijeloma multipla li jkunu qed jirċievu terapija b'taħlita ta' Celdoxome pegylated liposomal u bortezomib. Għal informazzjoni aktar dettaljata dwar id-dożaġġ ta' bortezomib u aġġustamenti tad-doži, ara l-SmPC ta' bortezomib.

Tabella 4. Aġġustamenti tad-doži għal terapija kombinata ta' Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib – pazjenti b'mijeloma multipla

Stat tal-pazjent	Celdoxome pegylated liposomal	Bortezomib
Deni ≥ 38 °C u ANC < 1 000/mm ³	Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel jum 4; jekk wara jum 4, naqqas id-doża li jmiss b'25 %.	Naqqas id-doża li jmiss b'25 %.
Fi kwalunkwe jum tal-ġħoti tal-medicina wara Jum 1 ta' kull ċiklu: Għadd tal-plejtlits < 25 000/mm ³ Emoglobina < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel jum 4; jekk wara jum 4, naqqas id-doża li jmiss b'25 % fiċ-ċikli li jmiss jekk bortezomib ikun imnaqqas minhabba tossicità ematologica.*	Tiddożax; jekk 2 doži jew aktar ma jingħatawx f'ċiklu, naqqas id-doża b'25 % fiċ-ċikli li jkun immiss.
Tossicità mhux ematologica mhux relatata mal-medicina ta' Grad 3 jew 4	Tiddożax sakemm ikun hemm irkupru għal grad < 2 u naqqas id-doża b'25 % għad-doži sussegwenti kollha.	Tiddożax sakemm ikun hemm irkupru għal grad < 2 u naqqas id-doża b'25 % għad-doži sussegwenti kollha.
Ugħigh newropatiku jew newropatija periferali	L-ebda tibdil fid-doża.	Ara l-SmPC għal bortezomib.

*għal aktar informazzjoni dwar aġġustament fid-doża u d-dożaġġ ta' bortezomib, ara l-SmPC ta' bortezomib

Għal pazjenti b'AIDS-KS trattati b'Celdoxome pegylated liposomal, tossicità ematologica tista' teħtieġ tnaqqis fid-doża jew waqfien jew ittardjar tat-terapija. It-trattament b'doxorubicin liposomal għandu jitwaqqaf temporanjament f'pazjenti meta l-għadd ta' ANC ikun < 1 000/mm³ u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun < 50 000/mm³. G-CSF (jew GM-CSF) jista' jingħata bħala terapija konkomitanti biex isostni l-għadd taċ-ċelluli fid-demmi meta l-għadd tal-ANC jkun < 1 000/mm³ fiċ-ċikli sussegwenti.

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomal determinata f' numru żgħir ta' pazjenti b'livelli ta' bilirubina totali għolja ma kinitx differenti minn dik f' pazjenti b'bilirubina totali normali; madankollu sakemm ma tinkisibx aktar esperjenza, id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal f' pazjenti b'funzjoni epatika indebolita għandha jitnaqqas skont l-esperjenza miksuba mill-programmi ta' provi kliniċi tas-sider jew tal-ovarji kif ġej: fil-bidu tat-terapija, jekk il-bilirubina tkun bejn 1.2-3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'25 %. Jekk il-bilirubina tkun > 3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'50 %. Jekk il-pazjent jittollera l-ewwel doża mingħajr żieda ta' bilirubina fis-serum jew ta' enzimi tal-fwied, id-doża għaċ-ċiklu 2 tista' tiżdied għall-livell ta' doża li jmiss, jiġifieri, jekk imnaqqas b'25 % għall-ewwel doża, id-doża tista' tiżdied għad-doża sħiħa għaċ-ċiklu 2; jekk imnaqqas b'50 % għall-ewwel doża, id-doża tista' tiżdied għal 75 % tad-doża sħiħa għaċ-ċiklu 2. Id-doża tista' tiżdied għad-doża sħiħa għaċ-ċikli ta' wara jekk ikun ittollerat. Celdoxome pegylated liposomal jista' jingħata lil pazjenti b'metastasi fil-fwied u li għandhom żieda ta' bilirubina u enzimi tal-fwied sa 4 x l-ogħla limitu tal-medda normali. Qabel jingħata Celdoxome pegylated liposomal, il-funzjoni tal-fwied trid tiġi evalwata permezz ta' testijiet kliniċi konvenzjonali tal-laboratorju bħalma huma ALT/AST, alkaline phosphatase u bilirubina.

Indeboliment renali

Peress li doxorubicin jiġi metabolizzat mill-fwied u jitneħħa mill-ġisem fil-bila, m'għandhiex tkun meħtieġa modifikazzjoni fid-doża. *Data* farmakokinetika tal-popolazzjoni (fil-medda ta' tneħħija tal-kreatinina ittestjata ta' 30-156 ml/min) turi li t-tneħħija ta' doxorubicin liposomal mhix affettwata mill-funzjoni tal-kliewi. M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli dwar pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' anqas minn 30 ml/min.

Pazjenti b'KS relatata ma' AIDS li tkun tneħħitilhom il-milsa

Peress illi m'hemmx esperjenza b'Celdoxome pegylated liposomal f' pazjenti li tkun tneħħitilhom il-milsa, it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal mhux rakkomandat.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hija limitata. Celdoxome pegylated liposomal mhux rakkomandat fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena.

Anzjani

Analizi bbażata fuq popolazzjoni turi li fil-medda ttestjata (21–75 sena) l-età ma tibdilx il-farmakokinetika ta' Celdoxome pegylated liposomal b'mod sinifikanti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Celdoxome pegylated liposomal irid jingħata bħala infużjoni fil-vini. Għal aktar istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni u prekawzjonijiet speċjali għall-immaniġġjar ara sezzjoni 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jingħata bħala injezzjoni bolus jew bħala dispersjoni mhix dilwita. Huwa rakkomandat li l-pajp tal-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal jitqabba mill-port tal-ġenb ta' infużjoni fil-vini ta' 5 % (50 mg/ml) glucose biex tiġi dilwita aktar u biex jonqos ir-riskju ta' trombożi u ta' estravażjoni. L-infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. M'għandhomx jintużaw filtri fil-pajp. Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jingħata għol-muskoli jew taħt il-ġilda (ara sezzjoni 6.6).

Għal doži ta' < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'250 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose.

Għal doži ta' ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'500 ml ta' soluzzjoni

għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose.

Kanċer tas-sider/kanċer tal-ovarji/mijeloma multipla

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, l-ewwel doża għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tkunx osservata reazzjoni għall-infużjoni, l-infużjonijiet ta' Celdoxome pegylated liposomal li jingħataw wara jistgħu jingħataw fuq medda ta' 60 minuta.

F'dawk il-pazjenti li jkollhom reazzjoni għall-infużjoni, il-metodu tal-infużjoni għandu jiġi modifikat kif ġej:

5 % tad-doża kollha għandha tiġi infuża bil-mod matul l-ewwel 15-il minuta. Jekk din tkun ittollerata mingħajr reazzjoni, ir-rata tal-infużjoni imbagħad tista' tiġi rduppjata għall-15-il minuta ta' wara. Jekk ittollerata, l-infużjoni tista' titlesta fis-siegħa li jkun imiss b'hin totali tal-infużjoni ta' 90 minuta.

KS relatata mal-AIDS

Id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tiġi dilwita f'250 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose u tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-karawett jew għas-sojja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża għat-trattament ta' AIDS-KS li tista' tiġi ttrattata b'mod effettiv b'terapija lokali jew sistemika ta' alfa-interferon.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Minhabba d-differenza fil-profilu farmakokinetiċi u l-iskedi tad-dożaġġ, Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jinbidel ma' formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Tossiċità kardijaka

Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu doxorubicin liposomal i jsirilhom monitoraġġ tal-ECG frekwenti u ta' rutina. Tibdil temporanju fl-ECG bħal iċċattjar tat-T-wave, dipressjoni tas-segment S-T u aritmiji beninni mhumiex meqjusa bħala sinjali li bilfors għandha titwaqqaf it-terapija b'doxorubicin liposomal. Madankollu tnaqqis tal-kumpless QRS jitqies li hu iżjed indikattiv ta' tossiċità kardijaka. Jekk issehħ din il-bidla, għandu jiġi kkunsidrat it-test l-iżjed definitiv għall-ħsara mijokardijaka kkawżata minn anthracycline jiġifieri bijopsija endomijokardijaka.

Metodi iżjed speċifiċi għall-evalwazzjoni u l-monitoraġġ tal-funzjoni tal-qalb meta mqabbla mal-ECG huma l-kejl tal-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xellug permezz ta' ekokardjografija jew preferibbilment permezz ta' Anġjografija *Multigated* (MUGA, *Multigated Angiography*). Dawn il-metodi għandhom jintużaw bħala rutina qabel ma tinbeda t-terapija b'doxorubicin liposomal u jergħu jiġu ripetuti perjodikament waqt it-trattament. L-evalwazzjoni tal-funzjoni tal-ventriklju tax-xellug titqies bħala mandatorja qabel kull għoti addizzjonali ta' doxorubicin liposomal li jaqbeż id-doża kumulattiva tul il-ħajja ta' anthracycline ta' 450 mg/m².

It-testijiet u l-metodi ta' evalwazzjoni msemmija hawn fuq rigward il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-qalb waqt it-terapija b'anthracycline għandhom isiru fl-ordni li ġejja: monitoraġġ b'ECG, kejl tal-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xellug, bijopsija endomijokardijaka. Jekk ir-riżultat ta' xi test jindika ħsara fil-qalb li tista' tkun marbuta mat-terapija b'doxorubicin liposomal, il-benefiċċju li titkompla t-terapija għandu jitqies bir-reqqa kontra r-riskju ta' ħsara mijokardijaka.

F'pazjenti b'mard tal-qalb li jhejtiegħu trattament, doxorubicin liposomal għandu jingħata biss meta l-benefiċċju jegħleb ir-riskju għall-pazjent.

Għandu jkun hemm attenzjoni f' pazjenti b' funzjoni tal-qalb indebolit li jkunu qed jieħdu doxorubicin liposomal.

Meta jkun hemm suspett ta' kardjomijopatija, jiġifieri l-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklu tax-xellug ikun naqas sostanzjalment meta mqabbel mal-valuri ta' qabel it-trattament u/jew meta l-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklu tax-xellug ikun anqas minn valur pronjostikament rilevanti (eż., < 45 %), bijopsija endomijokardijaka tista' tiġi kkunsidrata u l-benefiċċju tat-tkomplija tat-terapija għandu jitqies bir-reqqa kontra r-riskju ta' żvilupp ta' ħsara irriversibbli fil-qalb.

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva minħabba kardjomijopatija tista' sseħħ għall-għarrieda, mingħajr tibdil fl-ECG minn qabel u tista' tiġi osservata wkoll bosta ġimgħat wara li tkun intemmet it-terapija.

Wieħed għandu joqgħod attent f' pazjenti li jkunu ngħataw anthracyclines oħra. Id-doża totali ta' doxorubicin hydrochloride għandha tinkludi wkoll kull terapija preċedenti (jew konkomitanti) b' sustanzi kardjotossiċi bħal anthracyclines/anthraquinones oħra jew eż., 5-fluorouracil. Tossicità kardijaka tista' sseħħ ukoll b' dozi kumulattivi ta' anthracycline ta' anqas minn 450 mg/m² f' pazjenti li jkunu rċevew irradjazzjoni medjastinali jew dawk li jkunu qegħdin jirċievu wkoll terapija b' cyclophosphamide.

Il-profil tas-sigurtà kardijaka għall-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata kemm għall-kanċer tas-sider kif ukoll għal dak tal-ovarji (50 mg/m²) hu simili għall-profil ta' 20 mg/m² f' pazjenti b' AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8)

Majelosoppressjoni

Ħafna pazjenti trattati b' doxorubicin liposomal jkollhom majelosoppressjoni fil-linja bażi minħabba fatturi bħalma huma l-marda tal-HIV eżistenti minn qabel tagħhom jew għadd kbir ta' prodott medicinali li jittiehed b' mod konkomitanti jew li ttiehed qabel, jew tumuri li jinvolvu l-mudullun. Fil-prova piviali f' pazjenti b' kanċer tal-ovarji ittrattati b' doża ta' 50 mg/m², il-majelosoppressjoni ġeneralment kienet ħafifa sa moderata, reversibbli u ma kinitx marbuta ma' episodji ta' infezzjoni newtopenika jew sepsis. Barra minn dan, fi prova klinika kkontrollata ta' doxorubicin liposomal vs. topotecan, l-inċidenza ta' sepsis relatat mat-trattament kienet sostanzjalment anqas f' pazjent b' kanċer tal-ovarji trattati b' doxorubicin liposomal meta mqabbla mal-grupp ta' pazjenti li ngħataw trattament b' topotecan. Inċidenza baxxa simili ta' majelosoppressjoni kienet osservata f' pazjenti b' kanċer tas-sider metastatiku li rċevew doxorubicin liposomal fi prova klinika tal-ewwel għażla. B' kuntrast mal-esperjenza f' pazjenti b' kanċer tas-sider jew tal-ovarji, il-majelosoppressjoni tidher li hija l-avveniment avvers li jillimita d-doża f' pazjenti b' AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8). Minħabba l-potenzjal ta' soppressjoni tal-mudullun, l-għadd perjodiku tad-demem għandu jsir ta' spiss waqt it-terapija b' doxorubicin liposomal, u tal-anqas qabel kull doża ta' doxorubicin liposomal.

Majelosoppressjoni severa u persistenti tista' twassal għal superinfezzjoni jew emorraġġja.

Fi provi kliniċi kkontrollati f' pazjenti b' AIDS-KS mqabbla ma' kors ta' bleomycin/vincristine, infezzjonijiet opportunistiċi dehru li kienu iżjed frekwenti waqt trattament b' doxorubicin liposomal. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikunu konxji ta' din l-inċidenza ogħla u jieħdu l-passi meħtieġa.

Tumuri malinni ematoloġiċi sekondarji

Bħal ma jiġri b' sustanzi antineoplastiċi oħra li jagħmlu ħsara lid-DNA, ġew rappurtati lewkemiji majelodi sekondarji akuti u majelodisplazji f' pazjenti li jkunu rċevew trattament ikkombinat ma' doxorubicin. Għalhekk, kwalunkwe pazjent ittrattat b' doxorubicin għandu jinżamm taħt superviżjoni ematoloġika.

Neoplażmi orali sekondarji

Każijiet rari ħafna ta' kanċer orali sekondarju ġew irrapportati f' pazjenti b' esponiment fit-tul (aktar

minn sena) għal doxorubicin liposomal jew dawk li rċevew doża kumulattiva ta' doxorubicin liposomal ta' aktar minn 720 mg/m². Każijiet ta' kanċer orali sekondarju kienu ddijanostikati kemm waqt it-trattament b'doxorubicin liposomal, u sa 6 snin wara l-aħħar doża. Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati f'intervalli regolari għall-preżenza ta' ulċerazzjoni orali jew għal kwalunkwe skonfort orali li jista' jkun indikattiv ta' kanċer orali sekondarju.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Reazzjonijiet għall-infużjoni serji u xi kultant ta' theddida għal hajja, li huma kkaratterizzati minn reazzjonijiet li jixbħu l-allergiji jew reazzjoni anafilattojda, b'sintomi li jinkludu azzma, fwawar, raxx b'urtikarija, ugiġħ fis-sider, deni, pressjoni għolja, takikardija, ħakk, għaraq, qtugħ ta' nifs, edima fil-wiċċ, tkexkix ta' bard, ugiġħ fid-dahar, tagħfis fis-sider u fil-griżmejn u/jew pressjoni baxxa jistgħu jseħħu f'temp ta' minuti minn meta tinbeda l-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal. Rari ħafna, konvulżjonijiet kienu osservati wkola bħala relatati ma' reazzjonijiet għall-infużjoni. Il-waqfien temporanju tal-infużjoni normalment isolvi dawn is-sintomi mingħajr aktar terapija. Madankollu għandu jkun hemm lesti għall-użu immedjat il-mediċini għat-trattament ta' dawn is-sintomi (eż. antistamini, kortikosteroidi, adrenalina u mediċini kontra l-konvulżjonijiet), kif ukoll tagħmir ta' emerġenza. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti t-trattament jista' jerga jinbeda wara li s-sintomi kollha jkunu għebu, mingħajr ma jerggħu jseħħu. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni rari jerggħu jseħħu wara l-ewwel ċiklu ta' trattament. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, l-ewwel doża għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPE, *Palmar plantar erythrodysesthesia*)

PPE hija kkaratterizzata minn raxx makulari aħmar li juġġha u li jidher f'daqqa fil-ġilda. F'pazjenti li jkollhom dan l-avveniment, huwa generalment jidher wara żewġ jew tliet ċikli ta' trattament. Titjib generalment isehh fi żmien ġimgħa sa ġimagħtejn, u f'xi każijiet, jista' jieħu sa 4 ġimgħat jew aktar biex ifieq għalkollox. Pyridoxine b'doża ta' 50-150 mg kuljum u kortikosteroidi ntużaw għall-profilassi u t-trattament ta' PPE, madankollu, dawn it-terapiji ma ġewx evalwati fi provi ta' fażi III. Strateġiji oħra biex jevitaw u jittrattaw PPE jinkludu li żżomm l-idejn u s-saqajn friski, billi tesponihom għal ilma frisk (tghaddis fl-ilma, banjijiet, jew ghawm), tevita shana eċċessiva/ilma shun wisq u ma żżommhom ristretti (l-ebda kalzetti, ingwanti, jew żraben li huma ssikkati). PPE tidher li hija marbuta primarjament mal-iskeda tad-doża u tista' titnaqqas billi ttawwal l-intervall tad-doża b'ġimgħa sa ġimagħtejn (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, din ir-reazzjoni tista' tkun severa u debilitanti f'xi pazjenti u tista' tkun teħtieġ it-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*)

Ġie osservat mard interstizjali tal-pulmun (ILD), li jista' jkollu bidu akut, f'pazjenti li kienu qed jirċievu doxorubicin liposomal pegilat, inklużi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw aggravar tas-sintomi respiratorji bħal dispnea, sogħla xotta, u deni, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi investigat minnufih. Jekk jiġi kkonfermat ILD, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi mwaqqaf u l-pazjent jiġi ttrattat kif xieraq.

Estravażjoni

Għalkemm nekrozi lokali wara estravażjoni ġiet irrappurtata b'mod rari ħafna, Celdoxome pegylated liposomal huwa meqjus li huwa irritant. Studji fl-annimali jindikaw li l-għoti ta' doxorubicin hydrochloride bħala formulazzjoni liposomal tnaqqas il-possibbiltà ta' korriment b'estravażjoni. Jekk isehħu kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' estravażjoni (eż., tingiż, eritema) l-infużjoni trid titwaqqaf immedjatament u terġa' tinbeda go vina oħra. L-applikazzjoni tas-silġ fuq il-post tal-estraważjoni għal madwar 30 minuta jista' jgħin biex itaffi r-reazzjoni lokali. Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jingħata permezz tar-rotta ta' ġol-muskoli jew taħt il-ġilda.

Pazjenti dijabetiċi

Jekk jogħġbok innota li kull kunjett ta' Celdoxome pegylated liposomal fih sucrose u li d-doża tingħata f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose.

Għal avvenimenti avversi komuni li jeħtiegu modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ara sezzjoni 4.8.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twestaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali b'doxorubicin liposomal, għalkemm provi ta' fażi II ta' kombinazzjoni ma' sustanzi kimoterapewtiċi konvenzjonali twettqu f'pazjenti b'tumuri malinni ġinekoloġi. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinteraġixxu ma'doxorubicin hydrochloride standard. Bħal preparazzjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride oħra, Celdoxome pegylated liposomal jista' jsaħħaħ it-tossicità ta' terapiji oħrajn kontra l-kanċer. Fi provi kliniċi f'pazjenti b'tumuri solidi (inklużi kanċer tas-sider u tal-ovarji) li ngħataw fl-istess żmien cyclophosphamide jew taxanes, ma kienux osservati tossicitajiet oħra godda. F'pazjenti bl-AIDS ġie rrapportat li kien hemm aggravar ta' ċistite emorragika indotta minn cyclophosphamide u zieda fl-epatotossicità ta' 6-mercaptopurine b'doxorubicin hydrochloride standard. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta jingħataw sustanzi ċitotossiċi oħra, speċjalment sustanzi majelotossiċi, fl-istess żmien.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw it-tqala waqt li huma jew seħibhom ikunu qed jieħdu Celdoxome pegylated liposomal u fis-sitt xhur wara li jtemmu t-terapija b'Celdoxome pegylated liposomal (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Hemm suspett li doxorubicin hydrochloride jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Għalhekk Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Treddigh

Mhux magħruf jekk doxorubicin hydrochloride jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba li hafna prodotti mediċinali, li jinkludu anthracyclines, jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, u minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jkun qad jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jieqfu milli jreddgħu qabel ma jibdew it-trattament b'doxorubicin hydrochloride. Esperti tas-saħħa jirrakkomandaw li nisa infettati bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom fl-ebda ċirkostanza biex ma jgħaddulhomx l-infezzjoni tal-HIV.

Fertilità

L-effett ta' doxorubicin hydrochloride fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex evalwat (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Doxorubicin hydrochloride m'għandu l-ebda effett, jew f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, fil-provi kliniċi li saru s'issa, l-istrudament u n-nghas ġew assoċjati mal-għoti ta' doxorubicin hydrochloride b'mod mhux frekwenti (< 5 %). Pazjenti li jbatu minn dawn l-effetti għandhom jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 20\%$) kienu newtropsenja, nawsja, lewkopenija, anemija u għeja.

Reazzjonijiet avversi severi (reazzjonijiet avversi ta' Grad 3/4 li jseħħu fi $\geq 2\%$ tal-pazjenti) kienu newtropsenja, PPE, lewkopenija, limfopenija, anemija, tromboċitopenija, stomatite, għeja, dijarea, rimettar, nawsja, deni, qtugħ ta' nifs, u pulmonite. Reazzjonijiet avversi severi rrappurtati b'mod anqas frekwenti kienu jinkludu pulmonite bi Pneumocystis jirovecii, uġiġħ fl-addome, infezzjoni b'ċitomegalovirus inkluż korjoretinite b'ċitomegalovirus, astenja, waqfien tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, emboliżmu fil-pulmun, tromboflebite, trombozi fil-vini, reazzjoni anafilattika, reazzjoni anafilaktojd, nekrolisi tossika tal-epidermide u s-sindrome ta' Stevens-Johnson.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu Celdoxome pegylated liposomal f'4 231 pazjent għat-trattament ta' kanċer tas-sider, kanċer tal-ovarji, mijeloma multipla u KS marbuta mal-AIDS. Huma inklużi wkoll reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq, indikati b'^ab'. Il-frekwenzi huma definiti b'haġa komuni haġna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari haġna ($< 1/10000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, fejn rilevanti, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'Celdoxome pegylated liposomal

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza tal-gradji kollha	Reazzjoni avversa tal-medicina
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Sepsis
		Pulmonite
		Pulmonite bi pneumocystis jirovecii
		Infezzjoni b'ċitomegalovirus inkluż korjoretinite b'ċitomegalovirus
		Infezzjoni b'Mycobacterium avium complex
		Kandidjasi
		Herpes zoster
		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
		Infezzjoni
		Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs
		Kandidjasi fil-ħalq
		Follikulite
		Faringite
		Nażofaringite
Mhux komuni	Mhux komuni	Herpes simplex
		Infezzjoni bil-fungu
Rari	Rari	Infezzjoni opportunistika (inkluż <i>Aspergillus</i> , <i>Istoplastma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Lejjonella</i> , <i>Mikrosporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stafilokokkus</i> , <i>Toksoplastma</i> , <i>Tuberkulozi</i>) ^a
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi	Mhux magħrufa	Lewkimja majelojde akuta ^b
		Sindrome mijelodisplastiku ^b
		Neoplażma fil-ħalq ^b

ċesti u polipi)		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Lewkopenija
		Newtropenija
	Komuni	Limfopenija
		Anemija (inkluż ipokromika)
		Tromboċitopenija
Mhux komuni	Newtropenija bid-deni	
	Panċitopenija	
Rari	Tromboċitożi	
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-mudullun
	Rari	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Reazzjoni anafilattika
		Reazzjoni anafilattojdi
	Komuni	Tnaqqis fl-aptit
		<i>Cachexia</i>
		Deidratazzjoni
Mhux komuni	Ipokalimja	
	Iponatrimija	
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ipokalċimija
		Iperkalimja
		Ipomanejismja
		Stat ta' konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ansjetà
		Depressjoni
		Insomnja
		Newropatija periferali
		Newropatija tas-sensazzjoni periferali
		Nevralġija
		Paresteżija
		Ipoesteżija
	Mhux komuni	Disgewżja
		Ugħigħ ta' ras
		Letarġija
		Sturdament
		Polinewropatija
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite
		Vista mċajpra
	Mhux komuni	Żieda fil-ħruġ tad-dmugħ
Rari	Retinite	
Disturbi fil-qalb ^a	Komuni	Takikardija
		Mhux komuni
	Mhux komuni	Waqfien tal-qalb
		Insuffiċjenza tal-qalb
		Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva
		Mijopatija tal-qalb
		Tossicità tal-qalb
	Rari	Arritmija tal-ventrikulu
Disturb fil-konduzzjoni	Rari	Imblokk f'fergħa ta' għadd ta' nervituri finaħa tal-lemin tas-sistema ta' konduzzjoni elettrika tal-qalb
		Disturb fil-konduzzjoni

		Imblokk atrijovetrikulari	
		Ċjanoži	
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja	
		Pressjoni baxxa	
		Fwawar	
	Mhux komuni	Embolizmu fil-pulmun	
		Nekrozi fil-post tal-infużjoni (inkluż nekrozi tat-tessut artab u nekrozi tal-ġilda)	
		Flebite	
		Pressjoni ortostatika baxxa	
	Rari	Tromboflebite	
		Trombozi fil-vini	
		Važodilatazzjoni	
Disturbi respiratorji toraċi u medjastinali	Komuni	Qtugh ta' nifs	
		Qtugh ta' nifs meta tagħmel sforz fiżiku	
		Epistassi	
		Soghla	
	Mhux komuni	Ażżma	
		Skumdità fis-sider	
	Rari	Tagħfis fil-gerżuma	
Mhux Magħruf	Mard interstizjali tal-pulmun		
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Stomatite	
		Nawsja	
		Rimettar	
		Dijarea	
		Stitikezza	
	Komuni	Gastrite	
		Stomatite aftuża	
		Ulċerazzjoni fil-ħalq	
		Dispepsja	
		Disfaġja	
		Ostjofaġite	
		Ugħigh fl-addome	
		Ugħigh in-naħa ta' fuq tal-addome	
		Ugħigh fil-ħalq	
		Ħalq xott	
	Mhux komuni	Gass	
		Ġingivite	
	Rari	Glossite	
		Ulċerazzjoni fix-xofftejn	
	Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari ^a
			Raxx (inkluż eritematuż, makulopapulari u papulari)
			Alopeċja
		Komuni	Tqaxxir tal-ġilda
Nuffata			
Ġilda xotta			
Eritema			
Ħakk			
Iperidrozi			
Pigmentazzjoni żejda fil-ġilda			
Mhux komuni		Dermatite	
		Dermatite bil-qxur	
		Akne	
	Ulċera fil-ġilda		

		Dermatite allergika Urtikarja Telf tal-kulur tal-ġilda Petekje Disturb fil-pigmentazzjoni Disturb fid-dwiefer
	Rari	Nekrolisi tossika tal-epidermide Eritema multiforme Dermatite bulluża Keratozi likenojde
	Mhux magħrufa	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġiġħ muskuluskelettriku (inkluż uġiġħ muskuluskelettriku fis-sider, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn)
	Komuni	Spažmi fil-muskoli
		Mijaġġja
		Artraġġja
Mhux komuni	Dgħufija fil-muskoli	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva	Mhux komuni	Uġiġħ fis-sider
	Rari	Infezzjoni fil-vagina Eritema fl-iskrotum
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ħafna	Deni
		Għeja
	Komuni	Reazzjoni marbuta mal-infużjoni
		Uġiġħ
		Uġiġħ fis-sider
		Mard jixbah l-influwenza
		Tkexkix ta' bard
		Infjammazzjoni fil-mukuża
		Astenja
		Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard
		Edima
		Edima periferali
	Mhux komuni	Estravażjoni fil-post tal-ġhoti
		Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni
Edima fil-wieċ		
Rari	Ipertermja	
Investigazzjonijiet	Komuni	Disturb fil-membrana mukuża
	Mhux komuni	Tnaqqis fil-piż
	Rari	Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra
Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux komuni	Riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (inkluż zieda fil-bilirubina fid-demm, zieda fl-Alanine aminotransferase u zieda fl-Aspartate aminotransferase)
		Zieda fil-kreatinina fid-demm
		Fenomenu ta' tiġdid ta' infjammazzjoni fil-ġilda minhabba radjazzjoni preċedenti ^a

^a Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

^b Reazzjoni avversa wara t-tqeghid fis-suq

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Eritrodisasteżija palmari-plantari

L-aktar effetti komuni mhux mixtieq irrapportat fi provi kliniċi tas-sider/tal-ovarji kien eritrodisasteżija palmari-plantari (PPE, *palmar-plantar erythrodysesthesia*). L-inċidenza globali rrapportata ta' PPE kienet ta' 41.3 % u 51.1 % fil-provi kliniċi tas-sider u tal-ovarji, rispettivament. Dawn l-effetti kienu l-biċċa l-kbira ħfief, b'każijiet severi (grad 3) irrapportati f'16.3 % u 19.6 % tal-pazjenti. L-inċidenza rrapportata ta' każijiet ta' theddida għall-ħajja (grad 4) kienet ta' < 1 %. PPE b'mod mhux frekwenti wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament (1.9 % u 10.8 %). PPE għet irrapportata f'16 % tal-pazjenti b'mijeloma multipla trattati b'Celdoxome pegylated liposomal flimkien ma' bortezomib f'terapija kkombinata. PPE ta' grad 3 għet irrapportat f'5 % tal-pazjenti. Ma għet irrapportata l-ebda PPE ta' grad 4. Ir-rata ta' PPE kienet b'mod sostanzjali aktar baxxa fil-popolazzjoni b'AIDS-KS (1.3 % il-grad kollha, 0.4 % PPE ta' grad 3, l-ebda PPE ta' grad 4). Ara sezzjoni 4.4.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Effetti respiratorji mhux mixtieqa sehħew b'mod komuni fil-provi kliniċi ta' doxorubicin liposomal u jistgħu jkunu marbuta ma' infezzjonijiet opportunistiċi (OI's, *opportunistic infections*) fil-popolazzjoni bl-AIDS. Infezzjonijiet opportunistiċi jiġu osservati f'pazjenti b'KS wara l-ghoti ta' doxorubicin liposomal, u jiġu osservati b'mod frekwenti f'pazjenti b'immunodeficienza kkaġunata mill-HIV. L-aktar OI's osservati b'mod frekwenti fil-provi kliniċi kienu kandidjasi, ċitomegalovirus, herpes simplex, pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii*, u mycobacterium avium complex.

Tossiċità tal-qalb

Inċidenza oġġla ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva hi marbuta ma' terapija b'doxorubicin b'dożi kumulattivi tul il-ħajja ta' > 450 mg/m² jew b'dożi aktar baxxi għal pazjenti b'fattori ta' riskju kardijaku. Bijopsiji endomijokardijaċi f'disa' minn għaxar pazjenti b'AIDS-KS li kienu qegħdin jiehdu dożi kumulattivi ta' doxorubicin liposomal akbar minn 460 mg/m² ma wrew l-ebda evidenza ta' kardjomijopatija minħabba anthracycline. Id-doża rakkomandata ta' Celdoxome pegylated liposomal għal pazjenti b'AIDS-KS hija ta' 20 mg/m² kull ħmistax jew tliet ġimgħat. Id-doża kumulattiva li biha l-kardjotossiċità ssir problema għal dawn il-pazjenti bl-AIDS-KS (> 400 mg/m²) tkun teħtieġ aktar minn 20 kors ta' terapija b'Celdoxome pegylated liposomal fuq 40 sa 60 ġimgħa.

Barra minn dan saru bijopsiji endomijokardijaċi fi 8 pazjenti b'tumuri solidi b'dożi kumulattivi ta' anthracycline ta' 509 mg/m²–1 680 mg/m². Il-medda tal-punteġġi ta' kardjotossiċità Billingham kienet ta' gradi 0-1.5. Dawn il-punteġġi ta' gradazzjoni huma konsistenti ma' nuqqas ta' tossiċità kardijaka jew tossiċità kardijaka ħafifa.

Fil-prova pivali ta' fażi III versus doxorubicin, 58/509 (11.4 %) individwi magħżula b'mod każwali (10 ttrattati b'doxorubicin liposomal b'doża ta' 50 mg/m²/kull 4 ġimgħat versus 48 ittrattati b'doxorubicin b'doża ta' 60 mg/m²/kull 3 ġimgħat) laħqu l-kriterji skont il-protokoll għall-kardjotossiċità waqt it-trattament u/jew wara t-trattament. Il-kardjotossiċità għet deskritta bħala tnaqqis ta' 20 punt jew iżjed mill-linja bażika jekk l-LVEF baqa' fil-medda normali jew tnaqqas ta' 10 punti jew aktar jekk l-LVEF sar anormali (anqas mill-limitu l-iżjed baxx tan-normali). L-ebda wieħed mill-10 pazjenti ttrattati b'doxorubicin liposomal li kellhom kardjotossiċità skont il-kriterji tal-LVEF ma żviluppa sinjali jew sintomi ta' CHF. B'kuntrast ma' dan, 10 mit-48 individwu b'doxorubicin li kellhom kardjotossiċità skont il-kriterji tal-LVEF żviluppaw ukoll sinjali u sintomi ta' CHF.

F'pazjenti b'tumuri solidi, fosthom sottogrupp ta' pazjenti b'kanċers tas-sider u tal-ovarji, ittrattati b'doża ta' 50 mg/m²/ċiklu b'dożi kumulattivi ta' anthracycline tul il-ħajja sa 1 532 mg/m², l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka klinikament sinifikanti kienet baxxa. Mill-418-il pazjent ittrattati b'doxorubicin liposomal 50 mg/m²/ċiklu u li kellhom kejl fil-linja bażi ta' porzjon imbuttat 'l barra mill-ventrikl tax-xellug (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) u almenu kejl wieħed ta' wara t-

trattament imkejjel b'skan MUGA, 88 pazjent kellhom doża kumulattiva ta' anthracycline ta' > 400 mg/m², livell ta' esponiment assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità kardjovaskulari b'doxorubicin konvenzjonali. 13 biss minn dawn it-88 pazjent (15 %) kellhom mill-anqas tibdil wieħed klinikament sinifikanti fil-valur tal-LVEF tagħhom, definit b'hal-valur tal-LVEF ta' anqas minn 45 % jew tnaqqis ta' mill-anqas 20 punt mill-linja bażi. Barra minn dan, pazjent wieħed biss (doża kumulattiva ta' anthracycline ta' 944 mg/m²), waqqaf it-trattament tal-istudju minħabba sintomi kliniċi ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

Fenomenu ta' tiġdid ta' infjammazzjoni fil-ġilda minħabba radjazzjoni preċedenti

Tiġdid ta' reazzjoni fil-ġilda minħabba radjoterapija preċedenti seħħet b'mod mhux komuni bl-ġhotti ta' doxorubicin liposomal.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' [rappurtar nazzjonali mnizżla f'Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva akuta b'doxorubicin hydrochloride żżid l-effetti tossiċi ta' mukożite, lewkopenija u tromboċitopenija. It-trattament ta' doża eċċessiva akuta ta' pazjent majelosoppress b'mod sever tikkonsisti fit-teħid l-isptar, antibijotiċi, trasfużjonijiet ta' plejlits u granulociti u trattament sintomatiku tal-mukożite.

5. PROPRJETAJJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibijotiċi ċitotossiċi u sustanzi relatati, anthracyclines u sustanzi relatati, Kodiċi ATC: L01DB01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Is-sustanza attiva ta' Celdoxome pegylated liposomal hija doxorubicin hydrochloride, antibijotiku anthracycline ċitotossiku li jiġi minn *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Il-mekkaniżmu preċiż tal-attività kontra it-tumur ta' doxorubicin mhux magħruf. B'mod ġenerali huwa maħsub li l-inibizzjoni tad-DNA, tal-RNA u tas-sinteżi ta' proteini hija responsabbli għall-biċċa l-kbira tal-effetti ċitotossiċi. Dan probabilmment huwa ir-riżultat tal-interkalazzjoni ta' anthracycline bejn il-pari ta' bażi ħdejn xulxin tal-elika doppja tad-DNA u b'hekk iżzommhom milli jisseparaw għar-replikazzjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju każwali ta' fażi III ta' doxorubicin liposomal versus doxorubicin f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku tlesta f'509 pazjenti. Il-mira speċifikata fil-protokoll biex jintwera li doxorubicin liposomal mhux inferjuri għal doxorubicin intlaħqet, il-proporzjon ta' periklu (HR, *Hazard ratio*) għal sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression free survival*) kien ta' 1.00 (CI ta' 95 % għal HR= 0.82-1.22). L-HR tat-trattament għall-PFS meta rranġat għall-varjabbli mbassra kien konsistenti ma' PFS għall-popolazzjoni ITT.

L-analiżi primarja ta' kardjotossiċità wriet li r-riskju li jiżviluppa avveniment kardijaku b'hal-funzjoni tad-doża kumulattiva ta' anthracycline kien iżjed baxx b'mod sinifikanti meta jintuża doxorubicin liposomal milli b'doxorubicin (HR= 3.16, p < 0.001). B'doži kumulattivi oġġla minn 450 mg/m² ma seħħewx avvenimenti kardijaci b'doxorubicin liposomal.

Studju komparattiv ta' fazi III ta' doxorubicin liposomal versus topotecan f' pazjenti b'kanċer tal-epitilju tal-ovarji wara li falliet kimoterapija ppreferuta bbażata fuq il-platinum tlesta f' 474 pazjent. Kien hemm benefiċċju fis-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) għall-pazjenti trattati b'doxorubicin liposomal fuq dawg b'topotecan kif indikat minn proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) ta' 1.216 (CI ta' 95 %; 1.000; 1.478), $p = 0.050$. Ir-rati ta' sopravivenza wara sena, 2 u 3 snin kienu ta' 56.3 %, 34.7 % u 20.2 % rispettivament fuq doxorubicin liposomal, imqabbla ma' 54.0 %, 23.6 % u 13.2 % fuq topotecan.

Għas-sottogrupp ta' pazjenti li kellhom marda sensitiva għall-platinum, id-differenza kienet akbar: HR ta' 1.432 (CI ta' 95 %; 1.066; 1.923), $p = 0.017$. Ir-rati ta' sopravivenza wara sena, 2 u 3 snin kienu 74.1 %, 51.2 % u 28.4 % rispettivament fuq doxorubicin liposomal, imqabbla ma' 66.2 %, 31.0 % u 17.5 % fuq topotecan. It-trattamenti kienu simili fis-sottogrupp ta' pazjenti b'marda refrattorja għall-platinum: HR ta' 1.069 (CI ta' 95 %; 0.823; 1.387), $p = 0.618$. Ir-rati ta' sopravivenza wara sena, 2 u 3 snin kienu ta' 41.5 %, 21.1 % u 13.8 % rispettivament b'doxorubicin liposomal, imqabbla ma' 43.2 %, 17.2 % u 9.5 % fuq topotecan.

Studju multiċentriku, *open-label*, bi gruppi paralleli, każwali ta' fazi III li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja tat-terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal u bortezomib ma' monoterapija b'bortezomib f' pazjenti b'mijeloma multipla li rċewew mill-anqas terapija waħda minn qabel u li ma kellhomx progressjoni waqt li kienu qed jirċievu terapija bbażata fuq anthracycline, twestaq fuq 646 pazjenti. Kien hemm titjib sinifikanti fil-punt finali primarju ta' żmien sal-progressjoni (TTP, *time to progression*) għall-pazjenti ttrattati bit-terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal flimkien ma' bortezomib meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' bortezomib kif indikat b'riskju mnaqqas (RR, *risk reduction*) ta' 35 % (CI ta' 95 %; 21-47 %), $p < 0.0001$, ibbażat fuq 407 avvenimenti ta' TTP. It-TTP medjan kien ta' 6.9 xhur għall-pazjenti fuq monoterapija b'bortezomib meta mqabbel ma' 8.9 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal u bortezomib. Analizi interim definita mill-protokol (ibbażata fuq 294 avveniment ta' TTP) ikkawżat waqfien kmieni tal-istudju għall-effikaċja. Din l-analizi interim uriet tnaqqis fir-riskju tat-TTP ta' 45 % (CI ta' 95 %; 29-57 %), $p < 0.0001$. It-TTP medjan kien ta' 6.5 xhur għall-pazjenti fuq monoterapija b'bortezomib meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal u bortezomib. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analizi finali definita mill-protokol. L-analizi finali għal sopravivenza globali (OS, *overall survival*) li saret wara segwitu medjan ta' 8.6 snin ma' wriet ebda differenza sinifikanti fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-OS medjana kienet ta' 30.8 xhur (CI ta' 95 %; 25.2-36.5 xhur) għal pazjenti fuq monoterapija ta' bortezomib u 33.0 xhur (CI ta' 95 %; 28.9-37.1 xhur) għal pazjenti fuq terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal flimkien ma' bortezomib.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Celdoxome pegylated liposomal huwa formulazzjoni liposomal pegilata li ddum tiċċirkola ta' doxorubicin hydrochloride. Il-liposomi pegilati fihom segmenti mlaqqma fil-wiċċ tal-hydrophilic polymer methoxypolyethylene glycol (MPEG). Dawn il-gruppi ta' MPEG lineari johorġu mill-wiċċ tal-liposoma biex joholqu kisja protettiva li tnaqqas l-interazzjonijiet bejn il-membrana b'żewġ saffi ta' lipidi u l-komponenti tal-plażma. Dan jippermetti l-liposomi ta' Celdoxome pegylated liposomal biex jiċċirkolaw għal perijodi twal fid-dem. Il-liposomi pegilati huma żgħar biżżejjed (dijametru medju ta' madwar 100 nm) biex jgħaddu sħaħ (barra mill-vini) minn vini tad-dem difettużi li jkunu jissupplixxu lit-tumuri. Ix-xhieda ta' penetrazzjoni ta' liposomi pegilati mill-kanali tad-dem u d-dhul tagħhom u l-akkumulazzjoni fit-tumuri kienu osservati fi ġrieden b'tumuri C-26 karċinoma tal-kolon u fi ġrieden transġeniċi b'leżjonijiet bħall-KS. Il-liposomi pegilati għandhom ukoll matriċi ta' lipidi ta' permeabilità baxxa u sistema interna ta' baffle akweju li jaħdmu flimkien biex iżommu doxorubicin hydrochloride enkapsulat fil-hin ta' residenza tal-liposoma fiċ-ċirkolazzjoni.

Il-farmakokinetika tal-plażma ta' doxorubicin hydrochloride liposomal fil-bniedem tvarja b'mod sinifikanti minn dak irrappurtat fil-letteratura għall-preparazzjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard. B'dożi iżjed baxxi (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2) doxorubicin hydrochloride liposomal wera farmakokinetika lineari. Fil-medda ta' dożi ta' 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 doxorubicin hydrochloride

liposomali wera farmakokinetika mhux lineari. Doxorubicin hydrochloride standard wera distribuzzjoni estensiva fit-tessut (volum ta' distribuzzjoni: 700 sa 1 000 l/m²) u tneħħija ta' eliminazzjoni mgħaġġla mill-ġisem (24 sa 73 l/sieġha/m²). B'kuntrast ma' dan, il-profil farmakokinetiku ta' doxorubicin hydrochloride liposomali juri li hu jinżamm prinċipalment fil-volum ta' fluwidu vaskulari u li t-tneħħija ta' doxorubicin mid-demm tiddependi mit-trasportatur tal-liposomi. Doxorubicin isir disponibbli wara li l-liposomi johorġu mill-vini u jidhlu fil-kompartiment tat-tessut.

B'dozi ekwivalenti, il-koncentrazzjoni fil-plażma u valuri tal-AUC ta' doxorubicin hydrochloride liposomali li jirrapprezentaw prinċipalment doxorubicin hydrochloride pegylated liposomal (li fihom 90 % sa 95 % ta' doxorubicin imkejje) huma oġġla b'mod sinifikanti minn dawk li jintlaħqu bil-preparazzjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard.

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża flok formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Farmakokinetika tal-popolazzjoni

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali ġiet evalwata f' 120 pazjent minn 10 provi kliniċi differenti bl-użu tal-approċċ farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali fuq medda ta' dożaġġ ta' 10 mg/m² – 60 mg/m² ġiet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell mhux lineari b'żewġ kumpartimenti b'input ta' ordni zero u eliminazzjoni Michaelis-Menten. It-tneħħija medja intrinsika ta' doxorubicin liposomali kienet ta' 0.030 l/sieġha/m² (medda 0.008 sa 0.152 l/sieġha/m²) u l-volum ta' distribuzzjoni ċentrali medju kien ta' 1.93 l/m² (medda 0.96-3.85 l/m²) li tqarrab il-volum tal-plażma. Il-half-life apparenti kienet minn 24–231 sieġha, b'medja ta' 73.9 sieġha.

Pazjenti b'kanċer tas-sider

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali determinata fi 18-il pazjent b'karċinoma tas-sider kienet simili għall-farmakokinetika determinata f' popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tneħħija intrinsika medja kienet ta' 0.016 l/sieġha/m² (medda 0.008-0.027 l/sieġha/m²), il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali medju kien ta' 1.46 l/m² (medda 1.10-1.64 l/m²). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 71.5 sigħat (medda 45.2-98.5 sigħat).

Pazjenti b'kanċer tal-ovarji

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali determinata fi 11-il pazjent b'karċinoma tal-ovarji kienet simili għall-farmakokinetika determinata fil-popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tneħħija intrinsika medja kienet ta' 0.021 l/sieġha/m² (medda 0.009-0.041 l/sieġha/m²), il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali medju kien ta' 1.95 l/m² (medda 1.67-2.40 l/m²). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 75 sieġha (medda 36.1-125 sieġha).

Pazjenti b'KS relatat ma' AIDS

Il-farmakokinetika tal-plażma ta' doxorubicin liposomali ġiet evalwata fi 23 pazjent b'KS li ngħataw doži ta' darba ta' 20 mg/m² mogħtija permezz ta' infużjoni ta' 30 minuta. Il-parametri farmakokinetiċi ta' doxorubicin liposomali (primarjament jirrapprezentaw doxorubicin hydrochloride pegylated liposomal u livelli baxxi ta' doxorubicin hydrochloride mhux enkapsulati) osservati wara doži ta' 20 mg/m² huma pprezentati fit-Tabella 6.

Tabella 6. Parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'AIDS-KS ittrattati b'doxorubicin liposomali

Parametru	Medja ± żbal standard
Koncentrazzjoni massima fil-plażma* (µg/ml)	20 mg/m ² (n=23) 8.34 ± 0.49

Tneħħija mill-plażma (l/siegha/m ²)	0.041 ± 0.004
Volum ta' distribuzzjoni (l/m ²)	2.72 ± 0.120
AUC (µg/ml•siegha)	590.00 ± 58.7
λ ₁ half-life (sigħat)	5.2 ± 1.4
λ ₂ half-life(sigħat)	55.0 ± 4.8

* Imkejla fi tmiem infużjoni ta' 30 minuta

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji ta' dozi ripetuti li saru fl-animali, il-profil ta' tossiċità ta' doxorubicin liposomal jidher li huwa simili ħafna għal dak irrappurtat fil-bniedem f' pazjenti li rċewew infużjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard fit-tul. Fil-każ ta' doxorubicin liposomal, l-enkapsular ta' doxorubicin hydrochloride f' liposomi pegilati jwassal biex dawn l-effetti jkollhom qawwiet differenti kif ġej:

Kardjotossiċità

Studji fil-fniek urew li l-kardjotossiċità ta' doxorubicin liposomal hi mnaqqsa meta mqabbla ma' taħlitiet konvenzjonali ta' doxorubicin hydrochloride.

Tossiċità fil-ġilda

Fi studji li saru wara li nġhataw dozi ripetuti ta' doxorubicin liposomal lil firien u lill-klieb, kienu osservati infjammazzjonijiet serji fil-ġilda u formazzjoni ta' ulċeri b' dozi klinikament rilevanti. Fl-istudju fil-klieb, l-okkorrenza u s-severità ta' dawn il-leżjonijiet naqset bi tnaqqis fid-doża jew titwil tal-intervalli bejn id-dozi. Leżjonijiet fil-ġilda simili, li huma deskritti bħala eritrodisasteżija palmari-plantari kienu osservati wkoll f' pazjenti wara infużjonijiet fil-vini għal tul ta' żmien (ara sezzjoni 4.8).

Rispons anafilattojde

Waqf studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti fil-klieb, rispons akut ikkaratterizzat minn pressjoni baxxa, membrani mukużi pallidi, salivazzjoni, rimettar u perijodi ta' iperattività segwiti minn attività mnaqqsa u letarġija ġew innutati wara l-ġhota ta' liposomi pegilati (placebo). Rispons simili iżda anqas sever ġie nnutat ukoll fi klieb ittrattati b' doxorubicin liposomal u doxorubicin standard.

Ir-rispons ta' pressjoni baxxa kien anqas fid-daqs meta nġhata trattament qabel b' antistamini. Madankollu r-rispons ma kienx ta' theddida għall-ħajja u l-klieb irkupraw malajr wara li twaqqaf it-trattament.

Tossiċità lokali

Studji ta' tolleranza tat-tessuti ta' taħt il-ġilda jindikaw li doxorubicin liposomal, bil-maqlub ta' doxorubicin hydrochloride standard, jikkawża irritazzjoni lokali jew ħsara fit-tessut aktar ħfief wara l-possibbiltà li jkun ħareġ mill-vini.

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

Għalkemm ma sarux studji b' doxorubicin liposomal, doxorubicin hydrochloride, is-sustanza farmakoloġikament attiva f' Celdoxome pegylated liposomal, hi mutaġenika u karċinoġenika. Liposomi pegilati placebo la huma mutaġeniċi u lanqas ġenotossiċi.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Doxorubicin liposomal wassal għal atrofiya ħafifa sa moderata tal-ovarji u tat-testikoli fil-ġrieden wara doża waħda ta' 36 mg/kg. Tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tnaqqis fil-produzzjoni tal-isperma seħħew fil-firien wara dozi ripetuti ta' ≥ 0.25 mg/kg/jum u degenerazzjoni mifruxa tat-tubi li jgħorru l-

isperma u tnaqqis sostanzjali fil-produzzjoni ta' sperma ġew innutati fil-klieb wara doži ripetuti ta' 1 mg/kg/jum (ara sezzjoni 4.6).

Nefrotossicità

Studju wera li doxorubicin liposomal mogħti bħala doża ta' darba ġol vini ta' 'l fuq mid-doppju tad-doża klinika jwassal għal tossicità renali fix-xadini. Tossicità renali ġiet osservata anki b'doži aktar baxxi mogħtija darba ta' doxorubicin hydrochloride fil-frien u fniek. Peress li evalwazzjoni tad-*database* tas-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq għal doxorubicin liposomal fil-pazjenti ma wrietx nefrotossicità sinifikanti attribwita għal doxorubicin liposomal, dawn ir-riżultati fix-xadini jista' jkun li ma jkollhomx rilevanza għall-istima tar-riskju fil-pazjenti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 phosphoethanolamine sodium salt (MPEG-DSPE)

Phosphatidylcholine, hydrogenated (soya bean) (HSPC)

Cholest-5-en-3β-ol

Ammonium sulphate

Sucrose

Histidine

Ilma għall-injezzjonijiet

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

18-il xahar

Wara li jiġi dilwit

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-kondizzjonijiet u ż-żmien tal-ħażna qabel l-użu, huma r-responsabbiltà ta' min jużah u m'għandhomx ikunu iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip I b'tapp tal-lastku bromobutyl u għatu tal-aluminju u tal-PP li jitneħħa b'daqqa ta' saba' li fih volum ta' 10 ml (20 mg) jew 25 ml (50 mg).

Daqs tal-pakkett

Kunjett wieħed
10 kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tużax materjal li juri evidenza ta' preċipitazzjoni jew xi frak iehor.

Wieħed irid joqgħod attent hu u jimmaniġġja d-dispersjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieġ. Jekk Celdoxome pegylated liposomal imiss mal-ġilda jew mal-mukuża, iż-żona trid tinħasel sew u minnufih b'ilma u sapun. Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi mmaniġġjat u jintrema b'mod konsistenti ma dak ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer oħrajn b'mod konformi mar-rekwiżiti lokali.

Id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal li għandha tingħata għandha tiġi determinata (ibbażata fuq id-doża rakkomandata u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent). Il-volum xieraq ta' Celdoxome pegylated liposomal għandu jinġibed f'siringa sterili. Għandha tiġi osservata teknika asettika bl-iżjed mod strett peress li f'Celdoxome pegylated liposomal m'hemmx sustanzi preservattivi jew batterjostatiċi. Id-doża xierqa ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose qabel ma tingħata. Għal dozi ta' < 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'250 ml, u għal dozi ta' ≥ 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'500 ml. Dan jista' jiġi infuż fuq medda ta' 60 jew 90 minuta kif dettaljat fis-sezzjoni 4.2.

L-użu ta' dilwent iehor minflok soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose, jew il-preżenza ta' xi sustanza batterjostatika bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-preċipitazzjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal.

Huwa rakkomandat li l-pajp tal-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal jitqabba mill-port tal-ġenb tal-infużjoni fil-vini ta' 5 % (50 mg/ml) glucose. L-infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. Tużax ma' filtri fil-pajp.

Kunjetti mhux użati għal kollox għandhom jintremew.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni doxorubicin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni fih 2 mg ta' doxorubicin hydrochloride pegylated liposomal.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl -sn-glycero-3 phosphoethanolamine sodium salt, Phosphatidylcholine, hydrogenated (soya bean), cholest-5-en-3 β -ol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni

20 mg/10 ml
kunjett 1
10 kunjetti

50 mg/25 ml
kunjett 1
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljetta ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tużahx flok formulazzjonijiet oħrajn ta' doxorubicin hydrochloride.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Ċitotossiku

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KUNJETT TAL-HĠIEĠ (25 ml)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat sterili

doxorubicin hydrochloride

IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg/25 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT TAL-HĠIEĠ (10 ml)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Celodoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat sterili

doxorubicin hydrochloride

IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg/10 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni doxorubicin hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Celdoxome pegylated liposomal u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Celdoxome pegylated liposomal
3. Kif għandek tuża Celdoxome pegylated liposomal
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Celdoxome pegylated liposomal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Celdoxome pegylated liposomal u għalxiex jintuża

Celdoxome pegylated liposomal huwa sustanza kontra t-tumur.

Celdoxome pegylated liposomal jintuża għat-trattament ta' kanċer tas-sider f'pazjenti b'riskju ta' problemi tal-qalb. Celdoxome pegylated liposomal jintuża wkoll għat-trattament ta' kanċer tal-ovarji. Jintuża biex joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer, biex iċekken it-tumur fid-daqs, biex jittardja t-tkabbir tat-tumur u biex itawwallek iż-żmien kemm iddum ħaj.

Celdoxome pegylated liposomal jintuża wkoll flimkien ma' mediċina oħra, bortezomib, għat-trattament ta' mijeloma multipla, kanċer tad-demem f'pazjenti li rċevew mill-anqas terapija waħda minn qabel.

Celdoxome pegylated liposomal jintuża wkoll biex itejjeb is-sarkoma ta' Kaposi tiegħek inkluż biex il-kanċer jiċċattja, jehfief jew saħansitra jinxtorob. Sintomi oħra tas-sarkoma ta' Kaposi bħal nefha madwar it-tumur, jistgħu jitjiebu jew jgħibu.

Celdoxome pegylated liposomal fih mediċina li kapaċi tinteraġixxi maċ-ċelluli b'mod li toqtol iċ-ċelluli tal-kanċer selettivament. Doxorubicin hydrochloride f'Celdoxome pegylated liposomal hu maqbud fi sferi zgħar ħafna msejha liposomi pegilati li jgħinu biex iwasslu l-prodott mediċinali mid-demem għat-tessut tal-kanċer u mhux f'tessut normali f'saħħtu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tuża Celdoxome pegylated liposomal

Tużax Celdoxome pegylated liposomal

- jekk inti allergiku għal doxorubicin hydrochloride, għall-karawett jew għas-sojja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tirċievi Celdoxome pegylated liposomal:

- jekk qed tirċievi xi trattament għall-mard tal-qalb jew mard tal-fwied
- jekk għandek id-dijabete, peress li Celdoxome pegylated liposomal fih zokkor li jista' jeħtieġ

- tibdil fit-trattament tad-dijabete tiegħek
- jekk għandek sarkoma ta' Kaposi u nehħewlek il-milsa
- jekk tinduna b'xi selhiet, tibdil fil-kulur jew kwalunkwe skonfort ieħor f'halqek.

Il-każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun ġew osservati f'pazjenti li jirċievu doxorubicin liposomal pegilat, inklużi każijiet fatali. Is-sintomi ta' mard interstizjali tal-pulmun huma sogħla u qtugħ ta' nifs, xi kultant bid-deni, li ma jkunux ikkawżati minn attività fiżika. Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' mard interstizjali tal-pulmun.

Tfal u adolexxenti

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti, peress li mhux magħruf kif il-medicina ser taffettwahom.

Mediċini oħra u Celdoxome pegylated liposomal

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

- jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra
- dwar xi trattamenti oħrajn kontra l-kanċer li qed tieħu jew li kont qed tieħu, peress li għandha tingħata attenzjoni partikolari għal dawk it-trattamenti li jnaqqsu n-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm, għax din tista' twassal għal aktar tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm. Jekk m'intix ċert(a) dwar liema trattamenti ngħatajt jew mard li kellek, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Minħabba li s-sustanza attiva doxorubicin hydrochloride f'Celdoxome pegylated liposomal tista' tikkawża difetti tat-twelid, huwa importanti li tgħid lit-tabib jekk taħseb li inti tqila. Evita li toħroġ tqila waqt li inti jew is-sieħeb tiegħek tkunu qed tieħdu Celdoxome pegylated liposomal u fis-sitt xhur wara li jitwaqqaf it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal.

Peress li doxorubicin hydrochloride jista' jkun ta' ħsara għal trabi li jkunu qed jiġu mreddgħa, in-nisa għandhom iwaqqfu t-treddigh qabel ma jibdew it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal. L-esperti tas-saħħa jirrakkomandaw li nisa bl-HIV ma jreddghux lit-trabi tagħhom taħt l-ebda ċirkostanza biex jevitaw li jgħaddu l-HIV.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk thoss għeja jew ngħas waqt it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal.

Celdoxome pegylated liposomal fih iż-żejt tas-sojja u sodium

Celdoxome pegylated liposomal fih iż-żejt tas-sojja. Jekk inti allergiku/a għall-karawett jew għas-sojja, tużax din il-medicina. Ara "Tużax Celdoxome pegylated liposomal".

Celdoxome pegylated liposomal fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri 'essenzjalment ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal għandu formulazzjoni unika. M'għandux jintuża flok formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Kemm ser jingħata Celdoxome pegylated liposomal

Jekk qed tieħu trattament għal kanċer tas-sider jew tal-ovarji, Celdoxome pegylated liposomal ser jingħata b'doża ta' 50 mg għal kull metru qwadru tal-erja tas-superfiċje ta' ġismek (skont it-tul u l-piż tiegħek). Id-doża tiġi ripetuta kull 4 ġimgħat sakemm il-marda ma tibqax tinfirex u sakemm inti tkun tista' tittollera t-trattament.

Jekk qed tiehu t-trattament għal mijeloma multipla, u diġa rċevajt mill-anqas terapija waħda minn qabel, Celdoxome pegylated liposomal ser jinghatalek b' doża ta' 30 mg għal kull metru kwadru tal-erja tas-superfċje ta' ġismek (ibbażat fuq it-tul u l-piż tiegħek) bħala infużjoni fil-vini ta' siegħa f'jum 4 tal-kors ta' 3 ġimgħat ta' bortezomib, immedjatament wara l-infużjoni ta' bortezomib. Id-doża tiġi ripetuta sakemm ikollok rispons sodisfaċenti u tittollera t-trattament.

Jekk qed tiehu t-trattament għal sarkoma ta' Kaposi, Celdoxome pegylated liposomal ser jinghata b' doża ta' 20 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfċje ta' ġismek (ibbażat fuq it-tul u l-piż tiegħek). Id-doża tiġi ripetuta kull 2 jew 3 ġimgħat għal 2-3 xhur, imbagħad ta' spiss kemm ikun hemm bżonn biex jinżamm it-tiġib fil-kundizzjoni tiegħek.

Kif jinghata Celdoxome pegylated liposomal

Celdoxome pegylated liposomal ser jinghata lilek mit-tabib tiegħek permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina. Skont id-doża u l-indikazzjoni, dan jista' jiehu minn 30 minuta sa aktar minn siegħa (i.e. 90 minuta)

Jekk tiehu Celdoxome pegylated liposomal aktar milli suppost

Doża eċċessiva akuta tħarrax effetti sekondarji bħal selhiet fil-ħalq jew tnaqqas fin-numru ta' ċelluli bojod u plejtlits fid-demm. It-trattament ser jinkludi l-ġhoti ta' antibijotiċi, trasfużjoni ta' ċelluli plejtlits, użu ta' fatturi li jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli bojod u trattament sintomatiku tas-selhiet fil-ħalq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqt l-infużjoni

Waqt l-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal, jistgħu jseħħu r-reazzjonijiet li ġejjin:

- reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuħa; diffiklutà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs; raxx bil-ħakk (ħorriqija)
- infjammazzjoni u djuq fil-passaġġi tan-nifs tal-pulmun, li jikkawzaw sogħla, tħarħir u qtugħ ta' nifs (ažżma)
- fwawar, għaraq, tkexkix ta' bard jew deni
- uġiġħ jew skumdità fis-sider
- uġiġħ fid-dahar
- pressjoni għolja jew baxxa
- qalb tħabbat tghaġġel
- aċċessjonijiet

Tista' sseħħ nixxja ta' fluwidu tal-injezzjoni minn ġol-vini għal ġot-tessuti taħt il-ġilda. Jekk id-dripp iniggeż jew iwegġa' waqt li inti tkun qed tircievi doża ta' Celdoxome pegylated liposomal, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji serji

It-tabib tiegħek għandu jiġi kkuntattjat immedjatament jekk jiġi nnutat xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- inti tiżviluppa deni, tħossok għajjen/a, jew jekk ikollok sinjali ta' tbenġil jew ħrug ta' demm (komuni ħafna)

- ħmura, nefha, tqaxxir, jew sensitività, l-aktar fl-idejn jew is-saqajn (sindrome 'tal-id u s-sieq'). Dawn l-effetti kienu osservati b'mod komuni ħafna u xi drabi jkun severi. F'każijiet severi, dawn l-effetti jistgħu jinterferixxu ma' ċerti attivitajiet ta' kuljum, u jistgħu jdumu 4 ġimgħat jew aktar qabel ma jfieu kompletament. It-tabib jista' jkun irid idum ma jibda u/jew inaqqas id-doża tat-treatment li jmiss (ara Strategġiji biex jiġi evitat u ttrattat is-sindrome tal-id u s-sieq, hawn taħt)
- selhiet fil-ħalq, dijarea severa jew rimettar jew nawsja (komuni ħafna)
- infezzjonijiet (komuni), inkluż infezzjonijiet fil-pulmun (pulmonite) jew infezzjonijiet li jistgħu jaffettwaw il-vista tiegħek
- taqta' nifsek (komuni)
- uġiġħ sever fl-istonku (komuni)
- dgħufija severa (komuni)
- reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuħa; diffikultà biex tibra' jew biex tiehu n-nifs; raxx bil-ħakk (horriqija) (mhux komuni)
- waqfien tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat); insuffiċjenza tal-qalb, fejn il-qalb ma tippumpjax biżżejjed demm għall-kumpliment tal-ġisem, li tikkawżalek qtugħ ta' nifs u tista' twassal għal nefha fir-riġlejn (mhux komuni)
- tagħqid tad-demmi li jimxi għal pulmun, jikkawża uġiġħ fis-sider u jgħegħlek taqta' nifsek (mhux komuni)
- nefha, šhana, jew sensitività fit-tessuti rotob ta' saqajk, xi drabi b'uġiġħ li jmur għall-aġħar meta toqgħod bilwieqfa jew timxi (rari)
- raxx sever jew ta' theddida għall-ħajja b'infafet u ġilda titqaxxar, b'mod partikolari madwar il-ħalq, l-immieħer, l-għajnejn, u l-ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson) jew fuq il-biċċa l-kbira tal-ġisem (nekrolisi tossika tal-epidermide) (rari)

Effetti sekondarji oħra

Bejn l-infużjonijiet, jista' jiġri dan li ġej:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi li jista' jżid ċ-ċans ta' infezzjonijiet. F'każijiet rari, għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi jista' jwassal għal infezzjoni severa. Anemija (tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demmi) tista' tikkawża għajja, u tnaqqis fil-plejtlits fid-demmi jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demmi. Huwa minħabba dawn il-bidliet possibbli fiċ-ċelluli tad-demmi tiegħek li inti se jkollok testijiet regolari tad-demmi.
- tnaqqis fl-aptit;
- stitikezza;
- raxx fil-ġilda, inkluż ħmura fil-ġilda, raxx allergiku fil-ġilda, raxx aħmar jew imqabbeż fil-ġilda
- jaqa' x-xaġħar
- uġiġħ inkluż fil-muskoli u fil-muskolu tas-sider, fil-ġogi, fid-driegħ jew fir-riġel
- tħossok għajjen/a ħafna

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjonijiet, inkluż infezzjoni severa mal-ġisem kollu (sepsis), infezzjonijiet fil-pulmun, infezzjonijiet bil-virus tal-herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin), tip ta' infezzjoni bil-batterji (infezzjoni b'mycobacterium avium complex), infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet fungali (inkluż traxx u ħrar) infezzjoni tal-basal tax-xaġħar, gerżuma infettata jew irritata, immieħer, sinus jew gerżuma infettata (riħ)
- numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmi (newtrofili), bid-deni
- telf sever ta' piż u muskolu, ma jkunx hemm biżżejjed ilma fil-ġisem (deidratazzjoni), livelli baxxi ta' potassium, sodium jew calcium fid-demmi
- tħossok konfuż, tħossok anzjuż, depressjoni, diffikultà biex torqod
- ħsara fin-nervituri li tista' tikkawża tingiż, titrix, uġiġħ jew telf tas-sensazzjoni tal-uġiġħ, uġiġħ fin-nervituri, sensazzjoni mhux normali fil-ġilda (bħal tingiż jew sensazzjoni ta' insetti jiġru fuq il-ġilda), tnaqqis fis-sensazzjoni jew sensitività, speċjalment fil-ġilda
- bidla fis-sens tat-togħma, uġiġħ ta' ras, tħossok bi nġas ħafna b'enerġija baxxa, tħossok stordut/a;
- għajnejn infjammati (konguntivite)

- qalb tħabbat tgħaġġel
- pressjoni għolja jew baxxa, fwawar
- qtugh ta' nifs li jista' jibda minhabba attività fiżika, fsada mill-immieher, sogħla
- inforra tal-istonku infjammata jew passaġġ tal-ikel infjammat, ulċeri (selħiet) fil-ħalq, indigestjoni, diffikultà biex tibra', uġiġħ fil-ħalq, ħalq xott
- problemi fil-ġilda, inkluż ġilda bil-qxur jew xotta, ħmura fil-ġilda, nuffata jew ulċera (selħa) fil-ġilda, ħakk, irqajja' skuri fil-ġilda
- ħruġ eċċessiv ta' għaraq
- spażmi jew uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ inkluż fil-muskoli, fl-għadam jew fid-dahar
- uġiġħ meta tagħmel l-awrina
- reazzjoni allergika għall-infużjoni tal-medicina, mard jixbah l-influenza, tkexkix ta' bard, inforra infjammata tal-kavitajiet u l-passaġġi tal-ġisem, bħal ma huma l-immieher, il-ħalq jew il-passaġġ tan-nifs, thossok dgħajjed, thossok ma tiflahx b'mod ġenerali, nefħa kkawżata minn akumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem, nefħa fl-idejn, fl-għekiesi jew fis-saqajn
- telf ta' piż

Meta Celdoxome pegylated liposomal jintuża waħdu, xi wħud minn dawn l-effetti x'aktarx isehħu anqas, u xi wħud ma sehħew xejn.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet bil-virus ta' herpes simplex (ponta tad-deni jew erpete tal-ġenitali), infezzjoni bil-fungu
- numbru baxx tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demmm, zieda fin-numru ta' 'plejtlits' (ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqad)
- reazzjoni allergika
- livell għoli ta' potassium fid-demmm, livell baxx ta' magnesium fid-demmm
- ħsara fin-nervituri li taffettwa aktar minn parti waħda tal-ġisem
- aċċessjonijiet, ħass ħazin
- sensazzjoni mhux pjaċevoli jew ta' uġiġħ, speċjalment meta tintmess, thossok bi nghan
- vista mċajpra, għajnejn idemmgħu
- it-taħbit tal-qalb jinħass mgħaġġel jew mhux dejjem l-istess (palpitazzjonijiet), mard tal-muskoli tal-qalb, ħsara fil-qalb
- ħsara fit-tessuti (nekrozi) fejn tingħata l-injezzjoni, vini infjammati li jikkawżaw nefħa u uġiġħ, thossok stordut meta tqum bilqegħda jew bilwieqfa
- skumdità fis-sider
- titfa' l-gass, ħniek infjammati (ġingivite)
- problemi jew raxxijiet fil-ġilda, inkluż ġilda li taqa' qxur, qxur jew titqaxxar, raxx allergiku fil-ġilda, ulċera (selħa) jew ħorriqija fil-ġilda, ġilda titlef il-kulur, bidla fil-kulur naturali (pigment) tal-ġilda, tikek zġħar ħomor jew vjola ikkawżati minn ħruġ ta' demmm taħt il-ġilda, problemi fid-dwiefer, akne
- dgħufija fil-muskoli
- uġiġħ fis-sider
- irritazzjoni jew uġiġħ fejn tingħata l-injezzjoni
- wiċċ minfuħ, temperatura tal-ġisem għolja
- sintomi (bħal infjammazzjoni, ħmura jew uġiġħ) jirritornaw f'parti tal-ġisem li qabel tkun irċiviet terapija permezz ta' radjazzjoni jew li qabel kienet ġarrbet ħsara minn injezzjoni tal-kimoterapija ġo vina.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- infezzjoni li ssehħ f'persuni b'sistema immuni dgħajfa
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm magħmula fil-mudullun
- retina infjammata, li tista' tikkawża bidliet fil-vista jew telf tad-dawl
- ritmu mhux normali ta' taħbit tal-qalb, traċċa mhux normali tal-qalb fuq ECG (elettrokardjogramma) u tista' tkun b'qalb tħabbat bil-mod, problema bil-qalb li taffettwa t-taħbit tal-qalb u r-ritmu, ġilda u mukuża b'lewn blu ikkawżati minn ossiġnu baxx fid-demmm
- twessigħ tal-kanali tad-demmm

- sensazzjoni ta' tagħfis fil-gerżuma
- ilsien juġġha u minfuħ, ulċera (selha) fuq ix-xoffa
- raxx fil-ġilda bi nfafet mimlijin bil-fluwidu
- infezzjoni fil-vaġina, ħmura fl-iskrotum
- problemi bl-inforra tal-kavitajiet u tal-passaġġi fil-ġisem, bħall-immieher, il-ħalq jew l-apparat tan-nifs
- riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demem tal-fwied, zieda fil-livell tal-'kreatinina' fid-demem

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- kanċer tad-demem li jiżviluppa malajr u jaffettwa ċ-ċelluli tad-demem (lewkimja majelojde akuta), marda tal-mudullun li taffettwa ċ-ċelluli tad-demem (sindrome majelodisplastiku), kanċer tal-ħalq jew tax-xoffa
- soġġha u qtuġħ ta' nifs, possibbilment akkumpanjati minn deni, li ma jkunux ikkawżati minn attività fiżika (mard interstizjali tal-pulmun)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

Strateġġi biex tevita u tittratta s-sindrome tal-id u s-sieq jinkludu:

- ixxarrab idejk u/jew saqajk ġo friskatur b' ilma kiesaħ kull meta tista' (eż., waqt li tara t-televiżjoni, taqra, jew tisma' r-radju)
- iżżomm idejk u saqajk mikxufin (mingħajr ingwanti, peduni eċċ.)
- toqgħod f'postijiet friski
- meta tagħmel is-shana tiegħu banjijiet kiesha
- tevita l-eżerċizzji vigorużi li jistgħu jagħmlu ħsara fis-saqajn (eż., ġiri)
- tevita li tesponi l-ġilda għal ilma sħun ħafna (eż., jakuzzi, sawna)
- tevita żraben issikkati jew bit-takkuna għolja.

Pyridoxine (vitamina B6):

- il-vitamina B6 tinxtara mingħajr riċetta
- hu 50-150 mg kuljum malli tibda tara l-ewwel sinjali ta' ħmura jew tingiż.

5. Kif taħzen Celdoxome pegylated liposomal

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna.

Kunnett mhux miftuħ

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Wara li jiġi dilwit

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-kundizzjonijiet u z-żmien tal-ħażna qabel l-użu, huma r-responsabbiltà ta' min jużah u m'għandhomx ikunu iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Kunjetti parzjalment użati għandhom jintremew.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li qed turi sinjali ta' preċipitazzjoni jew xi frak ieħor.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Celdoxome pegylated liposomal

- Is-sustanza attiva hi doxorubicin hydrochloride. Kull ml ta' Celdoxome pegylated liposomal fih 2 mg ta' doxorubicin hydrochloride f' formulazzjoni liposomal pegilata.
- Is-sustanzi l-oħra huma N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 phosphoethanolamine sodium salt (MPEG-DSPE), phosphatidylcholine, hydrogenated (soya bean) (HSPC), cholest-5-en-3β-ol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH). Ara sezzjoni 2 "Celdoxome pegylated liposomal fih iż-żejt tas-sojja u sodium".

Kif jidher Celdoxome pegylated liposomal u l-kontenut tal-pakkett

Il-konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni huwa sterili, jgħaddi d-dawl minnu u aħmar b'pH ta' 6.5. Celdoxome pegylated liposomal huwa disponibbli f'kunjetti tal-ħġieġ b'10 ml (20 mg) jew 25 ml (50 mg).

Kull pakkett fih kunjett wieħed jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss (ara sezzjoni 3):
Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-immaniġġjar ta' Celdoxome pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieġ. Jekk Celdoxome pegylated liposomal imiss mal-ġilda jew mal-mukuża, aħsel minnufih u sew b'ilma u sapun. Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi mmaniġġjat u jintrema b'mod konsistenti ma dak ta' prodotti medicinali kontra l-kancer oħrajn.

Stabilixxi d-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal li għandha tingħata (ibbażata fuq id-doża rakkomandata u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent). Iġbed il-volum xieraq ta' Celdoxome pegylated liposomal f' siringa sterili. Għandha tiġi osservata teknika asettika bl-iżjed mod strett peress li f' Celdoxome pegylated liposomal m'hemmx sustanzi preservattivi jew batterjostatiċi. Id-doża xierqa ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tiġi dilwita f' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose qabel ma tingħata. Għal doži ta' < 90 mg, iddilwixxi Celdoxome pegylated liposomal f' 250 ml, u għal doži ta' ≥ 90 mg, iddilwixxi Celdoxome pegylated liposomal f' 500 ml.

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, id-doża tal-bidu għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tiġi osservata l-ebda reazzjoni, l-infużjonijiet ta' wara ta' Celdoxome pegylated liposomal ikunu jistgħu jingħataw fuq medda ta' 60 minuta.

Fil-programm ta' provi dwar kanċer tas-sider, modifikazzjoni tal-infużjoni kien permess għal dawk il-pazjenti li kellhom reazzjoni għall-infużjoni kif ġej: 5 % tad-doża totali ġiet infuża bil-mod fl-ewwel 15-il minuta. Jekk ittollerata mingħajr reazzjoni, r-rata tal-infużjoni kienet irduppjata għall-15-il minuta li jmiss. Jekk ittollerata, l-infużjoni tlestiet fis-sieġha ta' wara b'hin tal-infużjoni totali ta' 90 minuta.

Jekk il-pazjent/a ikollu/ha sintomi bikrija jew sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni, waqqaf l-infużjoni immedjatament, agħti il-premedikazzjonijiet xierqa (antistamini u/jew kortikosteroid li jaġixxi fuq perjodu ta' żmien qasir) u erġa' ibda b'rata iżjed baxxa.

L-użu ta' kwalunkwe dilwent ieħor minflok soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose, jew il-preżenza ta' xi sustanza batterjostatika bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-precipitazzjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal.

Huwa rakkomandat li l-pajp tal-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal jitqabbd mill-port tal-ġenb tal-infużjoni fil-vini ta' 5 % (50 mg/ml) glucose. L-infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. Tużax ma' filtri fil-pajp.