

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOKSOMED 20 mg/10 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

Steril

Sitotoksik

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her flakon pegile lipozomlar içinde kapsüllenmiş 20 mg doksorubisin hidroklorür içerir.

**Yardımcı madde(ler):**

N-(karbamoil-metoksipolietilen glikol 2000)-1,2-distearoil-sn-gliserol-3-fosfoetanolamin sodyum tuzu (MPEG-DSPE) 31,9 mg

Tam doyurulmuş soya fosfatidilkolin (HSPC) 95,8 mg

Sukroz 940 mg

Sodyum hidroksit eser miktarda (pH'ı 6,5 yapmaya yetecek kadar)

DOKSOMED, yüzeye bağlı metoksipolietilen glikol (MPEG) ile lipozomlar içinde kapsüllenmiş doksorubisin hidroklorürdür. Bu süreç pegilasyon olarak bilinir ve lipozomları mononükleer fagosit sistemi tarafından saptanmaktan koruyarak kanda dolaşım zamanını artırır.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi (steril konsantre)

Dispersiyon steril, yarı saydam ve kırmızıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

DOKSOMED;

- Artmış kardiyak riske sahip metastatik meme kanseri hastaları için monoterapi olarak,

- Birinci basamak platin bazlı bir kemoterapi rejiminin başarısız olduğu kadınlarda ileri over kanserinin tedavisi için,



- Daha önce en az bir sıra tedavi almış ve kök hücre nakli yapılmış veya nakil için uygun olmayan hastalarda, progresif multipl miyelomun tedavisinde bortezomib ile kombinasyon halinde,

- Düşük CD4 sayımlarına ( $<200$  CD4 lenfosit/mm<sup>3</sup>) ve yaygın mukakütanöz veya viseral hastalığa sahip hastalarda AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun (KS) tedavisi için endikedir.

DOKSOMED, birinci basamak sistemik kemoterapi olarak veya hastalığı bir vinka alkaloidi, bleomisin ve standart doksorubisin (veya diğer antrasiklin) ajanlarından en az ikisinden oluşan önceki kombinasyon sistemik kemoterapi ile progresyon göstermiş AIDS-KS hastalarında veya bu tedaviye toleranssız hastalarda ikinci basamak kemoterapi olarak kullanılabilir.

#### **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

DOKSOMED sadece sitotoksik ajanların kullanılmasında uzmanlaşmış onkologlar tarafından kullanılmalıdır.

**DOKSOMED'in kendine özgü farmakokinetik özellikleri vardır, bu yüzden diğer doksorubisin preparatları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.**

##### **Meme kanseri/Over kanseri:**

DOKSOMED hastalık ilerlemediği ve hastanın tedaviyi tolere etmeyi devam ettirdiği sürece her 4 haftada bir 50 mg/m<sup>2</sup> dozunda intravenöz yoldan uygulanır.

##### **Multipl miyelom:**

DOKSOMED, 3 haftalık bortezomib rejiminin 4. gününde, bortezomib infüzyonundan hemen sonra uygulanan 1 saatlik bir infüzyon olarak 30 mg/ m<sup>2</sup>'de uygulanır. Bortezomib rejimi her 3 haftada bir 1, 4, 8 ve 11. günlerde 1.3 mg/m<sup>2</sup>'den oluşur. Doz, anlamlı yanıt alındığı ve hasta tedaviyi tolere ettiği sürece tekrar edilir. Her iki tıbbi ürünün 4. Gün doz uygulaması, tıbbi açıdan gerekli olduğu şekilde 48 saate kadar ertelenebilir. Bortezomib dozları arasında en az 72 saat olmalıdır.

##### **AIDS-KS hastaları:**

DOKSOMED her 2-3 haftada bir 20 mg/m<sup>2</sup> dozda intravenöz olarak verilmelidir. İlaç birikimi ve yüksek toksisiteyi önleyebilmek için, 10 günden kısa aralıklardan sakınılmalıdır. Terapötik bir cevaba ulaşılabilmesi için, hastalar 2-3 ay boyunca tedavi edilmelidir. Terapötik cevabı sürdürmek için, tedavi ihtiyaç duyulduğu sürece devam ettirilmelidir.

##### **Tüm hastalar:**

Hastalarda erken infüzyon reaksiyonu semptomu ve belirtileri gözlenirse (Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız) infüzyon hemen durdurularak uygun tedavi ajanları (antihistaminik ve/veya kısa etkili kortikosteroidler) verilmeli ve infüzyona daha yavaş olarak yeniden başlanmalıdır.



### **DOKSOMED doz modifikasyonu kuralları**

PPE (palmar-plantar eritrodisestezi), stomatit veya hematolojik toksisite gibi advers olayları tedavi etmek için doz azaltılabilir veya geciktirilebilir. Dozun azaltılma kuralları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Bu tablolardaki toksisite değerlendirilmeleri Ulusal Kanseri Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri (NCI-CTC) temel alınarak yapılmıştır.

PPE ve stomatit için hazırlanan tablolarda (Tablo 1 ve Tablo 2), meme veya over kanseri tedavisi için yürütülen klinik araştırmalardaki doz modifikasyonları verilmektedir (önerilen 4 haftalık tedavi siklusunun doz modifikasyonu). Eğer bu toksisiteler AIDS'e bağlı KS hastalarında oluşursa, önerilen 2 ile 3 haftalık tedavi siklusu da benzeri bir şekilde modifiye edilebilir.

Hematolojik toksisite tablosunda (Tablo 3), yalnız meme veya over kanserli hastaların tedavisinde yapılan klinik araştırmalarda izlenen doz modifikasyon şemaları verilmektedir.

AIDS-KS hastalarına ait doz modifikasyonu aşağıdaki Tablo 4'te yer almaktadır.

**Tablo 1: PALMAR-PLANTAR ERİTRODİSESTEZİ**

| <b>Toksiste Derecesi</b>                                                                                                                                           | <b>Önceki DOKSOMED Dozundan Sonraki Haftalar</b>                                                                                  |                                                                                                                                   |                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                    | <b>4. Hafta</b>                                                                                                                   | <b>5. Hafta</b>                                                                                                                   | <b>6. Hafta</b>                               |
| <b>1. Derece</b><br>(günlük aktiviteleri etkilemeyen hafif eritem, şişlik, ya da deskuamasyon)                                                                     | Hasta daha önce derece 3 ya da 4 cilt toksisitesi geçirmiş ise bir hafta daha beklenir.<br>Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır. | Hasta daha önce derece 3 ya da 4 cilt toksisitesi geçirmiş ise bir hafta daha beklenir.<br>Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır. | Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür. |
| <b>2. Derece</b><br>(normal fiziksel aktiviteleri etkileyen ama engellemeyen eritem, deskuamasyon, ya da şişlik; çapı 2 cm'den küçük bülleler ya da ülserasyonlar) | Bir hafta daha beklenir                                                                                                           | Bir hafta daha beklenir                                                                                                           | Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür. |
| <b>3. Derece</b><br>(yürümeyi ya da normal günlük aktiviteleri etkileyen bülleler, ülserasyon ya da şişlik; normal giysiler giyilemez)                             | Bir hafta daha beklenir                                                                                                           | Bir hafta daha beklenir                                                                                                           | Tedavi durdurulur.                            |



|                                                                                                                                                |                         |                         |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| <b>4. Derece</b><br>(infeksiyöz komplikasyonlara, ya da yatağa bağımlı olmaya, veya hastaneye yatırılmaya neden olan yaygın ya da lokal durum) | Bir hafta daha beklenir | Bir hafta daha beklenir | Tedavi durdurulur. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|

**Tablo 2: STOMATİT**

|                                                                                         | <b>Önceki DOKSOMED Dozundan Sonraki Haftalar</b>                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Toksisite Derecesi</b>                                                               | <b>4. Hafta</b>                                                                                                         | <b>5. Hafta</b>                                                                                                         | <b>6. Hafta</b>                                                                                     |
| <b>1. Derece</b><br>(ağrısız ülser, eritem, ya da hafif acıma)                          | Hasta daha önce 3 ya da 4. derece stomatit geçirmiş ise bir hafta daha beklenir. Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır. | Hasta daha önce 3 ya da 4. derece stomatit geçirmiş ise bir hafta daha beklenir. Geçirmemiş ise ilaç tekrar başlatılır. | Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür, ya da hekimin kararı doğrultusunda tedavi durdurulur. |
| <b>2. Derece</b> (ağrılı eritem, ödem, ya da ülserler, ama yemek yenebiliyor)           | Bir hafta daha beklenir                                                                                                 | Bir hafta daha beklenir                                                                                                 | Doz % 25 azaltılır; 4 haftalık araya dönülür, ya da hekimin kararı doğrultusunda tedavi durdurulur. |
| <b>3. Derece</b> (yemek yemeyi engelleyecek ölçüde ağrılı eritem, ödem, ya da ülserler) | Bir hafta daha beklenir                                                                                                 | Bir hafta daha beklenir                                                                                                 | Tedavi durdurulur.                                                                                  |
| <b>4. Derece</b> (parenteral ya da enteral destek gereksinimi)                          | Bir hafta daha beklenir                                                                                                 | Bir hafta daha beklenir                                                                                                 | Tedavi durdurulur.                                                                                  |

**Tablo 3: HEMATOLOJİK TOKSİSİTE (MNS ya da trombosit) – MEME VEYA OVER KANSERLİ HASTALARDAKİ TEDAVİ**

| <b>DERECE</b>    | <b>MUTLAK NÖTROFİL SAYISI (MNS)</b> | <b>TROMBOSİTLER</b> | <b>MODİFİKASYON</b>                            |
|------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|
| <b>1. Derece</b> | 1.500 - 1.900                       | 75.000 - 150.000    | Doz azaltması yapılmaksızın tedavi sürdürülür. |



|                  |                 |                   |                                                                                                                                                 |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. Derece</b> | 1.000 - < 1.500 | 50.000 - < 75.000 | MNS > 1.500 ve trombositler > 75.000 oluncaya kadar beklenir; tedaviye doz azaltması yapılmaksızın yeniden başlanır.                            |
| <b>3. Derece</b> | 500 - < 1.000   | 25.000 - < 50.000 | MNS > 1.500 ve trombositler > 75.000 oluncaya kadar beklenir; tedaviye doz azaltması yapılmaksızın yeniden başlanır.                            |
| <b>4. Derece</b> | < 500           | < 25.000          | MNS > 1.500 ve trombositler > 75.000 oluncaya değin beklenir; doz % 25 azaltılır, ya da tedavi büyüme faktörü desteği ile tam dozda sürdürülür. |

PPE veya stomatit yaşayan, bortezomib ile kombinasyon halinde-DOKSOMED ile tedavi edilen multipl miyelom hastaları için DOKSOMED dozu sırasıyla yukarıdaki Tablo 1 ve 2’de tarif edildiği şekilde değiştirilmelidir. Aşağıdaki Tablo 4’te DOKSOMED ve bortezomib kombinasyon tedavisi alan multipl miyelomlu hastaların tedavisi için yürütülen klinik çalışmada diğer doz modifikasyonları için izlenen program sunulmaktadır. Bortezomib ile doz uygulaması ve dozaj ayarlamalarına ilişkin daha detaylı bilgi için bortezomib KÜB’ünü inceleyiniz.

**Tablo 4: DOKSOMED + BORTEZOMİB KOMBİNASYON TEDAVİSİ İÇİN DOZAJ AYARLAMALARI – MULTİPL MİYELOM HASTALARI**

| <b>Hasta durumu</b>                                                                                                                                           | <b>DOKSOMED</b>                                                                                                                                                                      | <b>Bortezomib</b>                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ateş >38°C ve ANC <1,000/mm <sup>3</sup>                                                                                                                      | 4. günden önce ise bu döngü doz uygulanmaz; 4. Günden sonra ise bir sonraki doz %25 azaltılır.                                                                                       | Bir sonraki doz %25 azaltılır.                                                                     |
| Her döngünün 1. Gününden sonra ilaç uygulamasının herhangi bir gününde: Trombosit sayımı <25,000/mm <sup>3</sup> Hemogloblin <8 g/dl ANC <500/mm <sup>3</sup> | 4. günden önce ise bu döngü doz uygulanmaz; 4. Günden sonra ise bortezomibin hematolojik toksisite nedeniyle azaltılması halinde ardışık döngülerde bir sonraki doz %25 azaltılır. * | Doz uygulanmaz; bir döngüde 2 veya daha fazla doz verilmezse ardışık döngülerde doz %25 azaltılır. |



|                                                               |                                                                                          |                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Derece 3 veya 4 hematolojik olmayan ilaçla ilişkili toksisite | Derece <2'ye düzelene kadar doz uygulanmaz ve doz tüm ardışık dozlar için %25 azaltılır. | Derece <2'ye düzelene kadar doz uygulanmaz ve doz tüm ardışık dozlar için %25 azaltılır. |
| Nöropatik ağrı veya periferik nöropati                        | Dozaj ayarlaması yok.                                                                    | Bortezomib KÜB'ünü inceleyiniz.                                                          |

\* bortezomib ile doz uygulama ve dozaj ayarlamasına ilişkin daha fazla bilgi için, bortezomib KÜB'ünü inceleyiniz.

DOKSOMED ile tedavi edilen AIDS-KS hastalarında, hematolojik toksisite için dozun azaltılması veya tedavinin durdurulması ya da ertelenmesi gerekebilir. MNS sayımı  $<1000/\text{mm}^3$  ve/veya trombosit sayımı  $<50.000/\text{mm}^3$  olan hastalarda DOKSOMED tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır. Daha sonraki kürlerde MNS sayımı  $<1000/\text{mm}^3$  olduğunda kan sayımını desteklemek için eşzamanlı olarak G- CSF (veya GM-CSF) verilebilir.

#### **Uygulama şekli:**

DOKSOMED'i bolus enjeksiyon veya seyreltilmemiş dispersiyon şeklinde VERMEYİNİZ. İlave dilüsyon sağlamak ve tromboz ve damar dışına taşma riskini en aza indirmek için DOKSOMED infüzyon hattının, intravenöz % 5 (50 mg/ml) dekstroze çözeltisinin infüzyon hattına bağlanması önerilir.

İnfüzyon periferik bir venden verilebilir. In-line filtrelerle kullanılmamalıdır. DOKSOMED intramüsküler veya subkutan yolla verilmemelidir.

$<90$  mg dozlar için; DOKSOMED, 250 ml % 5'lik (50 mg/ml) dekstroze çözeltisi ile seyreltilir.

$\geq 90$  mg dozlar için; DOKSOMED 500 ml % 5'lik (50 mg/mL) dekstroze çözeltisi ile seyreltilir.

#### **Meme kanseri/ Over kanseri/ Multipl miyelom**

İnfüzyon reaksiyonları riskini en aza indirmek için, ilk doz 1 mg/dakika'dan daha hızlı verilmemelidir. Eğer herhangi bir infüzyon reaksiyonu gözlenmez ise, daha sonraki DOKSOMED infüzyonları 60 dakikalık bir zaman dilimi içinde uygulanabilir.

İnfüzyon reaksiyonu gelişen hastalarda infüzyon metodu şu şekilde değiştirilmelidir: Toplam dozun %5'i ilk 15 dakika içinde verilmelidir. Eğer reaksiyon gelişmeksizin tolere edilebilirse sonraki 15 dakikada infüzyon hızı iki katına çıkarılmalıdır. Eğer tolere edilebilirse, toplam doz takip eden 1 saat içerisinde (toplam 90 dakika) bitirilmelidir.

#### **AIDS ile ilişkili KS**

250 ml % 5 (50 mg/ml) dekstroze sulu çözeltisi ile seyreltilmiş DOKSOMED, 30 dakikalık intravenöz infüzyonla verilir.



## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Karaciğer yetmezliği:**

Total bilirubin düzeyi yükselmiş az sayıda hastada belirlenen DOKSOMED farmakokinetiği, total bilirubini normal hastalardan farklı değildir. Daha fazla deneyim kazanılıncaya değin, karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda DOKSOMED dozu over kanserinde yapılan klinik çalışmalardaki deneyim doğrultusunda, aşağıdaki gibi azaltılmalıdır. Tedavi başladığında, eğer bilirubin 1,2-3,0 mg/dl arasında ise ilk doz % 25 oranında azaltılır. Eğer bilirubin > 3,0 mg/dl ise ilk doz % 50 azaltılır.

Hasta ilk dozu, serum bilirubininde veya karaciğer enzimlerinde artış olmadan tolere edebilirse, 2. Sikluskteki doz bir sonraki doz düzeyine yükseltilebilir. Örneğin ilk doz % 25 azaltılmışsa 2. Siklusta tam doza çıkarılır; ilk doz % 50 azaltılmışsa 2. Siklusta tam dozun % 75'ine çıkarılır. Tolere edildiği takdirde doz daha sonraki sikluslarda tam doza yükseltilebilir. DOKSOMED karaciğer metastazı olan ve bilirubin ve karaciğer enzimleri normalin üst sınırının 4 katına kadar yükseldiği hastalarda uygulanabilir. DOKSOMED uygulamasından önce ALT/AST, alkale fosfataz ve bilirubin gibi klinik testleri kullanarak karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir.

### **Böbrek yetmezliği:**

Doksorubisin karaciğerde metabolize olduğu ve safra yolu ile atıldığı için, DOKSOMED'de doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulmamaktadır. Popülasyon çalışmaları, renal fonksiyondaki değişikliğin (kreatinin klerensi: 30-156 ml/dak) DOKSOMED farmakokinetiğini etkilemediğini kanıtlamıştır.

Kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan az olan hastalarla ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklardaki deneyim kısıtlıdır. DOKSOMED 18 yaşın altındaki hastalarda önerilmemektedir.

### **Geriatrik popülasyon:**

Hasta popülasyonuna dayanan analiz 21-75 yaş arasındaki hastalarda anlamlı bir farmakokinetik farklılık göstermemektedir.

### **Diğer:**

Splenektomi geçirmiş AIDS-KS hastaları:

DOKSOMED ile splenektomili hastalarda deneyim olmadığı için, DOKSOMED tedavisi önerilmez.



### 4.3 Kontrendikasyonlar

DOKSOMED, bileşenlerine veya doksorubisin hidroklorür formülasyonlarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren hastalarda kontrendikedir.

DOKSOMED lokal tedavi ya da sistemik alfa-interferon ile etkili bir şekilde tedavi edilebilecek AIDS- KS hastalarında kullanılmamalıdır.

DOKSOMED soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Farmakokinetik özellikleri ve doz uygulama rejimlerinin farklı olması nedeniyle, DOKSOMED diğer doksorubisin hidroklorür formülasyonları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

#### Kardiyak toksisite:

DOKSOMED alan bütün hastalar, rutin olarak sık EKG takibi altında tutulmalıdır. T-dalgası düzleşmesi, S-T segmenti depresyonu ve benign aritmiler gibi geçici EKG değişiklikleri, DOKSOMED tedavisine ara verilmesi için kesin gösterge sayılmamaktadır. Buna karşılık QRS kompleksindeki kısalma, kalp toksisitesi için daha kesin bir kanıt sayılmaktadır. Bu değişiklik meydana gelirse, antrasiklin kökenli kalp hasarında en kesin test olan endomiyokard biyopsisi düşünülmelidir.

Kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi ve takibi için EKG'ye kıyasla daha spesifik bir metod, ekokardiyografi veya tercihen Multigated Anjiyografi (MUGA) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçümüdür. Bu yöntemler, DOKSOMED tedavisi başlatılmadan önce rutin olarak uygulanmalıdır ve tedavi süresince periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Hayat boyu kümülatif antrasiklin dozunu ( $450 \text{ mg/m}^2$ ) aşan her ilave DOKSOMED uygulamasından önce sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi zorunludur.

Kalp performansını antrasiklin tedavisi süresince takip etmek için kullanılan yukarıda adı geçen değerlendirme testleri ve yöntemleri, aşağıda belirtilen sırada uygulanmalıdır: EKG takibi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçülmesi, endomiyokard biyopsisi. Test sonuçları DOKSOMED tedavisiyle ilişkili olası bir kalp hasarına işaret ederse, sürdürülecek tedavinin sağlayacağı fayda miyokard hasarı riski ile dikkatlice karşılaştırılmalıdır.

Tedavi gerektiren kardiyovasküler hastalığı olanlar, sadece elde edilecek fayda hastanın karşılaşacağı riski aşıyorsa DOKSOMED almalıdır.

DOKSOMED alan ve kalp fonksiyonu bozuk olan hastaların dikkatle izlenmesi gereklidir.





Kardiyomiyopatiden kuşulanıldığı her durumda, yani sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun tedavi öncesi değerlere göre daha düşük çıkması ve/veya sol ventrikül ejeksiyonunun prognostik olarak uyumlu değerlerden düşük olması (örneğin <% 45) durumlarında, endomiyokard biyopsileri düşünülebilir. Geri dönüşümsüz kalp hasarı oluşturma riskine karşılık devam ettirilecek tedavinin sağlayacağı fayda dikkatlice değerlendirilmelidir.

Kardiyomiyopati nedeniyle olan konjestif kalp yetmezliği, EKG değişiklikleri olmaksızın aniden meydana gelebilir ve aynı zamanda tedavinin sonlandırılmasından haftalar sonra ortaya çıkabilir.

Diğer antrasiklinleri almış olan hastalara dikkat edilmelidir. Doksorubisin hidroklorürün toplam dozu, diğer antrasiklinler/antrakinonlar gibi veya örneğin 5-fluorourasil gibi kardiyotoksik maddelerle yapılan daha önce yapılmış (veya eşzamanlı) tedavinin dikkate alınmasını da gerektirir.

Kardiyak toksisite; mediastinal radyasyon tedavisi görmüş veya eşzamanlı siklofosfamid tedavisi gören hastalarda  $450 \text{ mg/m}^2$  kümülatif antrasiklin dozundan daha düşük dozda da oluşabilir.

Over ve meme kanseri için önerilen  $50 \text{ mg/m}^2$  doz rejiminde kardiyak güvenlik profili, AIDS-KS hastalarına uygulanan  $20 \text{ mg/m}^2$  doz rejimininkinden farklı değildir (bkz. Bölüm 4.8).

#### Kemik iliği supresyonu:

DOKSOMED ile tedavi edilmiş pek çok hastada, önceden var olan AIDS hastalığı, eşzamanlı veya önceden alınan çok sayıda ilaç ya da kemik iliği tümörleri gibi faktörler mevcudiyetinde tedaviye başlandığında zaten kemik iliği supresyonu vardır. Pivotal bir araştırmada  $50 \text{ mg/m}^2$  dozla tedavi gören over kanserli hastalarda miyelosupresyon genellikle hafif/orta şiddette ve reversibl olmuş, nötropenik infeksiyon episodları ile veya sepsisle birlikte seyretmemiştir. Ayrıca topotekan ile tedavi uygulanan kontrollü bir klinik araştırmada tedavi ile bağlantılı sepsis sıklığı, DOKSOMED ile tedavi gören over kanseri hastalarında topotekan ile tedavi gören gruba kıyasla belirgin olarak daha düşük olmuştur. Meme veya over kanserli hastalardaki bulguların aksine AIDS-KS'li hastalarda miyelosupresyon, dozu sınırlayan bir faktör gibi görünmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Kemik iliği supresyonu potansiyelinden ötürü, periyodik yapılan kan sayımları DOKSOMED tedavisi boyunca sıklıkla ve en az DOKSOMED her dozundan önce yapılmalıdır.

İnatçı, şiddetli kemik iliği supresyonu, süperenfeksiyon ya da kanamalar ile sonuçlanabilir.



Bleomisin/vinkristin rejimine karşı, AIDS-KS hastalarında yapılan kontrollü klinik çalışmalarda fırsatçı enfeksiyonların, DOKSOMED tedavisi alanlarda nispeten daha sık geliştiği görülmüştür. Bu nedenle doktorlar ve hastalar uygun önlemleri almalıdır.

#### Sekonder hematolojik maligniteler:

Diğer DNA hasarı oluşturan antineoplastik ilaçlarla olduğu gibi, doksorubisin ile kombinasyon tedavisi gören hastalarda sekonder akut myeloid lösemiler ve myelodisplaziler bildirilmiştir. Bu nedenle doksorubisin ile tedavi edilen her hasta hematolojik açıdan kontrol edilmelidir.

#### Sekonder oral neoplazmalar:

DOKSOMED'e uzun süre maruz kalan (bir yıldan fazla) ya da 720 mg/m<sup>2</sup>'den daha yüksek bir kümülatif DOKSOMED dozu almakta olan hastalarda, çok ender olarak sekonder oral kanser olguları bildirilmiştir. Sekonder oral kanser olguları, hem DOKSOMED tedavisi esnasında, hem de son dozdan 6 yıl sonrasına kadar görülmüştür. Hastalar oral ülserasyon ya da sekonder oral kansere işaret edebilecek herhangi bir oral rahatsızlık yönünden düzenli aralıklarla incelenmelidir.

#### İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:

İnfüzyonun başlangıcından sonra birkaç dakika içinde astım, yüzde kızarıklık, ürtiker benzeri döküntü, göğüs ağrısı, ateş, hipertansiyon, taşikardi, kaşıntı, terleme, nefes darlığı, yüzde ödem, ürperme, sırt ağrısı, boğazda ve göğüste sıkışma hissi ve/veya hipotansiyon gibi semptomlar gösteren, alerji-benzeri veya anafilaktoid-benzeri reaksiyonlar olarak tanımlanan ciddi ve bazen hayatı tehdit edici nitelikte infüzyon reaksiyonları oluşabilir. Çok nadir olarak, infüzyon reaksiyonları ile ilişkili konvülsiyonlar da gözlenmiştir. İnfüzyonun geçici olarak durdurulması, tedaviye gerek kalmaksızın semptomların düzelmesini sağlar. Fakat bu semptomları tedavi etmede kullanılan ilaçlar (örn. Antihistaminikler, kortikosteroidler, adrenalin ve antikonvülsanlar gibi) ve acil müdahale sırasında kullanılacak diğer araçlar hazır bulundurulmalıdır. Hastaların çoğunda tüm semptomlar düzeldikten sonra semptomlar tekrar etmeksizin tedaviye yeniden başlanabilir. İnfüzyon reaksiyonları ilk tedavi siklusundan sonra ender olarak tekrar etmektedir. İnfüzyon reaksiyonu riskini minimuma indirmek için başlangıç dozu 1 mg/dakikadan daha yüksek hızda verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2).

#### El-Ayak Sendromu (Palmar plantar eritrodisestezi sendromu) (PPE):

PPE ağrılı, maküler kızarıklık cilt döküntüleri ile karakterizedir. Bu olayı yaşayan hastalarda, genellikle bu iki veya üç tedavi küründen sonra görülmektedir. İyileşme genellikle 1-2 hafta içinde meydana gelir ve bazı durumlarda tam iyileşme 4 hafta veya daha uzun sürebilir. PPE



profilaksisi ve tedavisinde günde 50-150 mg piridoksin ve kortikosteroidler kullanılmış olsa da, bu tedaviler Faz III çalışmalarda değerlendirilmemiştir. PPE'nin önlenmesi ve tedavisine yönelik diğer stratejiler arasında; el ve ayakları soğuk suya maruz bırakarak soğuk tutmak (ıslatma, banyo veya yüzme), aşırı ısıdan/sıcak sudan kaçınmak ve el ve ayakları serbest bırakmak (sıkan çorap, eldiven ya da ayakkabı giymemek) yer alır. PPE'nin öncelikle doz planıyla ilişkili olduğu görülmekte ve doz aralığı 1-2 hafta uzatılarak azaltılabilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, bu reaksiyon bazı hastalarda şiddetli ve hastayı güçsüzleştirici olabilmekte ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

#### İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH):

Pegile lipozomal doksorubisin alan hastalarda ölümcül vakalar da dahil olmak üzere akut başlangıçlı olabilen interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalarda dispne, kuruöksürük ve ateş gibi solunum semptomlarında kötüleşme görülürse, DOKSOMED kullanımına ara verilmeli ve hasta derhal araştırılmalıdır. Eğer İAH doğrulanırsa, DOKSOMED kesilmeli ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir.

#### Ekstravazasyon:

Çok nadir olarak ekstravazasyonu takiben lokal nekroz bildirilmiş olsa da, DOKSOMED'in tahriş edici olduğu kabul edilmektedir. Hayvan çalışmaları, doksorubisin hidroklorürün lipozomal formülasyon olarak uygulamasının ekstravazasyon hasarı potansiyelini azalttığını göstermiştir. Ekstravazasyon bulgu veya belirtilerinin (batma, eritem gibi) ortaya çıkması halinde, infüzyon hemen sonlandırılmalı ve başka bir damardan yeniden başlanmalıdır. Ekstravazasyon bölgesine yaklaşık 30 dakika buz uygulaması, lokal reaksiyonun hafifletilmesine yardımcı olabilir. DOKSOMED, intramüsküler ya da subkutan yoldan verilmemelidir.

Doz modifikasyonu veya kesilmesi gereken ortak yan etkiler için için Bölüm 4.8'e bakınız.

#### Diyabet hastaları:

DOKSOMED'in her flakonunun şeker (sukroz) içerdiği ve intravenöz infüzyonunun % 5 (50 mg/ml) dekstroz içinde verildiği dikkatten kaçmamalıdır. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı glukoz- galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün tam doyurulmuş soya fosfatidilkolin (HSPC) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa kullanmayınız.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasın<sup>1</sup>



“sodyum içermediği kabul edilebilir”.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

DOKSOMED ile jinekolojik maligniteli hastalarda konvansiyonel kemoterapi ajanlarıyla Faz 2 kombinasyon çalışmaları yapılmasına rağmen, resmi ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Doksorubisin hidroklorür ile etkileşime girdiği bilinen ilaçların eş zamanlı kullanımları konusunda dikkat sarf edilmelidir. Diğer doksorubisin hidroklorür preparatları gibi DOKSOMED da diğer kanser tedavilerinin toksisitesini artırabilir. Eşzamanlı olarak siklofosfamid veya taksan kullanan solid tümörlü hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda (over kanserli hastalar dahil) ek toksisiteler gözlenmemiştir. AIDS’e bağlı KS hastalarında standart doksorubisin hidroklorür kullanımında siklofosfamid’in sebep olduğu kanamalı sistitin şiddetlendiği ve 6-merkaptopurin’in yol açtığı hepatotoksitenin artış gösterdiği bildirilmiştir. Herhangi bir başka sitotoksik ilaç, özellikle kemik iliğine toksik olan ilaçlar, birlikte verileceği zaman dikkat edilmelidir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Erkeklerde ve Kadınlarda Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Doksorubisin hidroklorürün genotoksik potansiyeli nedeniyle (bkz. Bölüm 5.3), çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların DOKSOMED tedavisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasını takip eden 8 ay boyunca etkili doğum kontrol önlemleri alması gerekir. Erkeklerin DOKSOMED alırken ve tedavinin bitimini takip eden 6 ay boyunca etkili doğum kontrol önlemleri almaları ve çocuk sahibi olmamaları önerilir.

##### **Gebelik dönemi**

Doksorubisin hidroklorürün, hamilelik sırasında uygulandığında, ciddi doğum hasarlarına yol açabileceğinden şüphelenilmektedir. Bu nedenle DOKSOMED kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

DOKSOMED’in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.



## **Laktasyon dönemi**

Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antrasiklinler dahil birçok ilaç sütle atıldığından ve emzirilen bebeklerde DOKSOMED'in şiddetli advers reaksiyon potansiyeli olması nedeniyle, anneler bu ilacı almadan önce emzirmeyi kesmelidir. HIV ile infekte kadınlar, HIV geçişini engellemek için, hiçbir koşul altında bebeklerini emzirmemelidir.

## **Üreme yeteneği / Fertilite**

Doksorubisin hidroklorürün insan fertilitesi üzerindeki etkisi incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

DOKSOMED araç sürme performansını etkilemeyecek olsa bile, bugüne kadar yapılan çalışmalarda sersemlik ve uyku hali seyrek olarak (<%5) DOKSOMED kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu etkilerden şikayet eden hastalar, araba sürmekten ve makina kullanmaktan kaçınmalıdır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### Güvenlik profilinin özeti

En sık olarak görülen advers reaksiyonlar ( $\geq$ % 20) nötropeni, bulantı, lökopeni, anemi ve yorgunluk olmuştur.

Şiddetli advers reaksiyonlar (hastaların  $\geq$  % 2'sinde meydana gelen Derece 3/4 advers reaksiyonlar); nötropeni, PPE, lökopeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni, stomatit, yorgunluk, diyare, kusma, bulantı, pireksi, dispne ve pnömoni olmuştur. Daha az sıklıkla bildirilen şiddetli advers reaksiyonlar arasında Pneumocystis jirovecii pnömonisi, karın ağrısı, sitomegalovirüs retinitisi dahil sitomegalovirüs enfeksiyonu, asteni, kardiyak arrest, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner embolizm, tromboflebit, venöz tromboz, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu yer almıştır.

#### Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 4'te; meme kanseri, over kanseri, multipl miyelom ve AIDS ilişkili KS'nin tedavisi için DOKSOMED alan 4231 hastada meydana gelen advers ilaç reaksiyonları özetlenmektedir. Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar da dahil edilmiş ve bunlar "b" ile gösterilmiştir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ( $\geq$ 1/10); yaygın ( $\geq$ 1/100 ila <1/100); yaygın olmayan ( $\geq$ 1/1000 ila <1/100); seyrek ( $\geq$ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Advers reaksiyonlar, her sıklık grubunda ilgili olduğu yerde azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.



**Tablo 5: DOKSOMED ile tedavi edilen hastalarda görülen advers reaksiyonlar**

| Sistem Organ Sınıfı                                                | Sıklık (Tüm Dereceler) | Advers İlaç Reaksiyonu                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar                                    | Yaygın                 | Sepsis                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                    |                        | Pnömoni                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                    |                        | Pneumocystis jirovecii pnömonisi                                                                                                                                                                                             |
|                                                                    |                        | Sitomegalovirüs koryoretiniti dahil Sitomegalovirüs enfeksiyonu                                                                                                                                                              |
|                                                                    |                        | Mycobacterium avium kompleks enfeksiyonu                                                                                                                                                                                     |
|                                                                    |                        | Kandidiyaz                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                    |                        | Herpes zoster                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                    |                        | İdrar yolu enfeksiyonu                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                    |                        | Enfeksiyon                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                    |                        | Üst solunum yolu enfeksiyonu                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                    |                        | Oral kandidiyazis                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                    |                        | Folikülit                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                    |                        | Farenjit                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                    |                        | Nazofarenjit                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                    | Yaygın olmayan         | Herpes simplex                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                    |                        | Mantar enfeksiyonu                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                    | Seyrek                 | Fırsatçı enfeksiyon ( <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplazma</i> , <i>Izospira</i> , <i>L.ejyonella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stafilokok</i> , <i>Toksoplazma</i> , <i>Tüberküloz</i> ) <sup>a</sup> |
| Benign, malign ve belirsiz neoplazmlar (kistler ve polipler dâhil) | Bilinmiyor             | Akut miyeloid lösemi <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                            |
|                                                                    |                        | Miyelodisplastik sendromb                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                    |                        | Oral neoplazm <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                   |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları                                   | Çok yaygın             | Lökopeni                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                    |                        | Nötropeni                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                    |                        | Lenfopeni                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                    |                        | Anemi (hipokromik dahil)                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                    | Yaygın                 | Trombositopeni                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                    |                        | Febril nötropeni                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                    | Yaygın olmayan         | Pansitopeni                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                    |                        | Trombositoz                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                    | Seyrek                 | Kemik iliği yetmezliği                                                                                                                                                                                                       |



|                                      |                |                            |
|--------------------------------------|----------------|----------------------------|
| Bağımsızlık sistemi hastalıkları     | Yaygın olmayan | Aşırı duyarlılık           |
|                                      |                | Anafilaktik reaksiyon      |
|                                      | Seyrek         | Anafilaktoid reaksiyon     |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Çok yaygın     | İştah azalması             |
|                                      | Yaygın         | Kaşeksi                    |
|                                      |                | Dehidratasyon              |
|                                      |                | Hipokalemi                 |
|                                      |                | Hiponatremi                |
|                                      |                | Hipokalsemi                |
|                                      | Yaygın olmayan | Hiperkalemi                |
|                                      |                | Hipomagnezemi              |
| Psikiyatrik hastalıklar              | Yaygın         | Zihin bulanıklığı          |
|                                      |                | Anksiyete                  |
|                                      |                | Depresyon                  |
|                                      |                | Uykusuzluk                 |
| Sinir sistemi hastalıkları           | Yaygın         | Periferik nöropati         |
|                                      |                | Periferik duyuşal nöropati |
|                                      |                | Nevralji                   |
|                                      |                | Parestezi                  |
|                                      |                | Hipoestezi                 |
|                                      |                | Disgözi                    |
|                                      |                | Baş ağrısı                 |
|                                      |                | Uyuklama hali              |
|                                      |                | Baş dönmesi                |
|                                      | Yaygın olmayan | Polinöropati               |
|                                      |                | Konvülsiyon                |
|                                      |                | Senkop                     |
|                                      |                | Dizestezi                  |
|                                      |                | Somnolans                  |
| Göz hastalıkları                     | Yaygın         | Konjonktivit               |
|                                      | Yaygın olmayan | Bulanık görme              |
|                                      |                | Gözyaşı salgısında artış   |
|                                      | Seyrek         | Retinit                    |
| Kardiyak hastalıklar                 | Yaygın         | Taşikardi                  |
|                                      | Yaygın olmayan | Çarpıntı                   |
|                                      |                | Kardiyak arrest            |
|                                      |                | Kalp yetmezliği            |
|                                      |                | Konjestif kalp yetmezliği  |
|                                      |                | Kardiyomiyopati            |



|                                                        |                |                                                                       |
|--------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Kardiyak hastalıklar                                   | Seyrek         | Kardiyotoksisite                                                      |
|                                                        |                | Ventriküler aritmi                                                    |
|                                                        |                | Sağ dal bloku                                                         |
|                                                        |                | İletim bozukluğu                                                      |
|                                                        |                | Atriyoventriküler blok                                                |
|                                                        |                | Siyanoz                                                               |
| Vasküler hastalıklar                                   | Yaygın         | Hipertansiyon                                                         |
|                                                        |                | Hipotansiyon                                                          |
|                                                        |                | Kızarma (flushing)                                                    |
|                                                        | Yaygın olmayan | Pulmoner embolizm                                                     |
|                                                        |                | İnfüzyon bölgesi nekrozu (yumuşak doku nekrozu ve cilt nekrozu dahil) |
|                                                        |                | Flebit                                                                |
|                                                        | Seyrek         | Ortostatik hipotansiyon                                               |
|                                                        |                | Tromboflebit                                                          |
|                                                        |                | Venöz tromboz                                                         |
|                                                        |                | Vazodilatasyon                                                        |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Yaygın         | Dispne                                                                |
|                                                        |                | Efor dispnesi                                                         |
|                                                        |                | Epistaksi                                                             |
|                                                        |                | Öksürük                                                               |
|                                                        | Yaygın olmayan | Astım                                                                 |
|                                                        |                | Göğüs bölgesinde ağrı                                                 |
|                                                        | Seyrek         | Boğazda sıkışma hissi                                                 |
| Gastrointestinal hastalıklar                           | Çok yaygın     | Stomatit                                                              |
|                                                        |                | Bulantı                                                               |
|                                                        |                | Kusma                                                                 |
|                                                        |                | Diyare                                                                |
|                                                        |                | Kabızlık                                                              |
|                                                        |                |                                                                       |
|                                                        | Yaygın         | Gastrit                                                               |
|                                                        |                | Aftöz stomatit                                                        |
|                                                        |                | Ağız ülserasyonu                                                      |
|                                                        |                | Dispepsi                                                              |
|                                                        |                | Disfaji                                                               |
|                                                        |                | Özofajit                                                              |
|                                                        |                | Karın ağrısı                                                          |
|                                                        |                | Üst karın ağrısı                                                      |
|                                                        |                | Oral ağrı                                                             |
|                                                        |                | Ağız kuruluğu                                                         |
|                                                        | Yaygın olmayan | Flatulans                                                             |
|                                                        |                | Gingivit                                                              |
|                                                        | Seyrek         | Glosit                                                                |
| Dudak ülserasyonu                                      |                |                                                                       |





|                                                |                |                                                                                                               |
|------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları          | Çok yaygın     | El-Ayak (Palmar plantar eritrodisestezi) sendromu <sup>a</sup>                                                |
|                                                |                | Döküntü (eritematöz, makülo-papüler ve papüler)                                                               |
|                                                |                | Alopesi                                                                                                       |
|                                                | Yaygın         | Deride pullanma                                                                                               |
|                                                |                | Kabarcık                                                                                                      |
|                                                |                | Cilt kuruluğu                                                                                                 |
|                                                |                | Eritem                                                                                                        |
|                                                |                | Kaşıntı                                                                                                       |
|                                                |                | Hiperhidroz                                                                                                   |
|                                                |                | Deride hiperpigmentasyon                                                                                      |
|                                                | Yaygın olmayan | Dermatit                                                                                                      |
|                                                |                | Eksfoliyatif dermatit                                                                                         |
|                                                |                | Akne                                                                                                          |
|                                                |                | Deri ülseri                                                                                                   |
|                                                |                | Alerjik dermatit                                                                                              |
|                                                |                | Ürtiker                                                                                                       |
|                                                |                | Deride renk değişimi                                                                                          |
|                                                |                | Peteşi                                                                                                        |
|                                                |                | Pigmentasyon bozukluğu                                                                                        |
|                                                | Seyrek         | Tırnak hastalığı                                                                                              |
|                                                |                | Toksik epidermal nekroliz                                                                                     |
|                                                |                | Eritema multiforme                                                                                            |
|                                                |                | Büllöz dermatit                                                                                               |
|                                                |                | Likenoid keratoz                                                                                              |
|                                                | Bilinmiyor     | Stevens-Johnson sendromu <sup>b</sup>                                                                         |
| Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları | Çok yaygın     | Kas-iskelet sistemi ağrısı (kas-iskelet sistemi kaynaklı göğüs ağrısı, sırt ağrısı, ekstremitte ağrısı dahil) |
|                                                | Yaygın         | Kas spazmları                                                                                                 |
|                                                |                | Miyalji                                                                                                       |
|                                                |                | Artralji                                                                                                      |
|                                                |                | Kemik ağrısı                                                                                                  |
|                                                | Yaygın olmayan | Kas güçsüzlüğü                                                                                                |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları              | Yaygın         | Dizüri                                                                                                        |
| Üreme bozuklukları                             | Yaygın olmayan | Meme ağrısı                                                                                                   |
|                                                | Seyrek         | Vajinal enfeksiyon                                                                                            |



|                                                             |                |                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                | Skrotal eritem                                                                                                                                     |
| Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Çok yaygın     | Ateş                                                                                                                                               |
|                                                             |                | Yorgunluk                                                                                                                                          |
|                                                             | Yaygın         | İnfüzyonla ilişkili reaksiyon                                                                                                                      |
|                                                             |                | Ağrı                                                                                                                                               |
|                                                             |                | Göğüs ağrısı                                                                                                                                       |
|                                                             |                | Grip benzeri hastalık                                                                                                                              |
|                                                             |                | Üşüme                                                                                                                                              |
|                                                             |                | Mukoza enflamasyonu                                                                                                                                |
|                                                             |                | Asteni                                                                                                                                             |
|                                                             |                | Halsizlik                                                                                                                                          |
|                                                             |                | Ödem                                                                                                                                               |
|                                                             |                | Periferik ödem                                                                                                                                     |
|                                                             | Yaygın olmayan | Uygulama bölgesinde ekstremitasyon                                                                                                                 |
|                                                             |                | Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu                                                                                                                      |
|                                                             |                | Yüz ödemi                                                                                                                                          |
|                                                             |                | Hipertermi                                                                                                                                         |
|                                                             | Seyrek         | Mukoza zarı hastalığı                                                                                                                              |
| Araştırmalar                                                | Yaygın         | Kilo kaybı                                                                                                                                         |
|                                                             | Yaygın olmayan | Azalmış ejeksiyon fraksiyonu                                                                                                                       |
|                                                             | Seyrek         | Karaciğer fonksiyon testi anormallığı (Kanda bilirubin yüksekliği, Alanin aminotransferaz yüksekliği ve Aspartat aminotransferaz yüksekliği dahil) |
|                                                             |                | Kan kreatinin düzeyinde artış                                                                                                                      |
| Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar    | Yaygın olmayan | Radyasyon tekrarlama (recall) fenomeni <sup>a</sup>                                                                                                |

<sup>a</sup> Bkz. Seçili advers reaksiyonların tanımı

<sup>b</sup> Pazarlama sonrası advers reaksiyon.

### Seçili advers reaksiyonların tanımı

#### El-Ayak Sendromu (Palmar plantar eritrodisestezi)

Meme/over kanseri klinik çalışmalarında en yaygın olarak bildirilen istenmeyen etki El Ayak Sendromu (palmar-plantar eritrodisestezi) (PPE) olmuştur. Genel PPE insidansı, over kanseri klinik çalışmasında % 41,3 ve meme kanseri klinik çalışmasında % 51,1 olarak bildirilmiştir. Bu etkiler çoğunlukla hafif olmuş, şiddetli (derece 3) vakalar ise hastaların sırasıyla %16,3'ü ve %19,6'sında bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden (derece 4) vakaların insidansı < %1 olarak bildirilmiştir. PPE seyrek olarak tedavinin biçimde sonlandırılmasına neden olmuştur (%1,9 ve %10,8). PPE, DOKSOMED + borteomib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarının %16'sında bildirilmiştir. Derece 3 PPE, hastaların %5'inde bildirilmiştir. Derece 4 PPE bildirilmemiştir. PPE oranı, AIDS-KS popülasyonunda önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (tüm dereceler %1,3; derece 3 %0,4; derece 4 PPE yok). Bölü



4.4'e bakınız.

#### Fırsatçı enfeksiyonlar

DOKSOMED ile yürütülen klinik çalışmalarda, istenmeyen solunum etkileri yaygın şekilde meydana gelmiş olup, AIDS popülasyonunda fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Fırsatçı enfeksiyonlar, KS hastalarında DOKSOMED uygulamasından sonra gözlenmiş olup, HIV ile indüklenmiş immün yetmezliği olan hastalarda sıkça görülmektedir. Klinik çalışmalarda en sık olarak gözlenen fırsatçı enfeksiyonlar; kandidiyaz, sitomegalovirüs, herpes simplex, Pneumocystis jirovecii pnömonisi ve mycobacterium avium kompleksi olmuştur.

#### Kardiyak toksisite

Konjestif kalp yetmezliğinin insidansında artış, hayat boyu  $> 450 \text{ mg/m}^2$  kümülatif dozlarda doksorubisin tedavisiyle ya da kardiyak risk faktörü taşıyan hastalarda daha düşük dozlarda tedaviyle ilişkili bulunmuştur. DOKSOMED'in  $460 \text{ mg/m}^2$ 'nin üstünde kümülatif dozlarını alan her on AIDS-KS hastasından dokuzundaki endomiyokard biyopsileri, antrasiklinin yol açtığı kardiyomiopatiye dair bir kanıta işaret etmemektedir. AIDS-KS hastalarında DOKSOMED'in tavsiye edilen dozları, her iki üç haftada bir  $20 \text{ mg/m}^2$ 'dir. AIDS-KS hastaları için kalp toksisitesinin dikkate alınmasını gerektiren düzeye geldiği kümülatif doz ( $> 400 \text{ mg/m}^2$ ) 40- 60 haftalık bir dönem içinde 20'den fazla seans gerektirebilir.

Kümülatif antrasiklin dozları DOKSOMED  $509 \text{ mg/m}^2 - 1680 \text{ mg/m}^2$  olan 8 solid tümör hastasından endomiyokardiyal biyopsi alınmıştır. Billingham kardiyotoksisite puanı, 0- 1,5 derece bulunmuştur.

Bu derecelendirme puanı, kardiyotoksisite olmaması ile hafif kardiyak toksisiteye karşılık gelmektedir.

DOKSOMED ve doksorubisinin çalışıldığı pivotal Faz 3 çalışmasında 509 hastadan 58'inde (% 11,4) (her 4 haftada bir  $50 \text{ mg/m}^2$  DOKSOMED kullanan 10 hastaya karşılık her 3 haftada bir  $60 \text{ mg/m}^2$  doksorubisin kullanan 48 hasta) tedavi sırasında ve/veya sonrasında protokolde tanımlanan kardiyak toksisite görülmüştür. Protokolde kardiyak toksisite şöyle tanımlanmıştır: İstirahat halinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal değerler içerisinde iken 20 puan veya daha fazla düşme ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normalin altında bir değerde iken 10 puan veya daha fazla düşme.

DOKSOMED kullanan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kriter alınarak tanımlanan, kardiyak toksisitesi olan 10 hastadan hiçbirinde konjestif kalp yetmezliği belirti ve semptomları görülmemiştir. Buna karşılık doksorubisin kullanan ve ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kriterlerine göre kardiyak toksisitesi olan 48 hastadan 10'unda konjestif kalp yetmezliği belirti ve semptomları görülmüştür.



Meme ve over kanserli hastaların bir alt-grubunu da içine alan, hayat boyu  $1532 \text{ mg/m}^2$  kümülatif antrasiklin dozlarına kadar  $50 \text{ mg/m}^2/\text{siklus}$  dozunda tedavi görmüş olan solid tümör hastalarında, klinik olarak anlamlı kardiyak disfonksiyon oranı düşüktür.  $50 \text{ mg/m}^2/\text{siklus}$  DOKSOMED ile tedavi edilen 418 hastada, başlangıç döneminde ve daha sonra izlemede en az bir kez daha sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçümü yapılmış ve MUGA sintigrafisi ile değerlendirilmiştir. Bu 418 hasta arasından 88 hastanın kümülatif antrasiklin dozu  $400 \text{ mg/m}^2$ 'nin üzerindeydi; bu düzeydeki bir ilaç-teması değeri, konvansiyonel doksorubisin formülasyonunda, kardiyovasküler toksisite riskinde artış ile birlikte. Bu 88 hastanın yalnızca 13'ünün (%15) LVEF değerlerinde, başlangıçtaki LVEF değerinin % 45'inden daha düşük, ya da 20 puan azalma şeklinde tanımlanan, klinik olarak anlamlı en az bir değişiklik bulunuyordu. Bunun dışında sadece 1 hastada ( $944 \text{ mg/m}^2$  kümülatif doz almış olan), konjestif kalp yetmezliğinin klinik semptomları nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

#### Radyasyon Tekrarlama (recall) fenomeni

Radyoterapi nedeniyle deri reaksiyonları meydana gelmiş hastalarda reaksiyonun tekrarlaması, DOKSOMED kullanımında yaygın olmayan sıklıkta meydana gelmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta; [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doksorubisin hidroklorürün akut doz aşımı, mukozit, lökopeni ve trombositopeni gibi toksik etkilerin şiddetini artırır. Şiddetli kemik iliği supresyonu olan hastada akut doz aşımının tedavisi hastanede, antibiyotik, trombosit ve granülosit transfüzyonu ve mukozit için semptomatik tedaviden oluşur.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup : Sitotoksik antibiyotikler ve benzerleri (Antrasiklinler ve

ATC kodu : L01DB01



### Etki mekanizması

DOKSOMED'in etken maddesi olan doksorubisin hidroklorür Streptomyces peucetius var. caesius'tan elde edilen bir sitotoksik antrasiklin antibiyotiktir. Doksorubisinin antitümör etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genellikle sitotoksik etkinin önemli kısmından DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonunun sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu, büyük olasılıkla antrasiklinin DNA çift sarmalının karşılıklı gelen baz çiftleri arasına yerleşerek, replikasyon için gerekli olan sarmal açılmayı önlemesinin bir sonucudur.

### Klinik etkililik ve güvenlilik

Metastatik meme kanseri olan 509 hastada doksorubisine karşı DOKSOMED ile bir faz III randomize çalışma tamamlanmıştır. DOKSOMED ve doksorubisin arasında eşdeğerliği göstermeye yönelik protokolde belirtilmiş hedef karşılanmış olup, progresyonsuz sağkalım (PFS) için tehlike oranı (HR) 1.00'dır (HR için %95 CI= 0.82-1.22). Prognostik değişkenler açısından ayarlandığında PFS için tedavi HR'si ITT popülasyona ilişkin PFS ile tutarlıdır.

Kardiyak toksisiteye ilişkin birincil analiz, kümülatif antrasiklin dozunun bir fonksiyonu olarak bir kardiyak olay gelişme riskinin, DOKSOMED ile doksorubisin ile olandan anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir (HR=3.16,  $p<0.001$ ). 450 mg/m<sup>2</sup>'den daha yüksek kümülatif dozlarda DOKSOMED pegile lipozomal ile herhangi bir kardiyak olay görülmemiştir.

İlk basamakta platin bazlı kemoterapinin başarısız olduğu epitelyal over kanseri olan hastalarda, DOKSOMED ile topotekanın karşılaştırıldığı Faz 3 karşılaştırma çalışması 474 hasta ile tamamlanmıştır.

DOKSOMED ile tedavi edilen hastalarda topotekan ile tedavi edilen hastalara göre, 1,216 tehlike oranı (HR) (% 95 güvenlilik oranı; 1,000, 1,478),  $p=0,050$  ile gösterilen oranlarda, genel sağkalım açısından fayda sağlandı. 1., 2. ve 3. yıllarda DOKSOMED ile sağkalım oranları topotekan ile gözlenen % 54,0, % 23,6 ve % 13,2 sağkalım oranlarına karşılık, sırasıyla % 56,3, % 34,7 ve % 20,2 idi.

Platine duyarlı hasta alt-grubunda fark daha da büyüktü: Tehlike oranı (HR) 1,432 (% 95 güvenlilik oranı; 1,066, 1,923),  $p=0,017$ . 1., 2. ve 3. yıllarda DOKSOMED ile sağkalım oranları topotekan ile gözlenen % 66,2, % 31,0 ve % 17,5 sağkalım oranlarına karşılık, sırasıyla % 74,1, % 51,2 ve % 28,4 idi.

Platine refrakter hasta alt grubundaki tedaviler benzerdi: Tehlike oranı (HR) 1,069 (% 95 güvenlilik oranı; 0,823, 1,387),  $p=0,618$ . 1., 2. ve 3. yıllarda DOKSOMED ile sağkalım oranları topotekan ile gözlenen % 43,2, % 17,2 ve % 9,5 sağkalım oranlarına karşılık, sırasıyla



% 41,5, % 21,1 ve % 13,8 idi.

Daha önce en az 1 tedavi görmüş ve antrasiklin bazlı tedavi alırken progresyon göstermemiş multipl miyelom hastalarında DOKSOMED artı bortezomib kombinasyon tedavisinin güvenliliği ve etkililiğini bortezomib monoterapisi ile karşılaştıran bir faz III, randomize, paralel gruplu, açık etiketli, çok merkezli çalışma 646 hastada yürütülmüştür. Bortezomib monoterapisi ile tedavi edilen hastalara kıyasla DOKSOMED artı bortezomib kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalar için birincil sonlanım noktası olan progresyona kadar geçen sürede (TTP), 407 TTP olayı temelinde %35 risk azalması (RR) (%95 CI: %21-47),  $p < 0.0001$  ile görüldüğü üzere anlamlı bir iyileşme meydana gelmiştir. Medyan TTP, DOKSOMED artı bortezomib kombinasyon tedavisi alan hastalar için 8.9 aya kıyasla bortezomib monoterapisi için 6.9 aydır. Protokolde tanımlı bir ara analiz (249 TTP olayı temelinde) çalışmanın etkililik nedeniyle erken sonlandırılmasına yol açmıştır. Bu ara analiz TTP için %45'lik (%95 CI: %29-57) bir risk azalmasını göstermiştir,  $p < 0.0001$ . Medyan TTP DOKSOMED artı bortezomib kombinasyon tedavisi hastaları için 9.3 aya kıyasla bortezomib monoterapisi hastaları için 6,5 aydır. Bu bulgular, uygun olmasa da protokolde tanımlı nihai analizi oluşturmuştur. 8,6 yıllık medyan takip sonrasında genel sağkalım için yürütülen bir nihai analiz iki tedavi kolu arasında OS'de anlamlı bir farkı göstermemiştir. Medyan OS, bortezomib monoterapisi alan hastalar için 30,8 ay (%95 CI; 25.2-36.5 ay) ve DOKSOMED artı bortezomib kombinasyonu tedavisi alan hastalar için 33.0 aydır (%95 CI; 28.9-37.1 ay).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Eşdeğer dozlarda, DOKSOMED'in (ölçülen doksorubisinin % 90-% 95'ini içerir) plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan alan değerleri, konvansiyonel doksorubisin hidroklorür preparatlarıyla ulaşılan konsantrasyona kıyasla belirgin olarak daha yüksektir.

Bu nedenle, diğer doksorubisin preparatları ile birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

#### Emilim:

DOKSOMED intravenöz olarak uygulanmaktadır.

#### Dağılım:

DOKSOMED uzun süre dolaşımda kalabilen bir pegile lipozomal doksorubisin formülasyonudur.

Polietilen glikolle kaplanmış lipozomlar yüzeye bağlanmış hidrofilik polimer metoksi polietilen glikol (MPEG) parçaları içerir. Bu lineer MPEG grupları lipozom yüzeyinden dışarıya doğru uzanarak çift katlı lipid membranı ile plazma bileşikleri arasındaki etkileşimleri azaltan



koruyucu bir tabaka oluştururlar. Bu DOKSOMED lipozomlarının uzun süre kan dolaşımında kalmasını sağlar.

Polietilen glikollenmiş lipozomlar tümörleri besleyen zarar görmüş kan damarlarından ekstravaze olacak kadar küçüktür (ortalama çapları yaklaşık 100 nm). Pegile lipozomların tümörlerde kan damarlarından giriş ve birikimi KS-benzeri lezyonlu transgenik farelerde ve C-26 kolon kanseri tümörü olan farelerde gözlenmiştir. Polietilen glikolle kaplanmış lipozomlar aynı zamanda lipozomun dolaşımda kalış süresi boyunca doksorubisin hidroklorürün lipozom içinde tutulmasını sağlayan düşük geçirgenlikli lipid matrikse ve iç aköz tampon sistemine sahiptir.

Standart doksorubisin hidroklorür yoğun bir doku dağılımı gösterir (Dağılım hacmi: 700-1100 l/m<sup>2</sup>).

DOKSOMED’in farmakokinetik profili bu ajanın vasküler sıvı hacmi içinde bulunduğuna ve doksorubisinin kandan klerensinin lipozomal taşıyıcıya bağlı olduğuna işaret etmektedir.

Doksorubisin, lipozomlar ekstravaze olduktan ve doku kompartımanına geçtikten sonra serbest hale gelir.

#### Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize olan doksorubisinin ana metaboliti olan doksorubisinol, 10 mg/m<sup>2</sup> veya 20 mg/m<sup>2</sup> DOKSOMED alan hastaların plazmalarında çok düşük seviyelerde (0,8 – 26,2 ng/ml) bulunmuştur.

#### Eliminasyon:

Safradan atılımı olan standart doksorubisin hidroklorür hızlı bir eliminasyon klerensi gösterir (klerens: 24-73 l/saat/m<sup>2</sup>). Standart doksorubisin hidroklorürün aksine DOKSOMED’in farmakokinetik profili bu ajanın doksorubisinin kandan klerensinin lipozomal taşıyıcıya bağlı olduğuna işaret etmektedir ve dolayısıyla eliminasyon klerensi çok daha düşüktür (20 mg/m<sup>2</sup> için ortalama değer 0,041 l/saat/m<sup>2</sup>).

#### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

İnsanda DOKSOMED’in plazma farmakokinetiği literatürde standart doksorubisin preparatları için bildirilenden önemli ölçüde farklıdır. DOKSOMED düşük dozlarda 10 mg/m<sup>2</sup>-20 mg/m<sup>2</sup> doğrusal farmakokinetik, 10 mg/m<sup>2</sup>-60 mg/m<sup>2</sup> doz aralığında ise doğrusal-olmayan farmakokinetik sergilemiştir.

#### Popölasyon farmakokinetikleri:

DOKSOMED’in farmakokinetiği, 10 değişik klinik araştırmadaki 120 hastada popölasyon farmakokinetiği yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmiştir. DOKSOMED’in 10 mg/m<sup>2</sup>-60 m



doz aralığındaki farmakokinetiği en iyi şekilde, sıfır derece kinetiğine ve Michaelis-Menten eliminasyonuna uyan iki kompartımanlı doğrusal olmayan bir model ile açıklanabilir. DOKSOMED'in ortalama intrinsik klerensi  $0,030 \text{ l/sa/m}^2$  (sınırlar  $0,008$  ile  $0,152 \text{ l/sa/m}^2$ ) ve ortalama santral dağılım hacmi, plazma hacmine yaklaşık olarak,  $1,93 \text{ l/m}^2$ 'dir (sınırlar  $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$ ). Sanal yarılanma ömrü,  $73,9$  saatlik bir ortalama değer ile,  $24$ - $231$  saat arasında değişmektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Meme kanseri hastaları

DOKSOMED pegile lipozomalin meme kanseri olan 18 hastada belirlenmiş farmakokinetiği, çeşitli kanserleri olan 120 hastalık daha büyük bir popülasyonda belirlenen farmakokinetiğe benzerdir.

Ortalama intrinsik klirens  $0.016 \text{ l/s/m}^2$  (aralık  $0.008$ - $0.271 \text{ l/s/m}^2$ ), ortalama merkezi dağılım hacmi  $1.46 \text{ l/m}^2$ 'dir (aralık  $1.10$ - $1.64 \text{ l/m}^2$ ). Ortalama görünür yarılanma ömrü  $71.5$  saattir (aralık  $45.2$ - $98.5$  saat).

#### Over kanseri hastaları:

Over kanserli 11 hastada belirlenen DOKSOMED farmakokinetiği değişik türde kanserleri olan 120 hastalık daha geniş bir popülasyonda belirlenenlerle benzer özelliktedir. Ortalama intrinsik klerens  $0,021 \text{ l/sa/m}^2$  ( $0,009$ - $0,041 \text{ l/sa/m}^2$ ), ortalama santral dağılım hacmi  $1,95 \text{ l/m}^2$ 'dir ( $1,67$ - $2,40 \text{ l/m}^2$ ). Ortalama sanal yarılanma ömrü  $75$  saat ( $36,1$ - $125$  saat) bulunmuştur.

#### AIDS-KS hastaları:

DOKSOMED'in plazma farmakokinetiği,  $20 \text{ mg/m}^2$ 'lik tek dozun 30 dakika infüzyon şeklinde verildiği Kaposi Sarkomlu 23 hastada değerlendirilmiştir.

DOKSOMED'in  $20 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlar verildikten sonra gözlenen farmakokinetik parametreleri (öncelikle lipozomla enkapsüle edilmiş doksorubisin hidroklorür ve düşük seviyede enkapsüle olmamış doksorubisin hidroklorür) için aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

**Tablo 6: DOKSOMED ile tedavi edilmiş AIDS-KS hastalarında Farmakokinetik Parametreler**

| Ortalama $\pm$ Standart Hata                      |                            |
|---------------------------------------------------|----------------------------|
| Parametre                                         | $20 \text{ mg/m}^2$ (n=23) |
| Maksimum Plazma Konsantrasyonları* (mikrogram ml) | $8,34 \pm 0,49$            |
| Plazma Klerensi ( $\text{L/saat/m}^2$ )           | $0,041 \pm 0,004$          |
| Dağılım Hacmi ( $\text{L/m}^2$ )                  | $2,72 \pm 0,120$           |
| EAA ( $\mu\text{g/ml.saat}$ )                     | $590,00 \pm 58,7$          |
| $\lambda_1$ yarılanma ömrü (saat)                 | $5,2 \pm 1,4$              |
| $\lambda_2$ yarılanma ömrü (saat)                 | $55,0 \pm 4,8$             |

\*30 dakikalık bir infüzyon sonunda ölçülmüştür.





### 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda yürütülen tekrarlı doz çalışmalarında, DOKSOMED'in toksisite profilinin, uzun dönemli standart doksorubisin hidroklorür infüzyonları uygulanan insanlarda bildirilenlere çok benzer olduğu görülmektedir. DOKSOMED ile, doksorubisin hidroklorürün pegile lipozomlar içinde enkapsüle edilmesi, bu etkilerin aşağıda belirtildiği gibi, daha farklı düzeylerde oluşmasıyla sonuçlanmıştır.

#### Kardiyotoksisite:

Tavşanlarda yürütülen çalışmalarda, DOKSOMED'in gösterdiği kardiyotoksistenin, konvansiyonel doksorubisin hidroklorür preparatlarına kıyasla azalmış olduğu gösterilmiştir.

#### Dermal toksisite:

Sıçanlar ve köpeklerde tekrarlı DOKSOMED uygulamalarından sonra yapılan çalışmalarda, klinikte geçerli olan dozlarda ağır dermal inflamasyonlar ve ülser oluşumları gözlenmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmada, bu lezyonların oluşum sıklığı ve şiddeti, dozun azaltılması ya da dozlar arasındaki araların uzatılması ile azaltılmıştır. Palmar-plantar eritrodisestezi şeklinde tanımlanan benzeri dermal lezyonlar aynı zamanda, uzun dönemli infüzyonların uygulandığı hastalarda da gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

#### Anaflaktoid yanıt:

Köpeklerde tekrarlı doz toksikoloji çalışmaları sırasında, pegile lipozom (plasebo) uygulamasından sonra hipotansiyon, müköz membranlarda solukluk, tükürük artışı (salivasyon), kusma ve hipoaktivite ve uykululuk halinin (letarji) izlediği hiperaktivite periyotları ile karakterize akut bir yanıt gözlenmiştir. Buna benzeyen, ancak daha az şiddetli bir yanıt aynı zamanda, DOKSOMED ve standart doksorubisin ile tedavi edilen köpeklerde de kaydedilmiştir.

Hipotansif yanıtın boyutları, antihistaminiklerle yapılan ön tedavi ile azaltılmıştır. Yine de yanıt, hayatı tehdit edici değildir ve tedavinin durdurulmasıyla köpeklerin hızlı bir şekilde iyileştikleri gözlenmiştir.

#### Lokal toksisite:

DOKSOMED'in muhtemel bir ekstrevasiyondan sonra, standart doksorubisin hidroklorüre kıyasla, daha hafif lokal irritasyona veya doku hasarına neden olduğu, subkütan tolerans çalışmalarında gösterilmiştir.

#### Mutajenite ve karsinojenite:

DOKSOMED ile çalışma yapılmamış olmakla birlikte, DOKSOMED'in farmakolojik etkin maddesi doksorubisin hidroklorür mutajenik ve karsinojeniktir. Pegile plasebo lipozomları ne mutajenik, ne de genotoksik değildir.

#### Reproduktif toksisite:

DOKSOMED farelerde, 36 mg/kg'lık tek dozdan sonra, over ve testislerde hafif ile orta derecede atrofiye yol açmıştır. Sıçanlarda  $\geq 0,25$  mg/kg/gün tekrarlı dozlardan sonra testis ağırlığında azalma ve hipospermi bulunmuştur. Köpeklerde ise 1 mg/kg/gün tekrarlı dozlardan sonra, seminifer tübüllerde yaygın dejenerasyon ve spermatogenezde belirgin bir azalma gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6).



### Nefrotoksisite:

Bir çalışma, DOKSOMED'in klinik dozunun 2 katının üzerinde tek bir intravenöz dozda uygulanmasının maymunlarda renal toksisite oluşturduğunu göstermiştir. Sıçanlar ve tavşanlarda doksurubisin hidroklorürün daha düşük tek dozlarıyla bile renal toksisite gözlenmiştir. Hastalarda DOKSOMED için pazarlama sonrası güvenlik veri tabanı değerlendirmesinden beri önemli bir nefrotoksisite eğilimi öne sürülmemektedir. Maymunlardaki bu bulgular hasta risk değerlendirmesi ile alakalı olmayabilir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

N-(karbamoil-metoksipolietilen glikol 2000)-1,2-distearoil-sn-gliserol-3-fosfoetanolamin sodyum tuzu (MPEG-DSPE)

Tam doyurulmuş soya fosfatidilkolin (HSPC)

Kolesterol (koyun kaynaklı)

Amonyum sülfat

Sukroz

Histidin

Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da sözü edilenlerin dışında başka bir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

Açılmamış şişelerinin 18 ay raf ömrü vardır ve 2°C - 8°C arasında saklanmalıdır. % 5 Dekstroz intravenöz infüzyon çözeltisi ile seyreltikten sonra, seyreltilmiş DOKSOMED solüsyonu derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak olan seyreltilmiş ürün aseptik şartlar altında ve doğru farmasötik yöntemlerle hazırlanmalı ve 2°C - 8°C arasında 24 saati geçmemek koşulu ile saklanmalıdır. Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler**

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.

Seyreltilerek hazırlandıktan sonra:

- 2 °C ile 8 °C arasında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir.

- Mikrobiyolojik bakış açısıyla, ürün derhal kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa



kullanımdan önce geçen saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C ile 8°C arasında 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

- Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kap, silikonlanmış gri bromobutil koruyuculu ve alüminyum kapaklı Tip I cam şişedir. DOKSOMED her 10 ml'lik şişede 2 mg/ml doksorubisin hidroklorür içeren; infüzyonluk konsantrasyonlu çözeltidir. Her karton kutuda 10 ml'lik bir flakon bulunur.

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çökelme belirtisi gösteren veya herhangi başka bir partiküler madde görülen ürünleri kullanmayınız.

DOKSOMED dispersiyonu hazırlarken ve kullanırken dikkatli olunmalıdır. Eldiven kullanılması gereklidir. DOKSOMED deri veya mukoza ile temas ederse, derhal sabun ve su ile çok iyi yıkanmalıdır.

DOKSOMED, lokal gereklilikler doğrultusunda, diğer kanser ilaçları ile benzer yöntemlerle hazırlanmalı ve elden çıkarılmalıdır.

Verilmesi gereken DOKSOMED dozunu belirleyiniz (tavsiye edilen doza ve hastanın vücut yüzey alanına göre). Uygun hacimde DOKSOMED'i steril bir enjektöre çekiniz. DOKSOMED'in içinde koruyucu ya da bakteriyostatik madde olmadığı için, aseptik yöntemler kesinlikle uygulanmalıdır.

DOKSOMED'in uygun dozu uygulamadan önce % 5'lik (50 mg/ml) glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

DOKSOMED < 90 mg dozlar için 250 ml, ≥ 90 mg dozlar için 500 ml % 5'lik dekstroz çözeltisinde seyreltilmelidir. Bu solüsyon Bölüm 4.2'de açıklanan şekilde, 60 ya da 90 dakikada infüze edilebilir.

İnfüzyon için % 5 (50 mg/ml) glukoz çözeltisi dışında herhangi bir çözeltinin kullanılması veya benzil alkol gibi herhangi bir bakteriyostatik ajanın varlığı DOKSOMED'te çökelmeye yol açabilir.

DOKSOMED infüzyon hattının, %5 (50 mg/ml) glukoz çözeltisinin intravenöz infüzyon hattına bağlı olması tavsiye edilir. İnfüzyon periferik bir vene uygulanır. In-line filtreler ile kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.



**7. RUHSAT SAHİBİ**

BMED İlaç Danışmanlık Sağlık Ürün ve Hizmetleri Tic. Ltd. Şti.

Beştepe Mah. Nergis Sk. No:7/2 Via Flat İş Merkezi Kat 3/87

Söğütözü, Yenimahalle /Ankara

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2025/294

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**