

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml ZOLSKETIL pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid (doxorubicinhydrochlorid.) i en pegyleret liposomal formulering.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, en liposomal formulering, er doxorubicinhydrochlorid indkapslet i liposomer med overfladebundet methoxypolyethylenglycol (MPEG). Denne proces er kendt som pegylering og beskytter liposomer fra detektion af det mononukleære fagocytssystem (MPS), hvilket øger cirkulationstiden i blodet.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Produktet indeholder helhydrogeneret sojafosfatidylcholin (fra soyabønner) – se pkt. 4.3.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, dispersion

En gennemsigtig og rødlig dispersion, fyldt i et klart hætteglas. Ved visuel inspektion under passende betingelser, bør den være praktisk taget fri for partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ZOLSKETIL pegylated liposomal er indiceret:

- Som monoterapi til patienter med metastaserende brystcancer, hvor der er en øget kardiell risiko.
- Til behandling af fremskreden ovariecancer hos kvinder, hvor førstevalg med platinbaseret kemoterapi er mislykket.
- I kombination med bortezomib til behandlingen af progressiv myelomatose hos patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til knoglemarvstransplantation.
- Til behandling af AIDS-relateret Kaposi sarkom (KS) hos patienter med lave CD4-tal (<200 CD4-lymfocytter/mm³) og udbredt mukotant eller visceral sygdom.

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

ZOLSKETIL pegylated liposomal er indiceret til voksne.

4.2 Dosering og administration

ZOLSKETIL pegylated liposomal bør kun administreres under opsyn af en kvalificeret onkolog, der er specialiseret i administration af cytotoxika.

ZOLSKETIL pegylated liposomal udviser unikke farmakokinetiske egenskaber og må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Dosering

Brystcancer/ovariecancer

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

Myelomatose

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

AIDS-relateret KS

ZOLSKETIL pegylated liposomal administreres intravenøst i en dosis på 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Undgå kortere intervaller end 10 dage, idet lægemiddelakkumulering og øget toksicitet ikke kan udelukkes. Behandling af patienter i to til tre måneder anbefales for at opnå et terapeutisk respons. Fortsæt behandling efter behov for at opretholde et terapeutisk respons.

Alle patienter

Hvis patienten oplever tidlige symptomer eller tegn på infusionsreaktion (se pkt. 4.4 og 4.8), seponér da øjeblikkeligt infusionen, giv hensigtsmæssig præmedicinering (antihistamin og/eller korttidsvirkende kortikosteroid) og start igen med en langsommere hastighed.

Retningslinjer for dosisjustering af ZOLSKETIL pegylated liposomal

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

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

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

Tabel 1. Palmoplantar erytrodysestesi

Grad af toksicitet ved nuværende vurdering	Uge efter forudgående dosis af doxorubicin pegyleret liposomal		
	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Grad 1 (let erytem, hævelse eller deskvamation, som ikke forstyrrer daglige aktiviteter)	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hud-toksicitet, i hvilket tilfælde der ventes endnu en uge	Gendoser medmindre patienten har haft en forudgående grad 3 eller 4 hud-toksicitet, i hvilket tilfælde der ventes endnu en uge	Reducer dosis med 25 %. Vend tilbage til 4 ugers interval
Grad 2 (erytem, deskvamation eller hævelse, som forstyrrer, men ikke udelukker, normale	Vent endnu en uge	Vent endnu en uge	Reducer dosis med 25 %. Vend tilbage til 4 ugers interval

fysiske aktiviteter; små blister eller sårddannelser mindre end 2 cm i diameter)			
Grad 3 (blisterdannelse, sårddannelse eller hævelse, som forstyrrer gang eller normale daglige aktiviteter; kan ikke bære almindeligt tøj)	Vent endnu en uge	Vent endnu en uge	Træk patienten ud af behandlingen
Grad 4 (diffus eller lokal proces, som forårsager infektiøse komplikationer eller en sengeliggende tilstand eller hospitalsindlæggelse)	Vent endnu en uge	Vent endnu en uge	Træk patienten ud af behandlingen

Tabel 2. Stomatitis

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

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

GRAD	ANC	BLODPLADER	JUSTERING
Grad 1	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Genoptag behandling uden dosisreduktion.
Grad 2	1.000 - <1.500	50.000 - <75.000	Vent til ANC $\geq$ 1.500 og blodplader $\geq$ 75.000. Gendoser uden dosisreduktion.
Grad 3	500 - <1.000	25.000 - <50.000	Vent til ANC $\geq$ 1.500 og blodplader $\geq$ 75.000. Gendoser uden dosisreduktion.

Grad 4	<500	<25.000	Vent til ANC ≥ 1.500 og blodplader ≥ 75.000 . Reducér dosis med 25 % eller fortsæt normaldosis med støtte af vækstfaktor.
---------------	------	---------	---

For patienter med myelomatose, der bliver behandlet med doxorubicin pegyleret liposomal i kombination med bortezomib, og som oplever PPE eller stomatitis, bør dosis af doxorubicin pegyleret liposomal ændres som beskrevet i hhv. tabel 1 og 2 ovenfor. Tabel 4 nedenfor viser det skema, der er fulgt for andre doseringsændringer i det kliniske forsøg med kombinationsbehandling med doxorubicin pegyleret liposomal og bortezomib af patienter med myelomatose. Der henvises til bortezomibs produktresumé for yderligere oplysninger om bortezomibdosis og dosisjustering.

Tabel 4. Dosisjustering for kombinationsbehandling med doxorubicin pegyleret liposomal + bortezomib til patienter med myelomatose

Patientstatus	Doxorubicin pegylated liposomal	Bortezomib
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	Administrere ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4. Hvis det er efter dag 4, reducér næste dosis med 25 %.	Reducér næste dosis med 25 %.
På en hvilken som helst dag med lægemiddeladministration efter dag 1 for hver cyklus: Blodpladetal $< 25.000/\text{mm}^3$ Hæmoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Administrere ikke denne cyklus, hvis det er før dag 4. Hvis det er efter dag 4, reducér næste dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser, hvis bortezomib er reduceret for hæmatologisk toksicitet.*	Administreres ikke, hvis 2 eller flere doser i en cyklus ikke er givet, reducér dosis med 25 % i de efterfølgende cyklusser.
Grad 3 eller 4 non-hæmatologisk lægemiddelrelateret toksicitet	Administreres ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducér dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.	Administreres ikke førend genvindelse af grad < 2 og reducér dosis med 25 % for alle efterfølgende doser.
Neuropatisk smerte eller perifer neuropati	Ingen dosisjustering.	Se produktresuméet for bortezomib.

* Der henvises til produktresuméet for bortezomib for yderligere oplysninger om bortezomibdosis og dosisjustering.

For AIDS-KS-patienter, der behandles med ZOLSKETIL pegylated liposomal, kan hæmatologisk toksicitet nødvendiggøre dosisreduktion, seponering eller udsættelse af behandlingen. Afbryd midlertidigt behandlingen med ZOLSKETIL pegylated liposomal hos patienter med ANC-tal $< 1000/\text{mm}^3$ og/eller thrombocytal $< 50.000/\text{mm}^3$. G-CSF (eller GM-CSF) kan gives som samtidig behandling for at øge antallet af blodlegemer, når ANC-tallet er $< 1000/\text{mm}^3$ i efterfølgende cyklusser.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for doxorubicin pegyleret liposomal bestemt i et lille antal patienter med forhøjede total-bilirubin værdier afviger ikke fra patienter med normal total-bilirubin; indtil flere erfaringer er opnået, bør dosis af doxorubicin pegylated pegyleret til patienter med nedsat leverfunktion dog reduceres baseret på erfaringen fra de kliniske forsøgsprogrammer for bryst- og ovariecancer som følger: hvis bilirubin er mellem 1,2-3,0 mg/dl ved initiering af behandlingen, reduceres den første dosis med 25 %. Hvis bilirubin er $> 3,0 \text{ mg/dl}$, reduceres den første dosis med 50 %. Hvis patienten tolererer den første dosis uden en stigning i serum-bilirubin eller leverenzymen, kan dosis i cyklus 2 forøges til det næste dosisniveau, dvs. hvis første dosis er reduceret med 25 %, øges til normaldosis i cyklus 2. Hvis første dosis er reduceret med 50 %, øges til 75 % af normaldosis i cyklus 2. Dosis kan forøges til normaldosis i efterfølgende cyklusser, hvis det tolereres. Doxorubicin pegyleret liposomal kan anvendes til patienter med levermetastaser med samtidig forhøjelse af bilirubin og leverenzymen op til 4 gange den øvre grænse af normalområdet. Leverfunktionen skal vurderes ved brug af konventionelle kliniske laboratorieundersøgelser såsom ALAT/ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin før administration af doxorubicin pegyleret liposomal.

Nedsat nyrefunktion

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

Splenektomerede patienter med AIDS-relateret KS

Da der ikke er erfaring med ZOLSKETIL pegyleret liposomal til patienter, som har fået foretaget splenektomi, bør behandling med ZOLSKETIL pegyleret liposomal ikke anvendes.

Pædiatrisk population

Erfaringen hos børn er begrænset. ZOLSKETIL pegyleret liposomal bør ikke anvendes til patienter under 18 år.

Ældre

Populationsbaseret analyse viser, at alder på tværs af det testede område (21-75 år) ikke signifikant ændrer doxorubicins farmakokinetik.

Administration

ZOLSKETIL pegyleret liposomal administreres som en intravenøs infusion. For yderligere vejledning om tilberedning og særlige forholdsregler ved håndtering (se pkt. 6.6).

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

For doser <90 mg: fortynd doxorubicin pegyleret liposomal i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

For doser ≥90 mg: fortynd doxorubicin pegyleret liposomal i 500 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Brystcancer/ovariecancer/myelomatose

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

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

AIDS-relateret KS

Dosis af doxorubicin pegyleret liposomal fortyndes i 250 ml glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning, og administreres som intravenøs infusion over 30 minutter.

4.3 Kontraindikationer

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

Doxorubicin pegyleret liposomal må ikke anvendes til behandling af AIDS-KS, der kan behandles effektivt med lokalbehandling eller systemisk alfa-interferon.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Kardiel toksicitet

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

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

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

Anvend kun doxorubicin pegyleret liposomal til patienter med behandlingskrævende kardiovaskulær sygdom, hvis fordelen opvejer risikoen for patienten.

Udvis forsigtighed hos patienter med forringet hjertefunktion, der behandles med doxorubicin pegyleret liposomal.

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

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

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

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

Myelosuppression

Mange patienter, der behandles med doxorubicin pegyleret liposomal, har baseline-myelosuppression som følge af faktorer såsom deres præeksisterende hiv-sygdom eller adskillige samtidige eller forudgående lægemidler eller tumorer involverende knoglemarven. I det centrale forsøg med patienter med ovariecancer, der blev behandlet med en dosis på 50 mg/m², var myelosuppression generelt let til moderat, reversibel og var ikke forbundet med episoder af neutropenisk infektion eller sepsis. I et kontrolleret klinisk forsøg med doxorubicin pegyleret liposomal sammenlignet med topotecan var forekomsten af behandlingsrelateret sepsis desuden væsentligt mindre hos patienter med ovariecancer

behandlet med doxorubicin pegyleret liposomal sammenlignet med topotecan-behandlingsgruppen. En lignende lav forekomst af myelosuppression blev set hos patienter med metastaserende brystcancer, der fik doxorubicin pegyleret liposomal i et førstelinje klinisk forsøg. I modsætning til erfaringerne hos patienter med bryst- eller ovariecancer, synes myelosuppression at være den dosisbegrænsende bivirkning hos patienter med AIDS-KS (se pkt. 4.8). På grund af risikoen for knoglemarvssuppression skal regelmæssige blodtællinger foretages under behandling med doxorubicin pegyleret liposomal og som minimum før hver dosis doxorubicin pegyleret liposomal.

Vedvarende svær myelosuppression kan medføre superinfektion eller blødning.

I kontrollerede kliniske undersøgelser med patienter med AIDS-KS var opportunistiske infektioner tilsyneladende mere hyppige under behandling med doxorubicin pegyleret liposomal sammenlignet med bleomycin/vincristin-behandling. Patienter og læger skal være opmærksomme på denne højere forekomst og træffe passende foranstaltninger.

Sekundære hæmatologiske maligniteter

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

Sekundære orale neoplasmer

Der er i yderst sjældne tilfælde indberettet sekundær oral cancer hos patienter efter langvarig (over et år) eksponering for doxorubicin pegyleret liposomal eller hos patienter, der fik en kumulativ dosis doxorubicin pegyleret liposomal på over 720 mg/m². Der er diagnosticeret tilfælde af sekundær oral cancer både under behandling med doxorubicin pegyleret liposomal og i op til 6 år efter den sidste dosis. Patienterne bør undersøges regelmæssigt for forekomst af mundsår eller andre orale gener, der kan være tegn på sekundær oral cancer.

Infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlige og nogle gange livstruende infusionsreaktioner, som er karakteriseret ved allergilignende eller anafylaktoid-lignende reaktioner med symptomer omfattende astma, rødme, urticaria-udslæt, brystsmerte, feber, hypertension, takykardi, kløe, svedtendens, kortåndethed, ansigtsødem, kulderystelser, rygsmerter, sammensnørende fornemmelse over thorax og svælg og/eller hypotension, kan forekomme inden for minutter efter start af infusion med doxorubicin pegyleret liposomal. I meget sjældne tilfælde er der også observeret krampeanfald i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.8). Midlertidig afbrydelse af infusionen afhjælper sædvanligvis disse symptomer uden yderligere behandling. Lægemidler til at behandle disse symptomer (såsom antihistaminer, kortikosteroider, adrenalin og krampestillende midler) samt nødudstyr bør dog være til rådighed for akut brug. Hos de fleste patienter kan behandling genoptages, efter at alle symptomer er ophørt, uden recidiv. Infusionsreaktioner kommer sjældent igen efter den første behandlingscyklus. For at minimere risikoen for infusionsreaktioner bør den første dosis administreres med en hastighed, der ikke overstiger 1 mg/minut (se pkt. 4.2).

Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom (PPE)

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

Interstitiel lungesygdom (ILD)

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

Ekstravasation

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

Diabetespatienter

Doxorubicin pegyleret liposomal indeholder saccharose, og dosis administreres i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Hjælpestoffer

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført egentlige studier med lægemiddelinteraktion med doxorubicin pegyleret liposomal, der er dog udført fase II kombinationsforsøg med konventionelle kemoterapeutika hos patienter med ondartede gynækologiske sygdomme. Udvis forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler med kendt interaktion over for standard doxorubicinhydrochlorid. Doxorubicin pegyleret liposomal kan, som andre doxorubicinhydrochlorid-præparater, potentielt øge toksiciteten af anden cancerbehandling. I kliniske forsøg med patienter med massive tumorer (heriblandt bryst- og ovariecancer), som samtidig har fået cyclophosphamid eller taxaner, sås ingen yderligere toksiciteter. Hos patienter med AIDS er der indberettet forværring af cyclophosphamid-induceret hæmoragisk cystitis og forstærkning af 6-merkaptopurins levertoksiske virkning for standard doxorubicinhydrochlorid. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig indgift af ethvert andet cytotoxisk og i særdeleshed ved stoffer med toksisk virkning på knoglemarven.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

På grund af det genotoksiske potentiale af doxorubicinhydrochlorid (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception under behandlingen med doxorubicin pegyleret liposomal og i 8 måneder efter behandlingens afslutning.

Mænd anbefales at anvende sikker kontraception og ikke at blive far til et barn under behandling med doxorubicin pegyleret liposomal og i 6 måneder efter behandlingens afslutning.

Graviditet

Doxorubicinhydrochlorid formodes at forårsage alvorlige fosterskader, hvis det anvendes under graviditet. Doxorubicin pegyleret liposomal bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om doxorubicin pegyleret liposomal udskilles i human mælk. Da mange lægemidler, inklusive antracykliner, udskilles i modermælk og på grund af muligheden for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn skal mødreophøre med at amme før påbegyndelse af behandling med

doxorubicin pegyleret liposomal. Sundhedseksperter anbefaler, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af hiv.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3/4 der forekom hos ≥ 2 % af patienterne) var neutropeni, PPE, leukopeni, lymfopeni, anæmi, trombocytopeni, stomatitis, træthed, diarré, opkastning, kvalme, pyreksi, dyspnø og lungebetændelse. Mindre hyppigt indberettede alvorlige bivirkninger omfattede *Pneumocystis jirovecii* pneumoni, mavesmerter, cytomegalovirus-infektion heriblandt cytomegalovirus chorioretinitis, asteni, hjertestop, hjertheinsufficiens, kongestiv hjertheinsufficiens, lungeemboli, tromboflebitis, venøs trombose, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 5 indeholder en oversigt over de bivirkninger, der er forekommet blandt 4.231 patienter, der fik doxorubicin pegyleret liposomal til behandling af brystcancer, ovariecancer, myelomatose og AIDS-relateret KS. Bivirkninger efter markedsføring er også medtaget. Disse er angivet med "b".

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 5. Bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med doxorubicin pegyleret liposomal

Systemorganklasse	Hyppighed, alle grader	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Sepsis Pneumoni Pneumocystis jirovecii pneumoni Cytomegalovirus-infektion, inklusive cytomegalovirus chorioretinitis Mycobacterium avium complex-infektion Candidiasis Herpes zoster Urinvejsinfektion Infektion Infektion i øvre luftveje Oral candidiasis Follikulitis Pharyngitis Nasopharyngitis
	Ikke almindelig	Herpes simplex Svampeinfektion
	Sjælden	Opportunistisk infektion (inklusive Aspergillus, Histoplasma, Isospora, Legionella, Microsporidium, Salmonella, Staphylococcus, Toxoplasma, Tuberculosis) ^a
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke kendt	Akut myeloid leukæmi ^b Myelodysplastisk syndrom ^b Orale tumorer ^b
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukopeni Neutropeni Lymfopeni Anæmi (heriblandt hypokrom)
	Almindelig	Trombocytopeni Febril neutropeni
	Ikke almindelig	Pancytopeni Trombocytose
	Sjælden	Knoglemarvssvigt
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed Anafylaktisk reaktion
	Sjælden	Anafylaktoid reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Appetitløshed
	Almindelig	Kakeksi Dehydrering Hypokaliæmi Hyponatriæmi Hypocalcæmi
	Ikke almindelig	Hyperkaliæmi Hypomagnesiæmi
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Forvirring Angst Depression Søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig	Perifer neuropati Perifer sensorisk neuropati

		Neuralgi Paræstesi Hypæstesi Dysgeusi Hovedpine Sløvhed Svimmelhed
	Ikke almindelig	Polyneuropati Krampeanfald Synkope Dysæstesi Somnolens
Øjne	Almindelig	Konjunktivitis
	Ikke almindelig	Sløret syn Øget tåreflåd
	Sjælden	Retinitis
Hjerte ^a	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Palpitationer Hjertestop Hjerteinsufficiens Kongestiv hjerteinsufficiens Kardiomyopati Kardiotoksicitet
	Sjælden	Ventrikulær arytmi Højresidig grenblok Ledningsforstyrrelse Atrioventrikulært blok Cyanose
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension Hypotension Rødme
	Ikke almindelig	Lungeemboli Nekrose på infusionsstedet (herunder bløddelsnekrose og hudnekrose) Flebitis Ortostatisk hypotension
	Sjælden	Tromboflebitis Venøs trombose Vasodilation
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø Aktivitetsfremkaldt dyspnø Næseblod Hoste
	Ikke almindelig	Astma Trykken for brystet
	Sjælden	Sammensnøring i halsen
	Ikke kendt	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Stomatitis Kvalme Opkastning Diarré Obstipation
	Almindelig	Gastritis Stomatitis med blegner Mundsår Dyspepsi

		Dysfagi Øsofagitis Abdominal smerte Øvre abdominal smerte Oral smerte Mundtørhed
	Ikke almindelig	Flatulens Gingivitis
	Sjælden	Glossitis Sår på læberne
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Palmoplantar erytrodysestesi-syndroma Udslæt (inklusive erytematøst, makulopapuløst og papuløst) Alopeci
	Almindelig	Hudeksfoliering Blister Tør hud Erytem Pruritus Hyperhidrose Hyperpigmentering af hud
	Ikke almindelig	Dermatitis Eksfoliativ dermatitis Acne Sår på huden Allergisk dermatitis Urticaria Misfarvning af huden Petekkier Pigmenteringsdefekt Negledefekt
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse Erytem multiforum Bulløs dermatitis Lichenoid keratose
	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom ^b
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerte i bevægeapparatet (heriblandt smerte i bevægeapparatet i brystregionen, rygsmerte, smerte i ekstremitet)
	Almindelig	Muskelkrampe Myalgi Artralgi Knoglesmerter
	Ikke almindelig	Muskulær svaghed
Nyrer og urinveje	Almindelig	Dysuri
	Ikke kendt	Nyrebegrænset trombotisk mikroangiopati
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Smerter i brysterne
	Sjælden	Vaginal infektion Testikelerytem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi Træthed
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion Smerter

		Brystsmerter Influenzalignende sygdom Kulderystelser Slimhindeinfektion Asteni Utilpashed Ødem Perifert ødem
	Ikke almindelig	Ekstravasation på administrationsstedet Reaktion på injektionsstedet Ansigtsødem Hypertermi
	Sjælden	Lidelser i mukøse membraner
Undersøgelser	Almindelig	Nedsat vægt
	Ikke almindelig	Nedsat ejektionsfraktion
	Sjælden	Unormal leverfunktionsprøve (inklusive forhøjet blodbilirubin, forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase) Forhøjet blodkreatinin
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Radiation recall-fænomen ^a

^a Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

^b Bivirkning efter markedsføringen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Palmopplantar erytrodysæstesi

Den hyppigst indberettede bivirkning i bryst/ovariecancer kliniske undersøgelser var palmopplantar erytrodysæstesi (PPE). Den samlede indberettede forekomst af PPE var 41,3 % og 51,1 % i de kliniske forsøg med henholdsvis ovariecarcinom og brystcancer. De fleste af disse bivirkninger var lette, med alvorlige tilfælde (grad 3) indberettet hos 16,3 % og 19,6 % af patienterne. Incidensen af indberettede livstruende tilfælde (grad 4) var <1 %. PPE resulterede sjældent i permanent seponering af behandlingen (1,9 % og 10,8 %). PPE blev indberettet hos 16 % af patienterne med myelomatose, der blev behandlet med doxorubicin pegyleret liposomal og bortezomib kombinationsbehandling. Grad 3 PPE blev indberettet hos 5 % af patienterne. Ingen Grad 4 PPE blev indberettet. Hyppigheden af PPE var markant lavere i AIDS-KS-populationen (alle grader 1,3 %, grad 3 PPE 0,4 %, ingen grad 4 PPE). Se pkt. 4.4.

Opportunistiske infektioner

Respiratoriske bivirkninger forekom almindeligvis i kliniske undersøgelser af doxorubicin pegyleret liposomal og kan være relateret til opportunistiske infektioner (OI'er) i AIDS-populationen. Der er observeret opportunistiske infektioner hos KS-patienter efter administration med doxorubicin pegyleret liposomal og er hyppigt forekommende hos patienter med hiv-induceret immuninsufficiens. De hyppigst forekommende OI'er i kliniske undersøgelser var candidiasis, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis jirovecii* pneumoni og mycobacterium avium kompleks.

Kardiel toksicitet

En øget forekomst af kongestiv hjerteinsufficiens er forbundet med doxorubicinbehandling ved kumulative livstidsdoser >450 mg/m² eller ved lavere doser til patienter med hjerterisikofaktorer. Endomyokardiebiopsier på ni ud af ti AIDS-KS-patienter, der fik kumulative doser af doxorubicin pegyleret liposomal på mere end 460 mg/m², viste ingen tegn på antracyklin-induceret kardiomyopati. Den anbefalede dosis af doxorubicin pegyleret liposomal til AIDS-KS patienter er 20 mg/m² hver anden til tredje uge. Den kumulative dosis, hvor kardiotoksicitet kunne give grund til betænkning hos disse AIDS-KS patienter (>400 mg/m²) ville kræve mere end 20 serier med behandling af doxorubicin pegyleret liposomal over en periode på 40 til 60 uger.

Derudover blev der udført endomyokardiebiopsier hos 8 patienter med faste tumorer med kumulative antracyklindoser på 509 mg/m²-1.680 mg/m². Omfanget af kardiotoxiciteten efter Billingham-skalaen var grad 0-1,5. Disse scoringer er ensbetydende med ingen eller let kardiotoxicitet.

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

Hos patienter med faste tumorer, heriblandt en undergruppe af patienter med bryst- og ovariecancer, der blev behandlet med en dosis på 50 mg/m²/cyklus med livstidskumulative antracyklindoser på op til 1.532 mg/m², var hyppigheden af klinisk signifikante kardielle funktionsfejl lav. Af de 418 patienter behandlet med doxorubicin pegyleret liposomal 50 mg/m²/cyklus, hvor baseline-målinger af LVEF og mindst én opfølgende måling blev vurderet med MUGA-scanning, havde 88 patienter en kumulativ antracyklindosis på >400 mg/m², et eksponeringsniveau forbundet med en forøget kardiiovaskulær toksicitet med konventionel doxorubicin. Kun 13 af disse 88 patienter (15 %) havde mindst én klinisk signifikant forandring i deres LVEF, defineret som en LVEF-værdi mindre end 45 % eller et fald på mindst 20 points fra baseline. Desuden stoppede kun 1 patient (kumulativ antracyklin dosis på 944 mg/m²) forsøgsbehandlingen på grund af kliniske symptomer på hjertheinsufficiens.

Radiation recall-fænomen

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Cytotoksiske stoffer (antracykliner og beslægtede stoffer). ATC-kode: L01DB01.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Det aktive indholdsstof er doxorubicinhydrochlorid, et cytotoksisk antracyklin-antibiotikum, der er udvundet af *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Den eksakte virkningsmekanisme for doxorubicins tumorhæmmende effekt er ikke kendt. Det er en almen opfattelse, at hæmning af DNA, RNA og proteinsyntesen er ansvarlig for hovedparten af de cytotoksiske virkninger. Dette skyldes formentlig

indføjelse af antracyclin mellem tilstødende basepar i DNA dobbelt helix, hvorved udfoldelsen af DNA forud for replikationen hæmmes.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret fase III-forsøg af doxorubicin pegyleret liposomal versus doxorubicin til patienter med metastaserende brystcancer blev gennemført med 509 patienter. Det protokoldefinerede mål, at påvise at doxorubicin pegyleret liposomal ikke var ringere end doxorubicin, blev nået. Hazard-ratio (HR) for progressionsfri overlevelse (PFS) var 1,00 (95 % konfidensinterval (CI) for HR=0,82-1,22).

Behandlings-HR for PFS, når denne justeres for prognostiske variabler, var i overensstemmelse med PFS for ITT-populationen.

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

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

For undergruppen af patienter med platinsensitiv sygdom var forskellen større: HR på 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var hhv. 74,1 %, 51,2 % og 28,4 % for doxorubicin pegyleret liposomal sammenlignet med hhv. 66,2 %, 31,0 % og 17,5 % for topotecan.

Behandlingerne var sammenlignelige i undergruppen af patienter med platinrefraktær sygdom: HR på 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Overlevelsen ved 1, 2 og 3 år var hhv. 41,5 %, 21,1 % og 13,8 % for doxorubicin pegyleret liposomal sammenlignet med hhv. 43,2 %, 17,2 % og 9,5 % for topotecan.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

De farmakokinetiske forhold i plasma for doxorubicin pegyleret liposomal hos mennesker adskiller sig væsentligt fra de farmakokinetiske forhold, der i litteraturen er indberettet for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer. Ved lavere doser (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) udviser doxorubicin pegyleret liposomal lineær farmakokinetik. Over dosisintervallet 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 udviser doxorubicin pegyleret liposomal non-lineær farmakokinetik. Standard doxorubicinhydrochlorid udviser udbredt vævsdistribution (distributionsvolumen: 700 til 1.100 liter/m^2) og en hurtig eliminationsclearance (24 til $73 \text{ liter/time/m}^2$). I modsætning hertil indikerer den farmakokinetiske profil for doxorubicin pegyleret liposomal, at doxorubicin pegyleret liposomal fortrinsvis er begrænset til blodbanen, og at eliminationen af doxorubicin fra blodet er afhængig af liposomet som transportør. Doxorubicin bliver tilgængeligt, efter at liposomerne har forladt karbanen og er trængt ind i vævsområderne.

Ved ækvivalente doser er plasmakoncentrationen og AUC-værdierne for doxorubicin pegyleret liposomal, der primært repræsenterer pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid (indeholdende 90 % til 95 % af det målte doxorubicin), betydeligt højere end de tilsvarende værdier for standard doxorubicinhydrochlorid-præparationer.

Doxorubicin pegyleret liposomal må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetikken for doxorubicin pegyleret liposomal blev evalueret hos 120 patienter fra 10 forskellige kliniske forsøg ved brug af fremgangsmåden for populations-farmakokinetik. Farmakokinetikken for doxorubicin pegyleret liposomal over dosisintervallet 10 mg/m^2 til 60 mg/m^2 blev bedst beskrevet ved en to-kompartiment non-lineær model med nulte ordens input og Michaelis-Menten elimination. Den gennemsnitlige intrinsic clearance af doxorubicin pegyleret liposomal var $0,030 \text{ liter/time/m}^2$ (interval fra $0,008$ til $0,152 \text{ liter/time/m}^2$) og det gennemsnitlige centrale fordelingsvolumen var $1,93 \text{ liter/m}^2$ (interval fra $0,96$ - $3,85 \text{ liter/m}^2$) nærmende sig plasmavolumen. Den tilsyneladende halveringstid varierer fra 24-231 timer, med et gennemsnit på 73,9 timer.

Brystcancerpatienter

Farmakokinetikken for doxorubicin pegyleret liposomal bestemt hos 18 patienter med brystcancer svarede til farmakokinetikken bestemt i den større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Gennemsnitlig intrinsic clearance var $0,016 \text{ l/time/m}^2$ (interval fra $0,008$ - $0,027 \text{ l/time/m}^2$), gennemsnitlig centrale fordelingsvolumen var $1,46 \text{ l/m}^2$ (interval fra $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$). Gennemsnitlig tilsyneladende halveringstid var 71,5 timer (interval fra 45,2-98,5 timer).

Ovariecancerpatienter

Farmakokinetikken for doxorubicin pegyleret liposomal bestemt hos 11 patienter med ovariecancer svarede til farmakokinetikken bestemt i den større population på 120 patienter med forskellige cancerformer. Gennemsnitlig intrinsic clearance var $0,021 \text{ l/time/m}^2$ (interval fra $0,009$ - $0,041 \text{ l/time/m}^2$), gennemsnitlig centrale fordelingsvolumen var $1,95 \text{ l/m}^2$ (interval fra $1,67$ - $2,40 \text{ l/m}^2$). Gennemsnitlig tilsyneladende halveringstid var 75,0 timer (interval fra 36,1-125 timer).

AIDS-relaterede KS-patienter

Farmakokinetikken i plasma for doxorubicin pegyleret liposomal blev undersøgt hos 23 patienter med KS, der modtog engangsdoser på 20 mg/m², administreret som en 30 minutters infusion. De farmakokinetiske parametre for doxorubicin pegyleret liposomal (primært udgørende pegyleret liposomal doxorubicinhydrochlorid og lave niveauer af uindkapslet doxorubicinhydrochlorid), målt efter doserne på 20 mg/m² er angivet i tabel 10.

Tabel 10. Farmakokinetiske parametre hos patienter behandlet med doxorubicin pegyleret liposomal med AIDS-relateret KS

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

* Målt ved afslutningen af en 30 minutters infusion

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ved undersøgelser med gentagne doser hos dyr synes toksicitetsprofilen for doxorubicin pegyleret liposomal at svare til den, som er indberettet efter længere tids infusioner af standard doxorubicinhydrochlorid hos mennesker. Med doxorubicin pegyleret liposomal resulterer indkapslingen af doxorubicinhydrochlorid i pegylerede liposomer i, at disse virkninger har en anden styrke, som angivet nedenfor.

Kardiotoksicitet

Undersøgelser på kaniner har vist, at kardiotoksiciteten af doxorubicin pegyleret liposomal er reduceret i forhold til konventionelle doxorubicinhydrochlorid præparationer.

Dermal toksicitet

Ved undersøgelser udført efter gentagen administration af doxorubicin pegyleret liposomal til rotter og hunde blev der observeret svær dermal inflammation og ulcerationer ved klinisk relevante doser. Ved undersøgelsen hos hunde kunne forekomsten og sværhedsgraden af disse læsioner nedsættes ved at nedsætte dosis eller forlænge doseringsintervallerne mellem doserne. Lignende hudlæsioner, kendt som palmoplantar erytrodysestesi, blev også indberettet hos patienter efter langvarig intravenøs infusion (se pkt. 4.8).

Anafylaktoid reaktion

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

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

Lokal toksicitet

Subkutane toleranceundersøgelser indikerer, at doxorubicin pegyleret liposomal sammenlignet med standard doxorubicinhydrochlorid forårsager mindre lokal irritation eller skade på vævet i tilfælde af ekstravasation.

Mutagenicitet og carcinogenicitet

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

Reproduktionstoksicitet

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

Nefrotoksicitet

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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

Hydrogeneret sojafosfatidylcholin(HSPC)

Kolesterol

Ammoniumsulfat (E517)

Saccharose (E473)

Histidin

Koncentreret saltsyre (E507) (til justering af pH)

Natriumhydroxid (E524)(til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

18 måneder

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2°C til 8°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C. Delvist brugte hætteglas skal kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I hætteglas med en silikoniseret grå bromobutylprop og en aluminiumsforsegling, der indeholder et anvendeligt volumen på 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal leveres som en enkeltpakning eller pakninger med 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvend ikke præparatet ved tegn på bundfald eller anden partikeldannelse.

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

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

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039, Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1629/001
EU/1/22/1629/002
EU/1/22/1629/003
EU/1/22/1629/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 31. maj 2022.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomierska 50, Pabianice 95-200, Polen

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road, Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Hvis datoerne for indsendelse af en PSUR og opdateringen af en RMP falder sammen, kan de indsendes på samme tid.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON 20 mg/10 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion
doxorubicin. hydrochlorid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml Zolsketil pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: hydrogeneret sojafosfatidylcholin, N-(carbonylmethoxypolyethylenglycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoethanolamin, natriumsalt (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, ammoniumsulfat, histidin, saccharose, vand til injektion, koncentreret saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas
10 hætteglas
20 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Cytostaticum
Delvist brugte hætteglas skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1629/001 (1 hætteglas)
EU/1/22/1629/002 (10 hætteglas)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON 50 mg/25 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion
doxorubicin. hydrochlorid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml Zolsketil pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: hydrogeneret sojafosfatidylcholin, N-(carbonylmethoxypolyethylenglycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoethanolamin, natriumsalt (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, ammoniumsulfat, histidin, saccharose, vand til injektion, koncentreret saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas
10 hætteglas
50 mg/25 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke ombyttes med andre formuleringer af doxorubicinhydrochlorid

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Cytostaticum
Delvist brugte hætteglas skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1629/003 (1 hætteglas)
EU/1/22/1629/004 (10 hætteglas)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**(ETIKET TIL HÆTTEGLAS)****20 mg/10 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat

doxorubicin. hydrochlorid.

IV efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg/10 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**(ETIKET TIL HÆTTEGLAS)****50 mg/25 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilt koncentrat

doxorubicin. hydrochlorid.

IV efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/25 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion doxorubicinhydrochlorid (doxorubicin. hydrochlorid.)

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

ZOLSKETIL pegylated liposomal er et lægemiddel mod tumorer/svulster.

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

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

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at få ZOLSKETIL pegylated liposomal

Du må ikke få ZOLSKETIL pegylated liposomal

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får ZOLSKETIL pegylated liposomal:

- hvis du er i nogen form for behandling af hjerte- eller leversygdom
- hvis du har sukkersyge, idet ZOLSKETIL pegylated liposomal indeholder sukker, hvilket kan nødvendiggøre en ændring af din sukkersygebehandling
- hvis du har Kaposi sarkom, og du har fået fjernet din milt
- hvis du bemærker sår, misfarvning eller andre gener i munden
- hvis din knoglemarv ikke danner nok blodceller
- hvis du har kræft, hvor knoglemarven danner unormale blodceller
- hvis du har smertefuldt, makulært rødt hududslæt
- hvis du har lækage af blærer eller lægemiddel fra venen og ind i det omgivende væv
- hvis du har hånd-fod-syndrom (rødme, hævelse og blærer (en lomme af væske mellem de øverste hudlag) på håndflader og fodsåler).

Strategier til at modvirke og behandle hånd-fod-syndromet:

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

Pyridoxin (B6-vitamin):

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

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

Børn og unge

ZOLSKETIL pegylated liposomal må ikke anvendes til børn og unge, da det ikke vides, hvordan lægemidlet vil påvirke dem.

Brug af andre lægemidler sammen med ZOLSKETIL pegylated liposomal

Fortæl altid til lægen eller apotekspersonalet

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, der er købt uden recept.
- om enhver andet kræftlægemiddel, som du tager eller har taget, idet der skal tages særlige hensyn ved behandlinger, som nedsætter antallet af hvide blodlegemer, da det kan forårsage yderligere nedsættelse i antallet af hvide blodlegemer. Hvis du er i tvivl om, hvilke behandlinger du har fået, eller hvilke sygdomme du har haft, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

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

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i ZOLSKETIL pegylated liposomal kan forårsage misdannelser, er det vigtigt at fortælle din læge, hvis du tror, du er gravid. Kvinder skal undgå at blive gravide og skal anvende prævention, mens de tager ZOLSKETIL pegylated liposomal, samt i otte måneder efter afslutning af behandlingen med ZOLSKETIL pegylated liposomal. Mænd skal anvende prævention, mens de tager ZOLSKETIL pegylated liposomal, samt i seks måneder efter endt behandling med ZOLSKETIL pegylated liposomal, så deres partner ikke bliver gravid.

Da det aktive stof doxorubicinhydrochlorid i ZOLSKETIL pegylated liposomal kan være skadeligt for børn, der ammes, skal kvinderophøre med amning før start af behandling med ZOLSKETIL pegylated

liposomal. Sundhedseksperter anbefaler, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres spædbørn under nogen omstændigheder for at undgå overførsel af hiv.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller benytte værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller søvnig af behandlingen med ZOLSKETIL pegylated liposomal.

ZOLSKETIL pegylated liposomal indeholder sojaolie og natrium

ZOLSKETIL pegylated liposomal indeholder sojaolie. Du må ikke bruge ZOLSKETIL pegylated liposomal, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

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

3. Sådan skal du få ZOLSKETIL pegylated liposomal

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

Så meget ZOLSKETIL pegylated liposomal vil du få

Hvis du bliver behandlet for brystkræft eller kræft i æggestokkene, vil ZOLSKETIL pegylated liposomal blive givet i en dosis på 50 mg pr. kvadratmeter af dit kropsoverfladeareal (baseret på din højde og vægt). Dosis gentages hver fjerde uge så længe sygdommen ikke tiltager og du kan tåle behandlingen.

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

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

Sådan vil du få ZOLSKETIL pegylated liposomal

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

Hvis du har fået for meget ZOLSKETIL pegylated liposomal

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

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

4. Bivirkninger

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

Under infusion af Zolsketil pegylated liposomal kan følgende reaktioner forekomme:

- alvorlig allergisk reaktion, som kan omfatte hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, synke- eller vejrtrækningsbesvær, kløende udslæt (nældefeber)

- betændte og forsnævrede luftveje i lungerne, som medfører hoste, hiven efter vejret og stakåndethed (astma)
- rødme, svedtendens, kulderystelser eller feber
- smerter eller ubehag i brystkassen
- rygsmerter
- højt eller lavt blodtryk
- hurtig puls
- krampeanfald

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

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

- feber, træthed eller tegn på blå mærker eller blødning (meget almindeligt)
- rødme, hævelser, afskalning eller ømhed, især på hænder eller fødder ("hånd-fod"-syndrom). Disse reaktioner er set meget almindeligt og er sommetider alvorlige. I alvorlige tilfælde kan disse reaktioner indvirke på visse daglige aktiviteter, og de kan vare i 4 uger eller længere før komplet helbredelse. Lægen kan ønske at udsætte påbegyndelsen og/eller reducere dosis af den næste behandling (se Strategier for at modvirke og behandle hånd-fod-syndrom nedenfor).
- sår i munden, kraftig diarré eller opkastning eller kvalme (meget almindeligt)
- infektioner (almindeligt), herunder lungebetændelse (pneumoni) eller infektioner, som kan påvirke synet
- stakåndethed (almindeligt)
- kraftige mavesmerter (almindeligt)
- udtalt svaghed (almindeligt)
- alvorlig allergisk reaktion, som kan omfatte hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, synke- eller vejrtrækningsbesvær, kløende udslæt (nældefeber) (ikke almindeligt)
- hjertestop (hjertet holder op med at slå), hjertesvigt, hvor hjertet ikke pumper nok blod rundt til resten af kroppen, som medfører stakåndethed og kan medføre hævede ben (ikke almindeligt)
- en blodprop, som vandrer til lungerne, hvilket medfører brystmerter og åndenød (ikke almindeligt)
- hævelse, varme eller ømhed i det bløde væv på dine ben, nogle gange med smerter, der bliver værre, når du står eller går (sjældent)
- alvorligt eller livstruende udslæt med blærer og afskalning af huden, især omkring mund, næse, øjne og kønsdele (Stevens-Johnsons syndrom) eller over det meste af kroppen (toksisk epidermal nekrolyse) (sjældent)

Andre bivirkninger

Mellem infusioner kan følgende forekomme:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

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

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- infektioner, herunder alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis), lungebetændelse, helvedesild (infektion med herpes zoster-virus), en type bakterieinfektion (infektion med mycobacterium avium complex), urinvejsinfektion, svampeinfektioner (herunder

- trøske), infektion i hårrødderne, halsbetændelse eller irritation i svælget, infektion i næsen, bihulerne eller svælget (forkølelse)
- et lavt antal af en type hvide blodlegemer (neutrofiler) ledsaget af feber
 - kraftigt vægt- og muskeltab, ikke nok vand i kroppen (dehydrering), lavt indhold af kalium, natrium eller calcium i blodet
 - forvirring, angst, depression, søvnbesvær
 - nerveskade, som kan medføre prikken, følelsesløshed, smerter eller manglende smertesans, nervesmerter, en usædvanlig fornemmelse i huden (såsom en prikkende eller kriblende fornemmelse), nedsat følesans eller følsomhed, især i huden
 - ændret smagssans, hovedpine, udtalt søvnighed med mangel på energi, svimmelhed
 - øjenbetændelse (konjunktivitis)
 - hurtig puls
 - højt eller lavt blodtryk, rødmen
 - stakåndethed, der kan være forårsaget af fysisk aktivitet, næseblod, hoste
 - betændelse i slimhinden i maven eller spiserøret, sår i munden, dårlig fordøjelse, synkebesvær, smerter i munden, mundtørhed
 - hudproblemer, herunder skællende eller tør hud, hudrødme, blærer eller sår på huden, kløe, mørke områder på huden
 - overdreven svedtendens
 - muskelkramper eller -smerter
 - smerter, herunder i muskler, knogler eller ryggen
 - smertefuld vandladning
 - allergisk reaktion overfor infusion af lægemidlet, influenzalignende sygdom, kulderystelser, betændelse i slimhinderne i hulrum og passager i kroppen såsom næsen, munden eller luftrøret, svaghedsfølelse, generel utilpashed, hævelser, der skyldes ophobning af væske i kroppen, hævede hænder, ankler eller fødder
 - vægttab

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

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

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

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

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

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

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

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#)

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP.

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

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2°C til 8°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C. Delvis brugte hætteglas skal bortskaffes.

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ZOLSKETIL pegylated liposomal indeholder:

- Aktivt stof: doxorubicinhydrochlorid. En ml ZOLSKETIL pegylated liposomal indeholder 2 mg doxorubicinhydrochlorid i en pegyleret liposomal formulering.
- Øvrige ingredienser: hydrogeneret sojafosfatidylcholin, N-(carbonylmethoxypolyethylenglycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoethanolamin, natriumsalt (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, ammoniumsulfat, histidin, saccharose, vand til injektionsvæsker, koncentreret saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH). Se punkt 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: hætteglas med 10 ml (20 mg) eller 25 ml (50 mg).

Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er en gennemsigtig og rødlig dispersion, fyldt i et klart hætteglas. ZOLSKETIL pegylated liposomal fås som hætteglas i en enkeltpakning eller pakninger med ti hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039, Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200
Polen

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road, Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grækenland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

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

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

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

Beregn den dosis af ZOLSKETIL pegylated liposomal, der skal administreres (baseret på den anbefalede dosis og patientens overfladeareal). Udtag den beregnede mængde ZOLSKETIL pegylated liposomal op i en steril sprøjte. Aseptisk teknik skal nøje overholdes, da der ikke er konserverende eller bakteriostatisk stoffer i ZOLSKETIL pegylated liposomal. Den beregnede dosis af ZOLSKETIL pegylated liposomal skal fortyndes i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning, før administration. For doser <90 mg, fortyndes ZOLSKETIL pegylated liposomal i 250 ml, og for doser ≥90 mg, fortyndes ZOLSKETIL pegylated liposomal i 500 ml.

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

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

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

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

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