

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg doksorubisiinihydrokloridia (doxorubicin. hydrochlorid.) pegyloidussa liposomaalisessa muodossa.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -liposomivalmisteessa doksorubisiinihydrokloridi on kapseloitu liposomeihin, joiden pintaan on liitetty metoksipolyetyleeniglykolia (MPEG). Tämä menetelmä tunnetaan pegylaationa ja se suojaaa liposomeja niin, ettei mononukleaarinen fagosyyttijärjestelmä (MPS) havaitse niitä, jolloin niiden verenkierrossa esiintyvä aika pitenee.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sisältää täysin hydrattua soijafosfatidyylikoliinia (soijapavuista), ks. kohta 4.3.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten.

Läpikuultava punainen dispersio kirkkaasta lasista valmistetussa injektiopullossa. Kun valmistetta tarkastellaan visuaalisesti sopivissa olosuhteissa, siinä ei saa näkyä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ZOLSKETIL pegylated liposomal on tarkoitettu:

- Monoterapiana metastasoituneen rintasyövän hoitoon, kun tilaan liittyy lisääntynyt sydänkomplikaatioiden riski.
- Edenneen munasarjasyövän hoitoon naisille, joilla ensisijainen kemoterapiahoito platinavalmisteella ei tehonnut.
- Yhdessä bortetsomibin kanssa etenevän multippelin myelooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty luuydinsiirto tai joille luuydinsiirto ei sovellu.
- AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman (KS) hoitoon potilaille, joilla on alhaiset määrät CD4-positiivisia lymfosyyttejä (< 200 solua/mm³) sekä laaja-alainen mukokutaaninen tai viskeraalinen sairaus.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta voidaan käyttää joko ensisijaisena tai toissijaisena systeemisenä kemoterapiana niille AIDS-KS-potilaille, joiden tauti on edennyt huolimatta systeemisestä yhdistelmähoidosta tai jotka eivät ole sitä sietäneet. Aikaisempaan systeemiseen yhdistelmähoitoon on kuulunut vähintään kaksi seuraavista lääkeaineista: vinka-alkaloidi, bleomysiini ja tavanomainen doksorubisiini (tai muu antrasykliini).

ZOLSKETIL pegylated liposomal on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta tulisi antaa vain sytotoksisten aineiden käyttöön perehtyneenkokeneen onkologin valvonnassa.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteella on ainutlaatuiset farmakokineettiset ominaisuudet,

eikä sitä tule käyttää vaihdellen toisentyyppisten doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden kanssa.

Annostus

Rintasyöpä/munasarjasyöpä

ZOLSKETIL pegylated liposomal annetaan laskimoon 50 mg/m² annoksena joka neljäs viikko niin kauankuin tauti ei etene ja potilas sietää hoidon.

Multippeli myelooma

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta annetaan 30 mg/m² 3 viikon pituisen bortetsomibi-hoitojakson neljäntenä päivänä yhden tunnin kestoisena infuusiona heti bortetsomibi-infuusion jälkeen. Bortetsomibi-hoito käsittää 1,3 mg/m² annokset päivinä 1, 4, 8 ja 11, 3 viikon välein. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas saa tyydyttävän vasteen ja sietää hoidon. Neljäntenä annospäivänä kummankin lääkkeen antoa voidaan lykätä jopa 48 tuntia lääketieteellisen tarpeen mukaan. Bortetsomibi-annosten välin tulee olla vähintään 72 tuntia.

AIDSiin liittyvä KS

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta annetaan 20 mg/m² laskimoon joka toinen tai kolmas viikko. Annosten välin tulee olla vähintään 10 vuorokautta, koska muutoin lääke saattaa kumuloitua ja toksisuuden mahdollisuus kasvaa. Hoitoa suositellaan annettavan kahdesta kolmeen kuukautta terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi. Hoitoa tulee jatkaa tarpeen mukaan vasteen ylläpitämiseksi.

Kaikki potilaat

Jos potilaalle ilmaantuu varhaisia infuusioreaktion oireita tai merkkejä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), infuusio keskeytetään välittömästi, annetaan asianmukainen esilääkitys (antihistamiini ja/tai lyhytvaikutteinen kortikosteroidi) ja infuusio käynnistetään uudelleen hitaammalla nopeudella.

Ohjeet ZOLSKETIL pegylated liposomal -annoksen muuttamisesta

Annosta voidaan pienentää tai myöhentää, jotta saadaan hallintaan sellaiset haittavaikutukset kuten kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia (PPE), stomatiitti tai hematologinen toksisuus. Ohjeet ZOLSKETIL pegylated liposomal -annoksen muuttamisesta haittavaikutuksen seurauksena annetaan alla olevassa taulukossa. Näissä taulukoissa toksisuuden luokittelu perustuu NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -kriteereihin.

Taulukoissa ohjeet annoksen muuttamiseksi PPE:n (taulukko 1) ja stomatiitin (taulukko 2) vuoksi noudattavat kliinisissä tutkimuksissa rinta- tai munasarjasyöpävän hoidossa käytettyä annoksen muuttamista (suositellun 4 viikon hoitosyklin muuttaminen); jos näitä haittavaikutuksia todetaan AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla, suositeltua 2–3 viikon hoitosykliä voidaan muuttaa vastaavalla tavalla.

Taulukossa ohjeet annoksen muuttamiseksi hematologisen toksisuuden vuoksi (taulukko 3) noudattavat kliinisissä tutkimuksissa ainoastaan rinta- tai munasarjasyöpäpotilaiden hoidossa käytettyä annoksen muuttamista. Annoksen muuttaminen AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla on esitetty taulukon 4 jälkeen.

Taulukko 1. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia

	Viikkoa edellisen pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annoksen jälkeen		
Haittavaikutuksen aste nykyisen arvion mukaan	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6
Luokka 1 (lievä punoitus, turvotus tai hilseily, joka ei häiritse päivittäisiä toimia)	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevia iho-oireita. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevia iho-oireita. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin

Luokka 2 (punoitus, hilseily tai turvotus, joka häiritsee, mutta ei estä normaalien fyysisten toimintojen suorittamista; pieniä rakkuloita tai haavaumia, joiden läpimitta alle 2 cm)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin
Luokka 3 (rakkuloita, haavaumia tai turvotusta, jotka häiritsevät kävelyä tai normaaleja päivittäisiä toimintoja; tavanomaisten vaatteiden käyttäminen ei mahdollista)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito
Luokka 4 (leviävä tai paikallinen prosessi, joka aiheuttaa infektiokomplikaatioita, tai potilas on vuoteenomana tai sairaalahoidossa)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito

Taulukko 2. Stomatiitti

	Viikkoa edellisen pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annoksen jälkeen		
Haittavaikutuksen aste nykyisen arvion mukaan	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6
Luokka 1 (kivuttomia haavaumia, punoitusta tai lievää arkuutta)	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevaa stomatiittia. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Uusi annos, ellei potilaalla ole ollut luokkaa 3 tai 4 olevaa stomatiittia. Tällöin odotettava vielä yksi viikko.	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin tai hoito lopetetaan lääkärin harkinnan mukaan.
Luokka 2 (kivuliasta punoitusta, turvotusta tai haavaumia, mutta potilas voi syödä)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Annosta pienennetään 25 %; palataan 4 viikon väliaikoihin tai hoito lopetetaan lääkärin harkinnan mukaan

Luokka 3 (kivuliasta punoitusta, turvotusta tai haavaumia, mutta potilas ei voi syödä)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito
--	--------------------------------	--------------------------------	---------------------

Luokka 4 (tarvitaan parenteraalista tai enteraalista tukihoitoa)	Odota vielä yksi viikko	Odota vielä yksi viikko	Lopeta hoito
--	--------------------------------	--------------------------------	---------------------

Taulukko 3. Hematologinen toksisuus (neutrofiilit tai trombosyytit) – rinta- tai munasarjasyöpäpotilaiden hoito

LUOKKA	NEUTROFIILIT (ANC)	TROMBOSYYTIT	ANNOKSEN MUUTTAMINEN
Luokka 1	1500–1900	75 000–150 000	Jatka hoitoa annosta pienentämättä.
Luokka 2	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Odota kunnes ANC $\geq$ 1500 ja trombosyytit $\geq$ 75 000; uusi annos annosta pienentämättä.
Luokka 3	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Odota kunnes ANC $\geq$ 1500 ja trombosyytit $\geq$ 75 000; uusi annos annosta pienentämättä
Luokka 4	< 500	< 25 000	Odota kunnes ANC $\geq$ 1500 ja trombosyytit $\geq$ 75 000; pienennä annosta 25 % tai jatka täydellä annoksella yhdessä kasvutekijätukihoidon kanssa.

Multippeli myelooma -potilaille, jotka saavat pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia yhdessä bortetsomibin kanssa ja joille ilmaantuu PPE tai stomatiitti, pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annosta muutetaan yllä olevien taulukoiden 1 ja 2 mukaisesti. Taulukossa 4 (alla) on aikataulu muillekliinisessä tutkimuksessa tehdyille annosmuutoksille multippeli myelooma -potilailla, jotka saivat pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ja bortetsomibia yhdistelmähoitona. Yksityiskohtaisempaa tietoa bortetsomibin annostuksesta ja annoksen muuttamisesta löytyy bortetsomibin valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 4. Annoksen muuttaminen pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini + bortetsomibi -yhdistelmähoidossa – multippeli myelooma -potilaat

Potilaan tila	Pegyloitu liposomaalinen Doksorubisiini	Bortetsomibi
Kuume $\geq$ 38 °C ja ANC < 1000/mm ³	Älä anna tätä sykliä, jos ennen päivää 4 kuume $\geq$ 38 °C ja ANC < 1000/mm ³ ; jos päivän 4 jälkeen kuume $\geq$ 38 °C ja ANC < 1000/mm ³ , pienennä seuraavaa annosta 25 %.	Pienennä seuraavaa annosta 25 %.

Missä tahansa syklin vaiheessa päivän 1 jälkeen: Trombosyytit < 25 000/mm ³ Hemoglobiini < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Älä anna tätä sykliä, jos ennen päivää 4 potilaan tila on kuten vasemmalla; jos päivän 4 jälkeen potilaan tila on kuten vasemmalla, pienennä seuraavaa annosta 25 % myöhemmissä sykleissä, jos bortetsomibin annosta pienennetään hematologisen toksisuuden vuoksi.*	Älä anna annosta; jos 2 tai useampi annos syklissä jää antamatta, pienennä annosta myöhemmissä sykleissä 25 %.
---	--	--

Luokkaa 3 tai 4 olevaa ei-hematologista, lääkkeeseen liittyvää toksisuutta	Älä anna annosta kunnes tila korjaantunut luokkaan < 2 ja pienennä kaikkia seuraavia annoksia 25 %.	Älä anna annosta kunnes tila korjaantunut luokkaan < 2 ja pienennä kaikkia seuraavia annoksia 25 %.
Neuropatiakipua tai perifeeristä neuropatiaa	Ei annoksen muuttamista.	Katso bortetsomibin valmisteyhteenveto.

*lisätietoja bortetsomibin annostuksesta ja annoksen muuttamisesta, katso bortetsomibin valmisteyhteenveto

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta saavilla AIDS-KS-potilailla hematologinen toksisuus saattaa edellyttää annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista tai siirtämistä myöhemmäksi. ZOLSKETIL pegylated liposomal -hoito on väliaikaisesti lopetettava potilailla, joiden absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on < 1000/mm³ ja/tai verihitalemäärä on < 50 000/mm³. G-CSF:ää (tai GM-CSF:ää) voidaan antaa seuraavissa sykleissä samanaikaisena tukihoitona verenkuvamuutoksiin, kun neutrofiilimäärä on < 1000/mm³.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka oli samanlainen pienellä potilasjoukolla, joiden bilirubiiniarvot olivat koholla, kuin niillä potilailla, joilla kokonaisbilirubiini oli normaali. Kunnes saadaan lisää tietoa, on kuitenkin tarpeen alentaa pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annosta niillä potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Tämä perustuu rinta- ja munasarjasyöpöpotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin seuraavasti: hoidon alussa, jos bilirubiiniarvo on 1,2–3,0 mg/dl, ensimmäistä annosta pienennetään 25 %. Jos bilirubiiniarvo on yli 3,0 mg/dl, ensimmäistä annosta pienennetään 50 %. Jos potilas sietää ensimmäisen annoksen ilman seerumin bilirubiiniarvon tai maksaentsyymien nousua, toisen hoitosyklin annos voidaan nostaa seuraavalle annostasolle. Toisin sanoen, jos ensimmäistä annosta pienennettiin 25 %, toisen syklin annos voidaan nostaa täyteen annokseen. Jos ensimmäistä annosta pienennettiin 50 %, toisen syklin annos voidaan nostaa 75 %:iin täydestä annoksesta. Seuraavissa sykleissä annos voidaan nostaa täyteen annokseen, jos potilas sietää sen. Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia voidaan antaa potilaille, joilla on maksametastaaseja ja samanaikaisesti bilirubiini- ja maksaentsyymiarvot kohonneet enintään 4 kertaa normaaliarvon ylärajan tasolle. Ennen pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin antoa maksan toiminta tulee arvioida tavanomaisin maksan toimintakokein, esim. ALAT/ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska doksorubisiini metaboloituu maksassa ja erittyy sappeen, annoksen säätö ei liene tarpeen. Populaatiofarmakokineettiset tiedot (määritetty kreatiniinipuhdistuma välillä 30–156 ml/min) osoittavat, että munuaisten toiminta ei vaikuta doksorubisiinin puhdistumaan. Farmakokineettistä tietoa ei ole saatavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min.

AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavat potilaat, joilta on poistettu perna

Koska ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen käytöstä näillä potilailla ei ole kokemusta, sen

käyttöä ei suositella.

Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi on vähän. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät

Populaatioon perustuva analyysi osoittaa, että tutkitulla välillä (21–75 vuotta) ikä ei muuttanut merkittävästi doksorubisiinin farmakokinetiikkaa.

Antotapa

ZOLSKETIL pegylated liposomal annetaan infuusiona laskimoon. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja muut lääkkeen käsittelyssä huomioon otettavat varotoimet.

Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ei saa antaa boluksena eikä laimentamattomana liuoksena. On suositeltavaa, että pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin infuusioletku yhdistetään 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuhaaraan lisälaimennuksen aikaansaamiseksi sekä tromboosi- ja ekstravasaatiovaaran minimoimiseksi. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Laskimolinjassa ei tule käyttää suodattimia. Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle (ks. kohta 6.6).

Jos annos < 90 mg: laimenna pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini 250 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

Jos annos ≥ 90 mg: laimenna pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini 500 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä.

Rintasyöpä / munasarjasyöpä / multippeli myelooma

Infuusioreaktioiden vaaran vähentämiseksi ensimmäinen annos tulee antaa enintään nopeudella 1 mg/minuutti. Jos infuusioreaktioita ei havaita, seuraavat pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annokset voidaan antaa 60 minuutin infusioina.

Niille potilaille, joille ilmaantuu infuusioreaktio, infuusion antamista tulisi muuttaa seuraavasti: 5 % kokonaisannoksesta annetaan hitaana infuusiona ensimmäisten 15 minuutin aikana. Jos potilas sietää tämän ilman reaktioita, infuusionopeus voidaan kaksinkertaistaa seuraavien 15 minuutin ajaksi. Jos potilas edelleen sietää tämän, loput infusiosta voidaan antaa seuraavan tunnin aikana, jolloin infuusion kokonaiskesto on 90 minuuttia.

AIDSiin liittyvä KS

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annos laimennetaan 250 ml:aan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionestettä ja annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ei saa käyttää sellaisen AIDS-KS:n hoidossa, jota pystytään tehokkaasti hoitamaan joko paikallisesti käytettävien lääkkein tai systeemisellä alfa-interferonilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ottaen huomioon erot farmakokineettisissä profiileissa ja annostusaikatauluissa, pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ei tule käyttää vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridin muotojen kanssa.

Sydämeen kohdistuva toksisuus

On suositeltavaa, että kaikilta pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavilta potilailta otetaan EKG säännöllisin väliajoin. Tilapäiset EKG-muutokset, kuten T-aallon madaltuminen, S-T-segmentin lasku tai hyvänlaatuiset rytmihäiriöt, eivät vaadi pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin käytön keskeyttämistä. QRS-aallon madaltumista pidetään parempana merkinä kardiotoxisuudesta. Jos tällainen muutos huomataan, tulee harkita sydänlihaskiirradiation, jolla varmimmin voidaan todeta antrasykliinin aiheuttama sydänlihaskiirradiation.

EKG:tä tarkempia menetelmiä sydämen toiminnan arvioinnissa ja monitoroinnissa ovat vasemman kammion ejektiofraktion mittaaminen kaikukardiografialla tai mieluummin isotooppiventrikulografialla (MUGA). Näitä menetelmiä tulee käyttää aina ennen pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin käytön aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana. Vasemman kammion toiminta on arvioitava ennen jokaista pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annosta, kun antrasykliinin elinaikainen kumulatiivinen annos on ylittänyt 450 mg/m².

Yllämainitut sydämen toiminnan seurantamenetelmät antrasykliinihoidon aikana tulee ottaa käyttöön seuraavassa järjestyksessä: EKG, vasemman kammion ejektiofraktion mittaaminen, sydänlihaskiirradiation. Jos testien tulokset viittaavat pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin käyttöön liittyvään sydänvaurioon, hoidon jatkamisen hyödyllisyys on huolellisesti arvioitava suhteessa sydänlihaskiirradiation vaaraan.

Jos potilaalla on hoitoa vaativa sydänsairaus, pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia voidaan antaa vain, jos siitä saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia annetaan potilaille, joiden sydämen toiminta on heikentynyt.

Kun epäillään kardiomyopatiaa eli kun vasemman kammion ejektiofraktio on huomattavasti alempi kuin hoitoa edeltänyt arvo ja/tai alempi kuin ennusteen kannalta merkittävä arvo (esim. < 45 %), sydänlihaskiirradiation tulee harkita. On myös tarkoin arvioitava hoidon jatkamisesta saatavaa hyötyä suhteessa palautumattoman sydänvaurion vaaraan.

Kardiomyopatian aiheuttamaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa saattaa ilmetä äkillisesti ilman edeltäviä EKG-muutoksia ja jopa viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa doksorubisiinia potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet muita antrasykliinejä. Doksorubisiinihydrokloridin kokonaisannosta arvioitaessa tulee myös ottaa huomioon aiempi (tai samanaikainen) hoito kardiotoxisilla lääkeaineilla kuten muilla antrasykliineillä/antrakinoneilla tai esimerkiksi 5-fluorourasiililla. Kardiotoxisuutta voi myös esiintyä kumulatiivisilla alle 450 mg/m²:n antrasykliiniannoksilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet mediastinaalista sädetystä tai potilailla, jotka saavat samanaikaista syklofosfamidihoitoa.

Sekä rinta- että munasarjasyövän hoidossa suositellun annoksen (50 mg/m²) kardiotoksinen turvallisuusprofiili on samanlainen kuin 20 mg/m² annoksen AIDS-KS-potilailla (ks. kohta 4.8).

Luuydinsuppressio

Monet pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavat potilaat kärsivät luuydinsuppressiosta, joka johtuu aikaisemmasta HIV-taudista tai monista samanaikaisista tai aiemmista lääkityksistä, tai luuytimeen liittyvistä kasvaimista. Munasarjasyöpäpotilailla tehdyssä keskeisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin 50 mg/m² annosta, luuydinsuppressio oli pääosin lievää tai kohtalaista ja palautuvaa eikä se liittynyt neutropeeniseen infektiin eikä sepsikseen. Lisäksi kontrolloidussa tutkimuksessa pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini vs. topotekaani hoitoon liittyvän sepsiksen ilmaantuvuus oli huomattavasti alhaisempi doksorubisiinia saaneilla munasarjasyöpäpotilailla kuin topotekaaniryhmässä. Samanlainen luuydinsuppression alhainen ilmaantuvuus havaittiin metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ensilinjan hoidon kliinisessä tutkimuksessa. Toisin kun kokemukset rinta- tai munasarjasyöpäpotilailla osoittavat, luuydinsuppressio näyttää olevan AIDS-KS-potilailla annosta rajoittava haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Luuydinsuppressoriskin vuoksi verenkuvasta tulee tarkistaa

useasti pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin käytön aikana ja vähintään ennen jokaista pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annosta.

Jatkuva vaikea luuydinsuppressio saattaa johtaa superinfektioon tai verenvuotoon.

Kun doksorubisiinihoitoa verrattiin bleomysiini/vinkristiinihoitoon kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa AIDS-KS-potilailla, opportunistisia infektioita todettiin useammin pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saaneilla potilailla. Tämä tulee tiedostaa ja ryhtyä tarvittaviin toimenpiteisiin.

Sekundaariset hematologiset maligniteetit

Kuten muillakin DNA:ta vahingoittavilla antineoplastisilla lääkeaineilla, sekundaarisia akuutteja myelooisia leukemioita ja myelodysplasioita on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa doksorubisiinin kanssa. Siksi jokaisen pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavan potilaan veriarvoja on seurattava.

Sekundaariset suun kasvaimet

Sekundaarisia suun kasvaimia on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka ovat altistuneet pitkäaikaisesti pegyloidulle liposomaaliselle doksorubisiinille (hoito on kestänyt yli vuoden) tai jotka ovat saaneet yli 720 mg/m² kumulatiivisen pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annoksen. Sekundaarisia suusyöpiä on todettu sekä pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin käytön aikana että jopa kuuden vuoden kuluttua viimeisestä annoksesta. Potilaat pitää tutkia säännöllisesti sellaisten suun haavaumien tai oireiden varalta, jotka voivat viitata sekundaariseen suusyöpään.

Infuusion aiheuttamat reaktiot

Muutamia minuutteja pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin infuusion aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä vakavia ja toisinaan hengenvaarallisia infuusioreaktioita, joille on tunnusomaista allergian tai anafylaksian kaltaiset reaktiot. Niiden oireita ovat astma, punastelu, urtikariatyyppinen ihottuma, rintakipu, kuume, hypertensio, takykardia, kutina, hikoilu, hengästyminen, kasvojen turvotus, vilunväreet, selkäkipu, kiristävä tunne rinnassa ja kurkussa ja/tai hypotensio. Erittäin harvoin on infuusioreaktioiden yhteydessä havaittu myös kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Oireet häviävät yleensä keskeyttämällä infuusio väliaikaisesti, eikä muuta lääkitystä tarvita. Näiden oireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. antihistamiineja, kostikosteroideja, adrenaliinia ja antikonvulsantteja) sekä ensiapuvälineet tulee kuitenkin olla välittömästi saatavilla. Useimmilla potilailla hoitoa voidaan jatkaa, kun kaikki oireet ovat hävinneet ilman uusiutumista. Infuusioreaktiot uusiutuvat harvoin ensimmäisen hoitosyklin jälkeen. Infuusioreaktioiden vaaran vähentämiseksi ensimmäinen annos tulee antaa enintään nopeudella 1 mg/minuutti (ks. kohta 4.2).

Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia

Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesialle tyypillistä ovat kivuliaat ja punoittavat makulaariset iho-oireet. Mikäli potilaalle ilmaantuu tällaisia oireita, ilmenevät ne yleensä kahden tai kolmen hoitosyklin jälkeen. Oireet häviävät tavallisesti 1–2 viikossa, mutta joissakin tapauksissa niiden täydelliseen häviämiseen voi kulua 4 viikkoa tai pidempään. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesian hoitona ja estohoitona on käytetty pyridoksiinia 50–150 mg päiväannostuksella sekä kortikosteroideja. Näitä hoitoja ei kuitenkaan ole tutkittu vaiheen III tutkimuksissa. Muita tapoja estää ja hoitaa kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa ovat käsien ja jalkojen pitäminen viileinä viileän veden avulla (liottaminen, kylvyt tai uiminen), liiallisen lämmön tai kuuman veden välttäminen ja jalkoihin ja käsiin kohdistuvan paineen välttäminen (ei puristavia sukkia, käsineitä tai kenkiä). Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia näyttää liittyvän pääasiassa hoitoaikatauluun, joten oireyhtymää voidaan vähentää pidentämällä hoidon antoväliä 1–2 viikkoa (ks. kohta 4.2). Reaktio voi kuitenkin olla joillakin potilailla vaikea-asteinen ja invalidisoiva ja vaatia hoidon keskeyttämisen (ks. kohta 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavilla potilailla on todettu interstitiaalista keuhkosairautta (ILD), joka voi alkaa äkillisesti. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt (ks. kohta 4.8). Jos potilailla esiintyy hengitystieoireiden kuten hengenahdistuksen tai kuivan yskän pahenemista tai

kuumetta, ZOLSKETIL pegylated liposomal -hoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava viipymättä. Jos interstitiaalinen keuhkosairaus varmistuu, ZOLSKETIL pegylated liposomal -hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

Ekstravasaatio

Vaikkakin ekstravasaation aiheuttamaa paikallista nekroosia on raportoitu erittäin harvoin, pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia on pidettävä ärsyttävänä aineena. Eläinkokeet osoittavat, että doksorubisiinihydrokloridin anto liposomimuodossa vähentää ekstravasaatioon liittyvän vaurion mahdollisuutta. Jos merkkejä tai oireita ekstravasaatiosta ilmenee (esim. pistelyä, eryteemaa), infuusio keskeytetään välittömästi ja aloitetaan se uudelleen toiseen laskimoon. Ekstravasaatiokohdan hoito jääpussilla noin 30 minuutin ajan saattaa lievittää paikallisreaktiota. Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle.

Diabeetikopotilaat

Pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini sisältää sakkaroosia ja lääke annostellaan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteessä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Yleiset haittavaikutukset, jotka vaativat annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista, ks. kohta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia lääkevalmisteiden kanssa, vaikkakin faasi II:n yhdistelmä-tutkimuksia tavanomaisilla syöpälääkkeillä on tehty potilailla, joilla on gynekologisia maligniteetteja. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin kanssa samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin kanssa. Muiden doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden tavoin doksorubisiini saattaa vahvistaa muiden syöpälääkkeiden toksisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli kiinteä kasvain (mukaan lukien rinta- ja munasarjasyöpä) ja jotka ovat saaneet samanaikaista syklofosfamidi- tai taksaanihoitoa, ei todettu uusia additiivisia haittavaikutuksia. Syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin ja 6-merkaptopuriinin aiheuttaman maksatoksisuuden pahenemista on kuvattu AIDS-potilailla tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti muita sytotoksisia, varsinkin luuydintoksisia, lääkkeitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy miehillä ja naisilla

Doksorubisiinihydrokloridin genotoksisen potentiaalin vuoksi (katso kohta 5.3), hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini-hoidon aikana ja kahdeksan kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miehillä suositellaan tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttöä ja hedelmöittämisen välttämistä pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Doksorubisiinihydrokloridin epäillään aiheuttavan vakavia sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskauden aikana. Sen vuoksi pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkeaineet, mukaan lukien antrasykliinit, erittyvät äidinmaitoon ja koska doksorubisiini saattaa aiheuttaa imeväselle vakavia haittavaikutuksia, äitien on lopetettava imettäminen ennen pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin lääkityksen aloittamista. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat,

että HIV-infektoituneet naiset eivät missään tilanteissa imettäisi lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n siirtyminen lapseen.

Hedelmällisyys

Doksorubisiinihydrokloridin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta ja uneliaisuutta on kuitenkin todettu tähänastisissa kliinisissä tutkimuksissa pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annon yhteydessä harvoin (< 5 %). Potilaiden, joilla on näitä oireita, tulee välttää autolla ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 20\%$) olivat neutropenia, pahoinvointi, leukopenia, anemia ja väsymys.

Vaikea-asteisia haittavaikutuksia (luokan 3/4 haittavaikutuksia, joita esiintyi $\geq 2\%$:lla potilaista) olivat neutropenia, kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia, leukopenia, lymfopenia, anemia, trombosytopenia, stomatiitti, väsymys, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, kuume, hengenahdistus ja keuhkokuume. Harvemmin raportoituja vaikea-asteisia haittavaikutuksia olivat *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume, vatsakipu, sytomegalovirusinfektio, mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti, astenia, sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia, tromboflebiitti, laskimotromboosi, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 esitetään tiivistelmä haittavaikutuksista, joita esiintyi pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saaneilla 4 231 potilaalla, jotka saivat valmistetta rintasyövän, munasarjasyövän, multippelin myelooman tai AIDSiin liittyvän KS:n hoitoon. Myös valmisteen markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset mainitaan, ja ne on merkitty ”b”. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Oleelliset haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Haittavaikutukset pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saaneilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys, kaikki vaikeusasteet	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Sepsis
		Keuhkokuume
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -
		Sytomegalovirusinfektio, mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti
		<i>Mycobacterium avium</i> -kompleksin infektiot
		Kandidiaasi
		Vyöruusu (Herpes zoster)
		Virtsatieinfektio
		Infektio
		Ylähengitysteiden infektiot
		Sammas

		Follikuliitti
		Nielutulehdus
		Nenänielun tulehdus
	Melko harvinainen	Yskänrokko (<i>Herpes simplex</i>)
	Harvinainen	Sieni-infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Opportunisti-infektiot (mukaan lukien <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , stafylokokit, toksoplasma,
		Akuutti myeloinen leukemia ^b
		Myelodysplastinen oireyhtymä ^b
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Suun kasvain ^b
		Leukopenia
		Neutropenia

		Lymfopenia
		Anemia (mukaan lukien hypokrominen anemia)
	Yleinen	Trombosytopenia
		Kuumeinen neutropenia
	Melko harvinainen	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä		Trombosytopenia
	Harvinainen	Luuytimen vajaatoiminta
	Melko harvinainen	Yliherkkyys
		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio
	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Yleinen	Kakeksia
		Dehydraatio
		Hypokalemia
		Hyponatremia
		Hypokalsemia
	Melko harvinainen	Hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt		Hypomagnesemia
	Yleinen	Sekavuustila
		Ahdistuneisuus
		Masennus
Hermosto		Unettomuus
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia
		Perifeerinen sensorinen neuropatia
		Neuralgia
		Parestesiat
		Hypoestesia
		Makuhäiriö
		Päänsärky
		Letargia
		Huimaus
	Melko harvinainen	Polyneuropatia
		Kouristukset
		Pyörtyminen
		Tuntohäiriö

		Uneliaisuus
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus
	Melko harvinainen	Näön sumeneminen
		Lisääntynyt kyynelvuoto
	Harvinainen	Retiniitti
Sydän ^a	Yleinen	Takykardia
	Melko harvinainen	Sydämentykytys
		Sydämenpysähdys
		Sydämen vajaatoiminta
		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
		Kardiomyopatia
		Sydäntoksisuus
	Harvinainen	Kammioperäiset rytmihäiriöt
		Oikea haarakatkos
		Johtumishäiriö
		Eteis-kammiokatkos
		Syanoosi
Verisuonisto	Yleinen	Korkea verenpaine
		Matala verenpaine

		Kasvojen punoitus
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia
		Infuusiokohdan nekroosi (mukaan lukien pehmytkudosnekroosi ja ihonekroosi)
		Flebiitti
		Ortostaattinen hypotensio
	Harvinainen	Tromboflebiitti
		Laskimotromboosi
		Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
		Rasitushengenahdistus
		Nenäverenvuoto
		Yskä
	Melko harvinainen	Astma
		Epämukavat tuntemukset rintakehässä
	Harvinainen	Puristava tunne kurkussa
	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Stomatiitti
		Pahoinvointi
		Oksentelu
		Ripuli
		Ummetus
	Yleinen	Gastriitti
		Aftainen stomatiitti
		Suun haavaumat
		Dyspepsia
		Dysfagia
		Ruokatorvitulehdus
		Vatsakipu
		Ylävatsakipu
		Suun kipu
		Suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Ilmavaivat
		Ientulehdus

	Harvinainen	Kielitulehdus
		Huulen haavaumat
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia ^a
		Ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen ja papulaarinen)
		Alopesia
	Yleinen	Ihon kesiminen
		Rakkulat
		Kuiva iho
		Punoitus
		Kutina
		Liikahikoilu
		Ihon hyperpigmentaatio
	Melko harvinainen	Ihotulehdus
		Kesivä ihottuma
		Akne
		Ihon haavauma
		Allerginen ihotulehdus
		Nokkosihottuma
		Ihon värimuutos
		Petekia
		Pigmenttihäiriö
		Kynsien häiriöt
	Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
		Erythema multiforme
		Rakkulainen ihotulehdus
		Likenoidi keratoosi
	Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^b
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Muskuloskeetaalinen kipu (mukaan lukien muskuloskeetaalinen rintakehän kipu, selkäkipu,
	Yleinen	Lihasspasmit
		Myalgia
		Artralgia
		Luukipu
	Melko harvinainen	Lihasseikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaamisvaivat
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Rintakipu
	Harvinainen	Emättimen infektiio
		Kivespussin eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
		Väsymys
	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio
		Kipu
		Rintakehän kipu
		Influenssan kaltainen sairaus
		Vilunväreet
		Limakalvotulehdus
		Astenia
		Huonovointisuus
		Turvotus
		Raajojen turvotus

	Melko harvinainen	Antokohdan ekstravasaatio
		Injektiokohdan reaktio
		Kasvojen turvotus
		Hypertermia
	Harvinainen	Limakalvojen häiriö
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku
	Melko harvinainen	Pienentynyt ejektiofraktio
	Harvinainen	Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa (mukaan lukien suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus)
		Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Sädehoidon aiheuttama ihoreaktio ^a

^a Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

^b Valmisteen markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia

Rintoja/munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesian kokonaisilmaantuvuudeksi raportoitiin munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 41,3 % ja rintoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa 51,1 %. Nämä haittavaikutukset olivat pääosin lieviä. Vaikea-asteisia (luokka 3) tapauksia raportoitiin 16,3 %:lla (munasarjoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa) ja 19,6 %:lla potilaista (rintoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa). Henkeä uhkaavien (luokka 4) haittavaikutusten raportoitu ilmaantuvuus oli < 1 %. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia johti hoidon keskeyttämiseen harvoin (1,9 % ja 10,8 %). Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa raportoitiin 16 %:lla multippelia myeloomaa sairastavista potilaista, jotka saivat hoitona Caelyx pegylated liposomal -valmisteen ja bortetsomibin yhdistelmää. Luokan 3 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa raportoitiin 5 %:lla potilaista. Luokan 4 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa ei raportoitu. Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesian esiintyvyys oli AIDSiin liittyvää KS:ää sairastavilla potilailla merkittävästi pienempi (kaikki luokat: 1,3 %, luokan 3 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia: 0,4 %, luokan 4 kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesiaa ei esiintynyt). Ks. kohta 4.4.

Opportunisti-infektiot

Pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa esiintyi yleisesti hengityselimistön haittavaikutuksia, ja AIDS-potilailla ne saattoivat liittyä opportunisti-infektioihin. Opportunisti-infektioita havaitaan KS-potilailla pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin antamisen jälkeen, ja ne ovat yleisiä potilailla, joilla on HIV-infektiosta aiheutunut immuunikato. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä opportunisti-infektioita olivat kandidiaasi, sytomegalovirusinfektio, yskänrokko (*herpes simplex*), *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume ja *mycobacterium avium* -kompleksi.

Sydäntoksisuus

Doksorubisiinihoidon kumulatiivisiin, yli 450 mg/m² elinaikaisiin annoksiin tai jo alhaisempiin annoksiin liittyy kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan suurentunut ilmaantuvuus potilailla, joilla on sydänsairauksien riskitekijöitä. Yhdeksässä kymmenestä yli 460 mg/m² kumulatiivisen doksorubisiiniannoksen saaneesta AIDS-KS-potilaasta otetussa sydänlihaskiopsiassa ei näkynyt merkkejä antrasykliinin aiheuttamasta kardiomyopatiasta. Suositeltu pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annos AIDS-KS-potilaille on 20 mg/m² kahden–kolmen viikon välein. Näille AIDS-KS-potilaille kardiotoxisuutta mahdollisesti aiheuttava kumulatiivinen annos (> 400 mg/m²) vastaa

yli 20 pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin hoitojaksoa 40–60 viikon aikana.

Sydänlihasbiopsiat otettiin myös kahdeksalta potilaalta, joilla oli kiinteä kasvain ja jotka saivat kumulatiivisia antrasykliiniannoksia 509 mg/m² – 1680 mg/m². Billinghamin kardiotoksisen arvoasteikon pisteet olivat välillä 0–1,5. Nämä pistemäärät sopivat sekä lievään kardiotoksisuuteen että tilanteeseen, että kardiotoksisuutta ei ole.

Keskeisessä faasi III:n tutkimuksessa vertailuvalmisteena oli doksorubisiini. 509 satunnaistetusta potilaasta 58 (11,4 %) täytti tutkimussuunnitelmassa määritellyt sydäntoksisuuden kriteerit hoidon ja/tai seurantavaiheen aikana (10 potilasta sai pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia 50 mg/m² joka neljäs viikko ja 48 potilasta sai doksorubisiinia 60 mg/m² joka kolmas viikko). Sydäntoksisuus määritettiin vähintään 20 pisteen alenemana lähtöarvosta, jos lepotilan LVEF-arvo säilyi normaalirajoissa tai vähintään 10 pisteen alenemana, jos LVEF-arvo oli poikkeava (alle normaalin alarajan). Kenellekään niistä 10:stä pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saaneesta potilaasta, joilla oli sydäntoksisuutta LVEF-arvoin määriteltynä, ei kehittynyt sydämen vajaatoiminnan (CHF) merkkejä tai oireita. Sen sijaan 10:lle niistä 48:sta doksorubisiinia saaneesta potilaasta, joilla oli sydäntoksisuutta LVEF-arvoin määriteltynä, kehittyi myös CHF:n merkkejä ja oireita.

Niillä potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien rinta- ja munasarjasyöpäpotilaiden alaryhmä, joita hoidettiin 50 mg/m²/sykli -annoksella ja joiden kumulatiivinen elinaikainen antrasykliiniannos oli enintään 1532 mg/m², kliinisesti merkitsevien sydämen toimintahäiriöiden määrä oli vähäinen. Niistä 418 potilaasta, jotka saivat pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia 50 mg/m²/sykli ja joilla määritettiin vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) lähtöarvo ja joilla vähintään yksi seurantamittaus arvioitiin MUGA:lla, 88 sai kumulatiivisen yli 400 mg/m² annoksen antrasykliiniä. Tämä on altistumistaso, johon liittyy lisääntynyt kardiovaskulaarisen toksisuuden riski tavanomaisella doksorubisiinilla. Vain 13:lla näistä 88 potilaasta (15 %) todettiin vähintään yksi kliinisesti merkitsevä muutos LVEF-arvoissa, joksi määriteltiin LVEF-arvo enintään 45 %:n tai vähintään 20 pisteen aleneminen lähtöarvosta. Lisäksi vain yksi potilas (944 mg/m² kumulatiivinen antrasykliiniannos) keskeytti tutkimushoidon kliinisten sydämen vajaatoiminnan oireiden vuoksi.

Sädehoidon aiheuttama ihoreaktion uusiutuminen

Aikaisempi sädehoidon aiheuttama ihoreaktio on melko harvinaisissa tapauksissa uusiutunut pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annon yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutti doksorubisiinihydrokloridin yliannostus pahentaa toksisia vaikutuksia, kuten mukosiittia, leukopeniaa ja trombosytopeniaa. Akuutista yliannoksesta kärsivän vaikeasti luuydinsuppressoidun potilaan hoito tapahtuu sairaalassa. Hoitoon kuuluu antibioottien käyttö, verihäviö- ja granulosityttitransfuusiot ja mukosiitin oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat (antrasykliinit ja vastaavat aineet), ATC-koodi: L01DB01.

Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine on doksorubisiinihydrokloridi. Se on sytotoksinen antrasykliiniantibiootti, jota tuottaa *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Doksorubisiinintarkkaa antituumorivaikutuksen mekanismia ei tunneta. Yleisesti oletetaan, että DNA-, RNA- ja proteiinisynteesin esto aiheuttaa suurimman osan sytotoksisista vaikutuksista. Tämä johtuu todennäköisesti antrasykliinin asettumisesta vierekkaisten emäsparien väliin DNA:n kaksoiskiarteissa ja siitä johtuvasta kaksoiskiirteen avautumisen estymisestä replikaation yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Faasi III:n satunnaistettu tutkimus pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini vs. doksorubisiini tehtiin 509:llä metastasoitunutta rintasyöpää sairastavalla pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin ja doksorubisiinin yhdenvertaisuus (non-inferiority) saavutettiin. Taudin etenemisen pysähtymistä kuvaavan suuren PFS:n (progression-free survival) riskisuhde HR (hazard ratio) oli 1,00 (95 %:n luottamusväli (CI) = 0,82–1,22). Hoidon riskisuhteen PFS, kun se mukautettiin ennustaviin muuttujiin, oli yhtäpitävä ITT-perusjoukon PFS:n kanssa.

Sydäntoksisuutta arvioiva perusanalyysi osoitti sydäntapahtuman kehittymisen vaaran kumulatiivisen antrasykliiniannoksen funktiona olevan pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla merkitsevästi alhaisempi kuin doksorubisiinilla (HR=3,16, $p < 0,001$). Kumulatiivisilla annoksilla yli 450 mg/m² pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla ei havaittu sydänvaikutuksia.

Faasi III:n vertaileva tutkimus pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla ja topotekaanilla tehtiin 474 potilaalla, joilla oli epiteliaalinen munasarjasyöpä ja joilla ensisijainen platinayhdisteeseen perustunut kemoterapiahoito oli epäonnistunut. Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajassa saavutettu hyöty (overall survival, OS) oli suurempi kuin topotekaanilla saaneilla potilailla; tätä kuvasi riskisuhde (HR) 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla 56,3 %, 34,7 % ja 20,2 % sekä topotekaanilla vastaavasti 54,0 %, 23,6 % ja 13,2 %.

Platinasensitiivisten potilaiden alaryhmässä ero oli suurempi: riskisuhde HR oli 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla 74,1 %, 51,2 % ja 28,4 % sekä topotekaanilla vastaavasti 66,2 %, 31,0 % ja 17,5 %.

Hoidot platinarefraktoristen potilaiden alaryhmässä olivat samanlaiset: riskisuhde HR oli 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Yhden, kahden ja kolmen vuoden eloonjäämisluvut olivat pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla 41,5 %, 21,1 % ja 13,8 % sekä topotekaanilla vastaavasti 43,2 %, 17,2 % ja 9,5 %.

646 potilaalla tehdyssä faasi III:n satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmä- ja monikeskustutkimuksessa verrattiin pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin ja bortetsomibin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa pelkkään bortetsomibiin multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä hoitoa ja joilla tauti ei edennyt antrasykliinihoidon aikana. Ensisijaisena päätepiirteenä olleessa muuttujassa, ajassa taudin etenemiseen (TTP, time to progression), todettiin merkitsevä paraneminen potilailla, jotka saivat pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkää bortetsomibia saaneisiin. Tämän osoitti riskin aleneminen (RR, risk reduction) 35 % (95 % CI: 21–47 %), $p < 0,0001$ (perustui 407 TTP-tapahtumaan). Mediaani TTP oli 6,9 kuukautta pelkkää bortetsomibia saaneilla potilailla ja 8,9 kuukautta pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin ja bortetsomibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Tutkimussuunnitelman mukainen välialalyysi (perustui 249 TTP-tapahtumaan) aiheutti tutkimuksen keskeyttämisen ennen aikaisesti tehon vuoksi. Tämä välialalyysi osoitti TTP:n riskin alenemaksi 45 % (95 % CI: 29–57 %), $p < 0,0001$. TTP:n mediaani oli 6,5 kuukautta pelkkää bortetsomibia saaneilla potilailla ja 9,3 kuukautta pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ja bortetsomibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla. Nämä tulokset, vaikka eivät olleetkaan täysiaikaisia, muodostivat tutkimussuunnitelmassa määritellyn loppuanalyysin. Seuranta-ajan (8,6 vuotta, mediaani) jälkeen tehty kokonaiselossaoloajan (OS) loppuanalyysi ei osoittanut kokonaiselossaoloajassa merkittäviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä. Bortetsomibimonoterapiaa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 30,8 kuukautta

(95 % CI: 25,2–36,5 kuukautta), ja pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ja bortetomibia yhdistelmähoitona saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 33,0 kuukautta (95 % CI: 28,9–37,1 kuukautta).

5.2 Farmakokinetiikka

Pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini on doksorubisiinihydrokloridin pitkävaikutteinen pegyloitu liposomaalinen muoto. Pegyloidun liposomin pinnalle on istutettu hydrofiilisiä metoksyipolyetyleeniglykolipolymeerijaksoja (MPEG). Nämä liposomipinnan lineaariset MPEG-ryhmät muodostavat suojaavan kerroksen, joka vähentää interaktioita lipidikaksoiskerroksen ja plasman komponenttien välillä. Tästä syystä pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin liposomit pysyvät kauemmin verenkierrossa. Pegyloidut liposomit ovat niin pieniä (keskimääräinen halkaisija noin 100 nm), että ne kulkeutuvat kokonaisina tuumorin vaurioituneen verisuonen seinämän läpi. Pegyloitujen liposomien on osoitettu penetroituvan verisuonista kudokseen ja kertyvän tuumoreihin hiirten C-26 paksusuolisyyvässä sekä transgeenisissä hiirissä, joilla on KS:n kaltaisia leesioita. Pegyloiduilla liposomeilla on myös heikosti läpäisevä lipidimatriksi sekä sisäinen vesiliukoinen puskurisysteemi, jotka yhdessä pitävät doksorubisiinihydrokloridin kapseloituna liposomiin niin kauan kuin ne ovat verenkierrossa.

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka plasmassa poikkeaa merkittävästi kirjallisuudessa esitetystä tavanomaisen doksorubisiinihydrokloridin kinetiikasta. Pienimmillä annoksilla (10–20 mg/m²) pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka on lineaarista. 10–60 mg/m² annosalueella pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka ei ole lineaarista. Tavanomainen doksorubisiinihydrokloridi jakautuu laajasti kudoksiin (jakaantumistilavuus 700–1100 l/m²) ja sillä on nopea puhdistuma (24–73 l/h/m²). Doksorubisiinin pegyloidun liposomaalisen farmakokineettinen profiili sen sijaan osoittaa, että pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini pysyy etupäässä verenkierrossa ja doksorubisiinin puhdistuma verestä riippuu kantajaliposomista. Doksorubisiini pääsee vaikuttamaan vasta, kun liposomit pääsevät kudokseen.

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin plasmapitoisuus ja AUC-arvot, jotka edustavat pääasiassa pegyloitua liposomaalista doksorubisiinihydrokloridia (sisältää 90–95 % mitatusta doksorubisiinista), ovat vastaavilla annoksilla merkittävästi korkeampia kuin tavanomaisilla doksorubisiinihydrokloridivalmisteilla.

Pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia ei tule käyttää vaihdellen toisentyyppisten doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden muotojen kanssa.

Populaatiofarmakokinetiikka

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 120 potilaalla 10:stä eri kliinisestä tutkimuksesta käyttäen populaatiofarmakokineettistä lähestymistapaa. Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikkaa 10–60 mg/m² annosalueella kuvasi parhaiten kaksiosainen ei-lineaarinen malli, jossa 0-kertaluokan vaihetta seuraa Michaelis-Mentenin eliminaatio. Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,030 l/h/m² (vaihteluväli 0,008–0,152 l/h/m²) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 1,93 l/m² (vaihteluväli 0,96–3,85 l/m²) vastaten plasman tilavuutta. Näennäinen puoliintumisaika vaihteli välillä 24–231 tuntia, keskiarvo 73,9 tuntia.

Rintasyöpäpotilaat

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka määritettiin 18 rintasyöpäpotilaalla ja se oli samanlainen kuin suuressa 120:n eri syöpiä sairastavien potilaiden populaatiossa määritetty. Sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,016 l/h/m² (vaihteluväli 0,008–0,027 l/h/m²) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 1,46 l/m² (vaihteluväli 1,10–1,64 l/m²). Näennäisen puoliintumisaajan keskiarvo oli 71,5 tuntia (vaihteluväli 45,2–98,5 tuntia).

Munasarjasyöpäpotilaat

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokinetiikka määritettiin 11 munasarjasyöpäpotilaalla ja se oli samanlainen kuin suuressa 120:n eri syöpiä sairastavien

potilaiden populaatiossa määritetty. Sisäisen puhdistuman keskiarvo oli 0,021 l/h/m² (vaihteluväli 0,009–0,041 l/h/m²) ja keskeisen jakautumistilavuuden keskiarvo 1,95 l/m² (vaihteluväli 1,67–2,40 l/m²). Näennäisen puoliintumisajankeskiarvo oli 75,0 tuntia (vaihteluväli 36,1–125 tuntia).

AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavat potilaat

Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokineetiikkaa plasmassa tutkittiin 23 KS-potilaalla, jotka saivat 20 mg/m² -kerta-annoksia 30 minuutin infuusiona. Pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin farmakokineettiset muuttujat (pääasiassa pegyloitu liposomaalinen doksorubisiinihydrokloridi ja vapaa doksorubisiinihydrokloridi matalina pitoisuuksina) 20 mg/m² annosten jälkeen on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10. Farmakokineettiset muuttujat pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saaneilla AIDSiin liittyvää KS:aa sairastavilla potilailla

	Keskiarvo ± SE
Muuttuja	20 mg/m ² (n=23)
Plasman huippupitoisuus* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plasmapuhdistuma (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Jakaantumistilavuus (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ puoliintumisajat (h)	5,2 ± 1,4
λ ₂ puoliintumisajat (h)	55,0 ± 4,8

* Mitattu 30 minuutin infuusion lopussa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin toksisuusprofiili toistetuilla annoksilla on hyvin samankaltainen kuin ihmisillä, jotka saavat pitkäaikaista tavanomaista doksorubisiinihydrokloridihoitoa infuusiona. Pegyloidussa liposomaalisessa doksorubisiinissa pegyloituihin liposomeihin kapseloitu doksorubisiinihydrokloridi muuttaa vaikutusten voimakkuutta seuraavasti.

Kardiotoksisuus

Tutkimukset kaniineilla ovat osoittaneet, että kardiotoksisuus pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla on vähäisempää kuin tavanomaisilla doksorubisiinihydrokloridivalmisteilla.

Ihotoksisuus

Eläinkokeissa pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin toistetut annokset kliinistä käyttöä vastaavilla annoksilla aiheuttivat rotille ja koirille vaikeita ihotulehduksia ja haavaumia. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa näiden leesioiden esiintyvyys ja vaikeusaste pienenevät, kun annosta vähennettiin ja annosvälejä pidennettiin. Samantapaisia kämmenten ja jalkapohjien punoittavia, laikukkaita iholeesioita on kuvattu potilailla, jotka saivat doksorubisiinia pitkäaikaisesti laskimonsisäisinä infuusiona (ks. kohta 4.8).

Anafylaktinen vaikutus

Annettaessa lumelääkkeenä pegyloituja liposomeja toistettuina annoksina koirille, ne aiheuttivat akuuttia hypotensiota, limakalvojen kalpeutta, syljen eritystä, oksentamista sekä ajoittaista yliaktiivisuutta ja sitä seuraavaa aktiivisuuden vähenemistä ja letargiaa. Pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla ja tavanomaisella doksorubisiinilla hoidetuissa koirissa huomattiin vastaava, mutta vähäisempi vaikutus.

Edeltävä antihistamiinihoito vähensi hypotensiota. Vaikutukset eivät kuitenkaan olleet hengenvaarallisia, ja koirat toipuivat nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Paikallinen toksisuus

Ihonalaiset siedettävyysskokeet osoittavat, että pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini aiheuttaa mahdollisen ekstrasvastaation jälkeen vähemmän paikallista ärsytystä tai kudосsvaurioita kuin

tavanomainen doksorubisiinihydrokloridi.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tutkimuksia pegyloidulla liposomaalisella doksorubisiinilla ei ole tehty. Doksorubisiinihydrokloridi, pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin vaikuttava aine, on mutageeninen ja karsinogeeninen. Pegyloidut liposomit eivät ole mutageenisia eivätkä genotoksisia.

Vaikutukset lisääntymiskykyyn

Pegyloitu liposomaalinen doksorubisiini aiheutti 36 mg/kg kerta-annoksella hiirille munasarjojen ja kivesten atrofiaa, jonka vaikeusaste vaihteli lievästä kohtalaiseen. Toistetut $\geq 0,25$ mg/kg/vrk -annokset aiheuttivat kivesten painon alenemista ja hypospermiaa rotilla. Siementiehyiden diffuusia degeneraatiota ja merkittävää siittiötuotannon vähenemistä havaittiin koirissa, joille annettiin 1 mg/kg/vrk toistettuina annoksina (ks. kohta 4.6).

Munuaistoksisuus

Tutkimus on osoittanut, että yksittäinen laskimoon annettu pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin annos, joka on yli kaksinkertainen hoitoannokseen verrattuna, aiheuttaa munuaistoksisuutta apinoissa. Munuaistoksisuutta on havaittu jopa pienemmilläkin doksorubisiinihydrokloridin kerta-annoksilla rotissa ja kaniineissa. Koska pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin markkinoillaolon aikaiset turvallisuustiedot ihmisellä eivät viittaa merkittävään munuaistoksisuuden vaaraan, näillä apinoilla tehdyillä löydöksillä ei mahdollisesti ole merkitystä arvioitaessa riskiä ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanolamiini, natriumsuola (MPEG 2000-DSPE)

Hydrattu soijafosfatidyylikoliini(HSPC)

Kolesteroli

Ammoniumsulfaatti (E517)

Sakkaroosi (E473)

Histidiini

Väkevä kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

18 kuukautta.

Laimentamisen jälkeen:

- Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.
- Osittain käytetyt injektiopullot on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo, tyyppi I lasia, jossa silikonoitu harmaa bromobutyylitulppa ja alumiinisuljin. Pullosta saatava määrä on 10 ml (20 mg) tai 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta on saatavilla yksittäispakkauksena ja kymmenen injektiopullon pakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä liuosta, jossa on merkkejä saostumisesta tai muista hiukkasista.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -dispersion käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttöön tarpeen. Jos ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, pese alueet välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta tulee käsitellä ja se tulee hävittää vastaavalla tavalla kuin muut syöpälääkkeet paikallisten vaatimusten mukaan.

Määritä annettavan ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen määrä, joka riippuu suositellusta annoksesta ja potilaan kehonpinta-alasta. Ota tarvittava tilavuus ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta steriiliin ruiskuun. Työskentele aseptisesti, sillä ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste ei sisällä säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineita. Sopiva määrä ZOLSKETIL pegylated liposomal -infuusiokonsentraattia on laimennettava 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteeseen ennen infuusiota. Jos annos on alle 90 mg, laimenna ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste 250 ml:aan, ja jos annos on vähintään 90 mg, laimenna ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste 500 ml:aan. Liuos voidaan antaa 60 tai 90 minuutin infuusiona kuten kohdassa 4.2 esitetään.

Muiden laimennusliuosten kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteen käyttö, tai bakteriostaattiset aineet, kuten bentsyylialkoholi, voivat aiheuttaa valmisteessa saostumista.

On suositeltavaa, että ZOLSKETIL pegylated liposomal -infuusioletku yhdistetään 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusioletkun sivuhaaraan. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Älä käytä laskimolinjassa suodatinta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. toukokuuta 2022.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Kreikka

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman (RMP) päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO 20 mg/10 ml****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten
doxorubicin. hydrochlorid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg
doksorubisiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: hydrattu soijafosfatidyylikoliini, N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanolamiini, natriumsuola (MPEG 2000-DSPE), kolesteroli, ammoniumsulfaatti, histidiini, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo
10 injektiopulloa
20 mg/10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä vaihda muiden doksorubisiinihydrokloridilääkemuotojen kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Cytostaticum
Osittain käytetty injektiopullo on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1629/001 (1 injektiopullo)
EU/1/22/1629/002 (10 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT – KOTELO**KOTELO 50 mg/25 ml****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten
doxorubicin. hydrochlorid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra Zolsketil pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg doksorubisiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: hydrattu soijafosfatidyylikoliini, N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanolamiini, natriumsuola (MPEG 2000-DSPE), kolesteroli, ammoniumsulfaatti, histidiini, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo
10 injektiopulloa
50 mg/25 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä vaihda muiden doksorubisiinihydrokloridilääkemuotojen kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Cytostaticum
Osittain käytetty injektiopullo on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1629/003 (1 injektiopullo)
EU/1/22/1629/004 (10 injektiopulloa)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
(INJEKTIOPULLON ETIKETTI)**

20 mg/10 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steriili konsentraatti

doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/10 ml

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
(INJEKTIOPULLON ETIKETTI)**

50 mg/25 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steriili konsentraatti
doxorubicin. hydrochlorid.

i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/25 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten doksorubisiinihydrokloridi (doxorubicin. hydrochlorid.)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ZOLSKETIL pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta
3. Miten ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ZOLSKETIL pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään

ZOLSKETIL pegylated liposomal on kasvainten hoitoon käytettävä valmiste.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta käytetään rintasyövän hoitoon potilaille, joilla on sydänongelmien vaara. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös munasarjasyövän hoitoon. Se tappaa syöpäsoluja, pienentää kasvaimen kokoa, hidastaa kasvaimen kasvua ja pidentää elossaoloaikaa.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös yhdessä toisen lääkkeen, bortetsomibin, kanssa multippelin myelooman (erään verisyövän) hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta käytetään myös lievittämään Kaposin sarkooman oireita. Lääkkeen toivottuihin vaikutuksiin kuuluvat mm. kasvainten oheneminen, vaaleneminen ja jopa kutistuminen. Myös muut Kaposin sarkooman oireet, kuten kasvainta ympäröivä turvotus, saattavatlieventyä tai kadota kokonaan.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen sisältämä lääkeaine pystyy tappamaan syöpäsoluja valikoivasti. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen sisältämä doksorubisiinihydrokloridi on pakattupienenpieniin rasvapallosiin, joita kutsutaan pegyloiduiksi liposomeiksi. Niiden avulla lääke saadaan kulkeutumaan verenkierrosta syöpäkudokseen paremmin kuin normaaliin kudokseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta

Älä käytä ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta

- jos olet allerginen doksorubisiinihydrokloridille, maapähkinälle tai soijalle, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille

- jos saat hoitoa sydän- tai maksasairauteen
- jos sairastat diabetesta, sillä ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste sisältää sokeria. Tällöin muutokset diabeteksesi hoidossa saattavat olla tarpeen.
- jos sinulla on Kaposin sarkooma ja pernasi on poistettu
- jos huomaat suussasi haavaumia, värimuutoksia tai epämukavia tuntemuksia
- jos luuydin ei tuota tarpeeksi verisoluja
- jos sinulla on syöpä, jossa luuydin tuottaa poikkeavia verisoluja
- jos sinulla on kivulias ja punoittava täpläinen ihottuma
- jos kudosta ärsyttävää nestettä tai lääkkeitä vuotaa laskimosta ympäröiviin kudoksiin
- jos sinulla on käsi-jalkaoireyhtymä (punoitusta, turvotusta ja vesirakkuloita kämmenissä ja jalkapohjissa).

Interstitiaalisen keuhkosairauden tapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on todettu pegyloitua liposomaalista doksorubisiinia saavilla potilailla. Interstitiaalisen keuhkosairauden oireita ovat yskä ja hengenahdistus ja joskus kuume, jotka eivät johdu fyysisestä rasituksesta. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee oireita, jotka saattavat viitata interstitiaaliseen keuhkosairauteen.

Toimenpiteitä käsi-jalkaoireyhtymän ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi ovat mm.:

- käsien ja/tai jalkojen liottaminen kylmää vettä sisältävässä vadissa aina kun mahdollista (esim. katsoessasi televisiota, lukiessasi tai kuunnellessasi radiota)
- käsien ja jalkojen pitäminen paljaina (ilman käsineitä, sukkia, jne.)
- viileässä pysyttelevinen
- kuumina päivinä viileiden kylpyjen ottaminen
- sellaisen rankan liikunnan välttäminen, joka voisi aiheuttaa jalkavamman (esim. juokseminen)
- ihon hyvin kuumalle vedelle altistumisen (esim. kylpy, sauna) välttäminen
- tykistävien jalkineiden tai korkeakantaisten kenkien välttäminen.

Pyridoksiini (B6-vitamiini):

- B6-vitamiinia on saatavilla ilman reseptiä.
- Ota 50–150 mg päivittäin heti ensimmäisten punoitusta- tai pistelyoireiden ilmaannuttua.

Lapset ja nuoret

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää lasten ja nuorten hoitoon, koska lääkkeen vaikutuksia tähän potilasryhmään/ikäryhmään ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja ZOLSKETIL pegylated liposomal

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt
- muista, sekä aikaisemmista että nykyisistä syöpälääkkeistäsi. Erityisesti on huomattava sellaiset hoidot, jotka alentavat valkosolujen määrää, sillä tällöin valkosolujen määrä saattaa entisestään laskea. Jos olet epävarma saamistasi lääkkeitä tai sairauksista, joita sinulla on ollut, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Koska ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen aktiivinen aineosa, doksorubisiinihydrokloridi, saattaa olla vahingollinen sikiölle, on tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos luulet olevasi raskaana. Naisten täytyy välttää raskautta ja käyttää ehkäisyä ZOLSKETIL pegylated liposomal -hoidon aikana ja kahdeksan kuukauden ajan hoidon loputtua. Miesten täytyy käyttää ehkäisyä ZOLSKETIL pegylated liposomal -hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon loputtua, jotta heidän kumppaninsa ei tule raskaaksi.

Koska doksorubisiinihydrokloridi saattaa olla vahingollinen imeväiselle, imetys tulee lopettaa ennen ZOLSKETIL pegylated liposomal -hoidon aloittamista. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat,

että HIV-infektoituneet naiset eivät missään tilanteissa imettäisi lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n siirtyminen lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi tai uniseksi ZOLSKETIL pegylated liposomal -hoidon aikana.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste sisältää soijaöljyä ja natriumia

ZOLSKETIL pegylated liposomal sisältää soijaöljyä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta käytetään

ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen valmistemuoto on ainutlaatuinen eikä sitä tule käyttää vaihdellen muiden doksorubisiinihydrokloridivalmisteiden kanssa.

Miten paljon ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta annetaan

Jos sinua hoidetaan rintasyövän tai munasarjasyövän takia, ZOLSKETIL pegylated liposomal -annos on 50 mg neliömetrille laskettuna kehosi pinta-alasta (pituutesi ja painosi mukaan). Annos annetaan joka neljäs viikko niin kauan kuin tauti ei etene ja siedät hoidon. Jos sinua hoidetaan multippelin myelooman takia ja olet jo saanut aiemmin vähintään yhtä hoitoa, ZOLSKETIL pegylated liposomal -annos on 30 mg neliömetrille laskettuna kehosi pinta-alasta (pituutesi ja painosi mukaan) tunnin kestoisena infuusiona laskimoon 3 viikon pituisen bortetsomibi-hoitojakson päivänä heti bortetsomibi-infuusion jälkeen. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin saat tyydyttävän vasteen ja siedät hoidon.

Jos sinua hoidetaan Kaposin sarkooman vuoksi, ZOLSKETIL pegylated liposomal -annos on 20 mg neliömetrille laskettuna kehosi pinta-alasta (pituutesi ja painosi mukaan). Saat infuusion joka toinen tai kolmas viikko 2–3 kuukauden ajan ja sen jälkeen niin usein kun on tarpeen vointisi kohentumisen (hoitovasteen) ylläpitämiseksi.

Miten ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta annetaan

Lääkäri antaa sinulle ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Annoksesta ja käyttöaiheesta riippuen tähän kuluu aikaa 30 minuutista yli tuntiin (90 minuuttiin).

Jos käytät enemmän ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta kuin sinun pitäisi

Äkillinen doksorubisiinihydrokloridin yliannostus pahentaa haittavaikutuksia, kuten suun haavaumia, tai alentaa valkosolujen ja verihytaleiden määrää. Hoitoon kuuluu antibioottien käyttö, verihytaleiden siirrot, valkosolujen tuotantoa stimuloivien tekijöiden käyttö sekä suun haavaumien oireenmukainen hoito.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

ZOLSKETIL pegylated liposomal -infuusion aikana voi esiintyä seuraavia oireita:

- vaikea-asteisia allergisia reaktioita, joita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- tulehtuneet ja ahtautuneet keuhkojen ilmatiehyet, josta aiheutuu yskää, hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta (astma)

- kasvojen punoitusta, hikoilua, vilunväristyksiä tai kuumetta
- kipua tai epämiellyttäviä tunteita rintakehässä
- selkäkipua
- korkea tai matala verenpaine
- nopea sydämen syke
- kouristuskohauksia.

Injektionestettä voi vuotaa laskimoista ihonalaiseen kudokseen. Jos tunnet pistelyä tai kipua ZOLSKETIL pegylated liposomal -tiputuksen aikana, kerro siitä välittömästi lääkärillesi.

Lääkäriin pitää ottaa heti yhteyttä, jos havaitaan jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- kuumetta, väsymystä tai mustelmia tai merkkejä verenvuodosta (hyvin yleinen)
- ihon punoitusta, turvotusta, kuoriutumista tai arkuutta pääasiassa käsissä tai jalkaterissä (käsi-jalkaoireyhtymä). Tällaisia vaikutuksia on havaittu hyvin yleisesti ja ne ovat toisinaan vaikeasteisia. Vaikeasteisissa tapauksissa ne voivat häiritä tiettyjä arkiaskareita ja kestää 4 viikkoa tai pidempään ennen kuin häviävät kokonaan. Lääkäri saattaa siirtää seuraavan hoitoannoksen annon aloittamista myöhemmäksi ja/tai pienentää annosta (ks. jäljempänä Toimenpiteitä käsi-jalkaoireyhtymän estämiseksi ja hoitamiseksi)
- suun haavaumia, vaikeaa ripulia tai oksentelua tai pahoinvointia (hyvin yleinen)
- infektiota (yleinen), mukaan lukien keuhkoinfektioita (keuhkokuume) tai näkökykyyn mahdollisesti vaikuttavia infektiota
- hengenahdistusta (yleinen)
- voimakasta vatsakipua (yleinen)
- voimakasta heikotusta (yleinen)
- vaikeasteisia allergisia reaktioita, joita voivat olla mm. kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma) (melko harvinainen)
- sydämenpysähdys (sydän lakkaa lyömästä), sydämen vajaatoimintaa, jolloin sydän ei pumpkaa riittävästi verta muualle elimistöön, mistä aiheutuu hengenahdistusta ja mahdollisesti säärtien turvotus (melko harvinainen)
- veritulppia, jotka siirtyvät keuhkoihin, aiheuttavat kipua rintakehässä sekä hengenahdistusta (melko harvinainen)
- säärtien pehmytkudosten turvotusta, kuumotusta tai arkuutta, toisinaan kipua, joka pahenee seistessä tai kävellessä (harvinainen)
- vaikeasteista tai hengenvaarallista ihottumaa, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä) tai suurimmassa osassa kehoa (toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (harvinainen).

Muut haittavaikutukset

Infusioiden väliaikoina saattaa ilmetä seuraavia oireita:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- vähentynyt veren valkosolumäärä, joka voi lisätä infektioiden todennäköisyyttä. Pieni veren valkosolumäärä voi harvinaisissa tapauksissa johtaa vaikeasteisiin infektioiden. Anemia (vähentynyt veren punasolujen määrä) voi aiheuttaa väsymystä, ja vähentynyt verihiutalemäärä voi lisätä verenvuotoriskiä. Koska verisoluissa saattaa tapahtua tällaisia muutoksia, pitää sinun käydä säännöllisesti verikokeissa.
- ruokahalun väheneminen
- ummetus
- ihottumat, mukaan lukien ihon punoitus, allerginen ihottuma, punainen tai koholla oleva ihottuma
- hiustenlähtö
- kipu, mukaan lukien lihasten ja rintakehän lihasten, nivelten, käsivarsien tai säärtien kipu
- voimakas väsymyksen tunne.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- infektiot, mukaan lukien koko elimistön vaikea-asteinen infektio (sepsis), keuhkoinfektiot, vyöruusu (*herpes zoster* -virusinfektiot), eräänlainen bakteeri-infektio (*mycobacterium avium* kompleksin infektio), virtsatieinfektio, sieni-infektiot (mukaan lukien hiivasieni-infektio ja sammu), hiusjuuren infektio, nielun infektio tai ärsytys, nenän, sivuonteloiden tai nielun tulehdus (nuhakuume)
- tietynlaisten veren valkosolujen (neutrofiilien) vähyys, johon liittyy kuumetta
- vaikea-asteinen painon lasku ja lihasten kuihtuminen, elimistön kuivuminen (dehydraatio), pieni veren kalium-, natrium- tai kalsiumpitoisuus
- sekavuuden tunne, ahdistuneisuuden tunne, masennus, univaikeudet
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta, kipua tai kiputuntemuksen häviäminen, hermokipu, epätavallinen tuntemus ihossa (kuten pistelyn tai kihelmöinnin tunne), heikentynyt tuntoaisti tai tuntoherkkyys, etenkin ihossa
- makuaistin muutos, päänsärky, voimakas väsymyksen tunne ja tarmottomuus, huimaus
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- nopea sydämen syke
- korkea tai matala verenpaine, kasvojen punoitus
- hengenahdistus, joka voi aiheutua fyysisestä rasituksesta, nenäverenvuoto, yskä
- mahan limakalvon tai ruokatorven tulehdus, haavaumat suussa, ruoansulatusvaivat, nielemisvaikeudet, suukipu, suun kuivuminen
- iho-ongelmat, mukaan lukien hilseilevä tai kuiva iho, ihon punoitus, rakkulat tai haavaumat iholla, kutina, tummat iholaikut
- voimakas hikoilu
- lihasspasmit tai -särky
- kipu, mukaan lukien lihas-, luu- tai selkäkipu
- kipu virtsaamisen yhteydessä
- allerginen reaktio lääkeainefuusiolla, flunssan kaltainen sairaus, vilunväristykset, elimistön onteloiden ja tiehyiden, kuten nenän, suun tai henkitorven, limakalvojen tulehdus, heikotuksen tunne, yleinen sairautentunne, nesteen elimistöön kertymisestä aiheutuva turvotus, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- painon lasku.

Kun käytetään pelkästään ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta, jotkut näistä vaikutuksista ovat vähemmän todennäköisiä ja joitain ei ole esiintynyt ollenkaan.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- yskänrokko tai sukupuolielinten herpesinfektio (*herpes simplex* -virusinfektiot), sieni-infektio
- kaikenlaisten verisolujen vähyys, suurentunut verihiutaleiden määrä (verihiutaleet ovat veren hyytymiseen osallistuvia soluja)
- allerginen reaktio
- suuri veren kaliumpitoisuus, pieni veren magnesiumipitoisuus
- hermovaurio, joka vaikuttaa useampaan kuin yhteen kehonosaan
- kouristuskohtaukset, pyörtyminen
- epämiellyttävät tai kivuliaat tuntoaistimukset, etenkin kosketukselle, uneiliasuus
- näön sumeneminen, silmien vetistäminen
- sydämen sykkeen tuntuminen nopealta tai epätasaiselta (sydämentykytys), sydänlihassairaus, sydänvaurio
- kudolvaurio (nekroosi) injektion antokohdassa, verisuonitulehdus, josta aiheutuu turvotusta ja kipua, huimaus istumaan tai seisomaan noustessa
- epämiellyttävät tuntemukset rintakehässä
- ilmavaivat, ientulehdus (gingiviitti)
- iho-ongelmat tai ihottumat, mukaan lukien ihon hilseily tai kuoriutuminen, allerginen ihottuma, haavaumat ihossa tai nokkosihottuma, ihon värimuutos, ihon luonnollisen värin (pigmentin) muutos, ihonalaisista verenvuodoista aiheutuvat pienet punaiset tai purppuranväriset pisteet, kynsiongelmat, akne
- lihasheikkous
- rintojen kipu
- ärsytys tai kipu injektion antokohdassa

- kasvojen turvotus, kuume
- oireet (kuten tulehdus, punoitus tai kipu) uusiutuvat kehonosassa, johon on aiemmin annettu sädehoitoa tai jota injektiona laskimoon annettava solunsalpaaja on aiemmin vaurioittanut.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta)

- infektio, joka ilmenee immuunijärjestelmän ollessa heikko
- luuytimessä muodostuvien verisolujen vähyys
- verkkokalvotulehdus, josta voi aiheutua näkökyvyn muutoksia tai sokeutuminen
- sydämen rytmihäiriöt, poikkeava EKG-käyrä (sydänsähkökäyrä), johon voi liittyä hidas sydämen syke, sydämen sykkeeseen ja rytmiin vaikuttava sydänsairaus, hapen vähydestä veressä aiheutuva ihon ja limakalvojen sinisyys
- verisuonten laajeneminen
- puristava tunne kurkussa
- kielen arkuus ja turpoaminen, haavauma huulella
- ihottuma, johon liittyy nesteen täyttämiä rakkuloita
- emätininfektio, kivesten punoitus
- ongelmat elimistön onteloiden ja tiehyiden, kuten nenän, suun tai henkitorven, limakalvoissa
- poikkeavat maksan toimintaa kuvastavien verikokeiden tulokset, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verisyöpä, joka kehittyy nopeasti ja vaikuttaa verisoluihin (akuutti myeloinen leukemia), luuydinsairaus, joka vaikuttaa verisoluihin (myelodysplastinen oireyhtymä), suu- tai huulisyöpä
- yskä ja hengenahdistus, mahdollisesti myös kuume, jotka eivät johdu fyysisestä rasituksesta (interstitiaalinen keuhkosairaus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat merkkejä saostumisesta tai muista hiukkasista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste sisältää

- Vaikuttava aine on doksorubisiinihydrokloridi. Yksi millilitra ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta sisältää 2 mg doksorubisiinihydrokloridia pegyloituna liposomaalisena muotona.
- Muut aineet ovat hydrattu soijafosfatidylikoliini, N-(karbonyyli-metoksi-polyetyleeniglykoli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanolaamiini, natriumsuola (MPEG 2000-DSPE), kolesteroli, ammoniumsulfaatti, histidiini, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi. Ks. kohta 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: pullosta saatava määrä on 10 ml (20 mg) tai 25 ml (50 mg).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tämä lääke on läpikuultava punainen dispersio kirkkaasta lasista valmistetussa injektio-pullossa. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta on saatavilla yhden sekä kymmenen injektio-pullon pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50, Pabianice, 95-200
Puola

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 74 88 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille (ks. kohta 3):

ZOLSKETIL pegylated liposomal -dispersion käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Käsineiden käyttö on tarpeen. Jos ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, pese alueet välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta tulee käsitellä ja se tulee hävittää vastaavalla tavalla kuin muut syöpälääkkeet paikallisten vaatimusten mukaan.

Määritä annettavan ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmisteen määrä, joka riippuu suositellusta annoksesta ja potilaan kehon pinta-alasta. Ota tarvittava tilavuus ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmistetta steriiliin ruiskuun. Työskentele aseptisesti, sillä ZOLSKETIL pegylated liposomal ei sisällä säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineita. Sopiva määrä ZOLSKETIL pegylated liposomal -infuusiokonsentraattia on laimennettava 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteeseen ennen infuusiota. Jos annos on alle 90 mg, laimenna ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste 250 ml:aan, ja jos annos on vähintään 90 mg, laimenna ZOLSKETIL pegylated liposomal -valmiste 500 ml:aan.

Jotta infuusioreaktioiden vaara olisi mahdollisimman pieni, aloitusannos annetaan enintään 1 mg/minuutti nopeudella. Jos tällöin ei ole havaittavissa infuusioreaktiota, seuraavat ZOLSKETIL pegylated liposomal -annokset voidaan antaa 60 minuutin infuusiaina.

Rintasyövän tutkimusohjelmassa sallittiin seuraavanlainen infuusion muuttaminen niille potilaille, joille ilmaantui infuusioreaktio: 5 % kokonaisannoksesta annettiin hitaana infuusiona ensimmäisten 15 minuutin aikana. Jos potilas sietä tämän ilman reaktioita, infuusionopeus kaksinkertaistettiin seuraavan 15 minuutin ajaksi. Jos potilas edelleen sietä tämän, loput infuusiosta annettiin seuraavan tunnin aikana, jolloin infuusion kokonaiskesto oli 90 minuuttia.

Jos potilaalle ilmaantuu varhaisia infuusioreaktion oireita tai merkkejä, infuusio keskeytetään välittömästi, annetaan asianmukainen esilääkitys (antihistamiini ja/tai lyhytvaikutteinen kortikosteroidi) ja infuusio käynnistetään uudelleen hitaammalla nopeudella.

Muiden laimennusliuosten kuin 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen käyttö tai bakteriostaattiset aineet, kuten bentsyylialkoholi, voivat aiheuttaa valmisteessa saostumista.

On suositeltavaa, että ZOLSKETIL pegylated liposomal -infuusiioletku yhdistetään 50 mg/ml (5 %) glukoosi-laskimoinfuusiioletkun sivuhaaraan. Infuusio voidaan antaa perifeeriseen laskimoon. Älä käytä laskimolinjassa suodatinta.