

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml ZOLSKETIL pegylated liposomal bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegyleerde liposomale formulering.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, een liposoomformulering, is doxorubicinehydrochloride, ingekapseld in liposomen, voorzien van oppervlaktegebonden methoxypolyethyleenglycolmoleculen (MPEG). Dit proces, pegylering genaamd, beschermt de liposomen tegen detectie door het mononucleairfagocytenstelsel (MFS), waardoor de liposomen langer in het bloed circuleren.

Hulpstoffen met bekend effect

Bevat volledig gehydrogeneerde sojafosfatidylcholine (uit de sojaboon) – zie rubriek 4.3.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor dispersie voor infusie.

Een transparante, rode dispersie in een injectieflacon van helder glas. Als de dispersie onder geschikte zichtbaarheidsomstandigheden wordt onderzocht, moet die praktisch vrij zijn van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZOLSKETIL pegylated liposomal is geïndiceerd:

- Als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie er een verhoogd risico op hartaandoeningen is.
- Voor de behandeling van een gevorderd ovariumcarcinoom bij vrouwen bij wie een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald heeft.
- In combinatie met bortezomib voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of hiervoor niet in aanmerking komen.
- Voor de behandeling van het met AIDS geassocieerde Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling (< 200 CD4-lymfocyten/mm³) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte.

ZOLSKETIL pegylated liposomal kan worden gebruikt als systemische eerstelijnschemotherapie, of als tweedelijnschemotherapie bij AIDS-KS-patiënten bij wie de ziekte al gevorderd is ondanks, of bij patiënten die intolerant geworden zijn voor, de eerder toegepaste systemische combinatiechemotherapie met tenminste twee van de volgende stoffen: een vinca-alkaloïde, bleomycine en standaard doxorubicine (of een ander antracycline).

ZOLSKETIL pegylated liposomal is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ZOLSKETIL pegylated liposomal mag uitsluitend toegediend worden onder toezicht van een bevoegde oncoloog gespecialiseerd in de toediening van cytotoxische stoffen.

ZOLSKETIL pegylated liposomal vertoont unieke farmacokinetische eigenschappen en mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

Dosering

Mammacarcinoom/Ovariumcarcinoom

Een dosis van 50 mg/m² ZOLSKETIL pegylated liposomal wordt eenmaal in de 4 weken intraveneus toegediend zolang de aandoening niet verder evolueert en de patiënt de behandeling blijft verdragen.

Multipel myeloom

Een dosis van 30 mg/m² ZOLSKETIL pegylated liposomal wordt toegediend op dag 4 van de 3 weken durende behandeling met bortezomib als een 1 uur durende infusie onmiddellijk na de infusie met bortezomib. De behandeling met bortezomib bestaat uit een dosis van 1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8 en 11 van iedere 3 weken. De dosis moet worden herhaald zolang patiënten voldoende respons vertonen en de behandeling verdragen. Dosering van beide geneesmiddelen op dag 4 kan worden uitgesteld met maximaal 48 uur indien medisch noodzakelijk. De doses bortezomib moeten worden toegediend met een interval van ten minste 72 uur.

Met AIDS geassocieerd KS

Een dosis van 20 mg/m² ZOLSKETIL pegylated liposomal wordt iedere twee tot drie weken intraveneus toegediend. Intervallen van minder dan 10 dagen dienen vermeden te worden, aangezien accumulatie van het geneesmiddel en verhoogde toxiciteit niet uitgesloten kunnen worden. Het wordt aanbevolen de patiënten gedurende twee tot drie maanden te behandelen om een therapeutische respons te verkrijgen. De behandeling voortzetten, indien noodzakelijk, om een therapeutische respons te handhaven.

Voor alle patiënten

Als de patiënt vroegtijdige symptomen of tekenen van een infusiereactie vertoont (zie rubrieken 4.4 en 4.8), moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden, moet een passende premedicatie worden toegediend (antihistaminicum en/of kortwerkend corticosteroïd) en moet met een lagere snelheid herbegonnen worden.

Richtlijnen voor de dosisaanpassing van ZOLSKETIL pegylated liposomal

Om bijwerkingen zoals palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE), stomatitis of hematologische toxiciteit te behandelen, kan de dosis verminderd of de toediening vertraagd worden. De onderstaande tabellen geven richtlijnen voor het aanpassen van de dosis ZOLSKETIL pegylated liposomal als gevolg van deze bijwerkingen. De graden van toxiciteit die in deze tabellen vermeld worden, zijn gebaseerd op de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

De tabellen voor PPE (Tabel 1) en stomatitis (Tabel 2) geven het schema dat gevolgd werd voor aanpassing van de dosis tijdens klinische onderzoeken naar de behandeling van mamma- of ovariumcarcinoom (aanpassing van de aanbevolen behandelingscyclus van 4 weken). Als deze toxiciteiten zich voordoen bij patiënten met een met AIDS geassocieerd KS, kan de aanbevolen behandelingscyclus van 2 tot 3 weken op soortgelijke wijze aangepast worden.

De tabel voor de hematologische toxiciteit (Tabel 3) geeft het schema dat gevolgd werd voor aanpassing van de dosis tijdens klinische onderzoeken enkel naar de behandeling van patiënten met mamma- of ovariumcarcinoom. De aanpassing van de dosis voor AIDS-KS-patiënten wordt na tabel 4 vermeld.

Tabel 1. Palmoplantaire erythrodysesthesie

	Week na de vorige dosis gepegyleerd liposomaal doxorubicine		
Toxiciteitsgraad bij de huidige evaluatie	Week 4	Week 5	Week 6

Graad 1 (mild erytheem, zwelling of schilfering zonder verstoring van de dagelijkse activiteiten)	Volgende dosis tenzij patiënt eerder graad 3 of 4 huidtoxiciteit vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Volgende dosis tenzij patiënt eerder graad 3 of 4 huidtoxiciteit vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Verminder de dosis met 25%; keer terug naar een interval van 4 weken
Graad 2 (erytheem, schilfering of zwelling met verstoring van normale fysieke activiteiten, zonder deze te beletten; kleine blaren of zweren kleiner dan 2 cm in diameter)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Verminder de dosis met 25%; keer terug naar een interval van 4 weken
Graad 3 (blaren, zweren of zwelling die lopen of normale dagelijkse activiteiten verstoren; kan geen gewone kleding dragen)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug
Graad 4 (verspreid of lokaal proces dat infectieuze complicaties veroorzaakt, of bedlegerigheid of ziekenhuisopname)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug

Tabel 2. Stomatitis

	Week na de vorige dosis gepegyleerd liposomaal doxorubicine		
Toxiciteitsgraad bij de huidige evaluatie	Week 4	Week 5	Week 6
Graad 1 (pijnloze zweren, erytheem of milde pijn)	Volgende dosis tenzij patiënt eerder graad 3 of 4 stomatitis vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Volgende dosis tenzij patiënt eerder graad 3 of 4 stomatitis vertoonde; in dat geval een extra week wachten	Verminder de dosis met 25%; keer terug naar een interval van 4 weken of trek patiënt terug, volgens het oordeel van de arts

Graad 2 (pijnlijk erytheem, oedeem of ulcera, maar kan eten)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Verminder de dosis met 25%; keer terug naar een interval van 4 weken of trek patiënt terug, volgens het oordeel van de arts
Graad 3 (pijnlijk erytheem, oedeem of ulcera, maar kan niet eten)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug
Graad 4 (vereist parenterale of enterale ondersteuning)	Wacht een extra week	Wacht een extra week	Trek patiënt terug

Tabel 3. Hematologische toxiciteit (ANC [neutrofielen] of trombocyten) – Behandelingsstrategie voor patiënten met mamma- of ovariumcarcinoom

GRAAD	ANC (neutrofielen)	TROMBOCYTEN	WIJZIGING
Graad 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Hervat de behandeling zonder dosisreductie.
Graad 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Wacht tot ANC $\geq$ 1.500 en trombocyten $\geq$ 75.000; dien een volgende dosis toe zonder dosisreductie.
Graad 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Wacht tot ANC $\geq$ 1.500 en trombocyten $\geq$ 75.000; dien een volgende dosis toe zonder dosisreductie.
Graad 4	< 500	< 25.000	Wacht tot ANC $\geq$ 1.500 en trombocyten $\geq$ 75.000; verminder de dosis met 25% of ga verder met de volledige dosis met ondersteuning van groeifactor.

Bij patiënten met multipel myeloom die met gepegyleerd liposomaal doxorubicine in combinatie met bortezomib worden behandeld en PPE of stomatitis ondervinden, moet de dosis gepegyleerd liposomaal doxorubicine worden gewijzigd zoals beschreven in respectievelijk Tabel 1 en 2 hierboven. Tabel 4 hieronder beschrijft het schema dat wordt gevolgd voor andere dosisveranderingen tijdens het klinisch onderzoek naar de behandeling van patiënten met multipel myeloom die met gepegyleerd liposomaal doxorubicine in combinatie met bortezomib worden behandeld. Voor gedetailleerde informatie over dosering en dosisaanpassingen van bortezomib, zie de SPC van bortezomib.

Tabel 4. Dosisaanpassingen van gepegyleerd liposomaal doxorubicine + bortezomib combinatietherapie – patiënten met multipel myeloom

Toestand patiënt	Gepegyleerd liposomaal doxorubicine	Bortezomib
Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	Vóór dag 4, doseer deze cyclus niet; na dag 4,	Verminder de volgende dosis met 25%.

	verminder de volgende dosis met 25%.	
Op elke dag van toediening van het geneesmiddel na dag 1 van elke cyclus: Bloedplaatjestelling < 25.000/mm ³ Hemoglobine < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Vóór dag 4, doseer deze cyclus niet; na dag 4, verminder de volgende dosis met 25% tijdens de volgende cycli als bortezomib wordt verminderd vanwege hematologische toxiciteit.*	Doseer niet; als 2 of meer doses niet worden gegeven tijdens een cyclus, verminder de dosis met 25% tijdens de volgende cycli.
Graad 3 of 4 niet-hematologische aan het geneesmiddel gerelateerde toxiciteit	Doseer niet totdat de graad weer < 2 is en verminder de dosis met 25% voor alle volgende doses.	Doseer niet totdat de graad weer < 2 is en verminder de dosis met 25% voor alle volgende doses.
Neuropathische pijn of perifere neuropathie	Geen dosisaanpassingen.	Zie de SmPC van bortezomib.

* voor meer informatie over dosering en dosisaanpassing van bortezomib, zie de SmPC van bortezomib

Bij AIDS-KS-patiënten behandeld met ZOLSKETIL pegylated liposomal kan hematologische toxiciteit een dosisvermindering, stopzetting of uitstel van therapie noodzakelijk maken. Onderbreek tijdelijk de therapie met ZOLSKETIL pegylated liposomal bij patiënten van wie de ANC-telling < 1.000/mm³ is en/of de telling van de bloedplaatjes < 50.000/mm³ is. Als aanvullende therapie mag G-CSF (of GM-CSF) gegeven worden om de bloedtelling te ondersteunen wanneer de ANC-telling < 1.000/mm³ is in de volgende cycli.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetische eigenschappen van gepegyleerd liposomaal doxorubicine die bepaald werden bij een klein aantal patiënten met verhoogde totale bilirubinewaarden, verschillen niet van die bij patiënten met normale totale bilirubine. Tot nadere gegevens beschikbaar zijn, moet de dosis gepegyleerd liposomaal doxorubicine bij patiënten met een leverdysfunctie evenwel verminderd worden op basis van de ervaring uit de klinische onderzoeken naar mamma- en ovariumcarcinoom, op de hiernavolgende wijze. Als de bilirubineconcentratie in het begin van de behandeling tussen 1,2 en 3,0 mg/dl ligt, moet de eerste dosis met 25% verminderd worden. Bij een bilirubineconcentratie > 3,0 mg/dl moet de eerste dosis met 50% verminderd worden. Als de patiënt de eerste dosis verdraagt zonder een stijging van de serumbilirubine of de leverenzymen, kan de dosis voor cyclus 2 verhoogd worden tot het volgende dosisniveau, d.w.z. bij een vermindering van de eerste dosis met 25%: stijging tot de volledige dosis voor cyclus 2; bij een vermindering van de eerste dosis met 50%: verhoging tot 75% van de volledige dosis voor cyclus 2. Als het product goed verdragen wordt, kan de dosis voor de volgende cycli verhoogd worden tot de volledige dosis. Gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag toegediend worden aan patiënten met levermetastasen met een gelijktijdige verhoging van de bilirubine en de leverenzymen tot viermaal de bovengrens van de normale waarden. Vóór de toediening gepegyleerd liposomaal doxorubicine moet de leverfunctie geëvalueerd worden door middel van conventionele klinische laboratoriumtests zoals ALAT/ASAT, alkalische fosfatase en bilirubine.

Nierinsufficiëntie

Aangezien doxorubicine gemetaboliseerd wordt door de lever en uitgescheiden wordt in de gal, is een dosisaanpassing in principe niet nodig. Farmacokinetische gegevens op basis van een populatie (binnen het bereik van een geteste creatinineklaring van 30-156 ml/min) tonen aan dat de klaring van doxorubicine niet wordt beïnvloed door de nierfunctie. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min.

Patiënten met een met AIDS geassocieerd KS en met splenectomie

Aangezien men geen ervaring heeft met ZOLSKETIL pegylated liposomal bij patiënten die een

splenectomie ondergaan hebben, is een behandeling met ZOLSKETIL pegylated liposomal niet aan te raden.

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. ZOLSKETIL pegylated liposomal wordt niet aanbevolen bij patiënten beneden 18 jaar.

Ouderen

Een populatie-gebaseerde analyse toont aan dat de leeftijd over het geteste bereik (21 - 75 jaar) geen significante invloed heeft op de farmacokinetische eigenschappen van doxorubicine.

Wijze van toediening

ZOLSKETIL pegylated liposomal wordt toegediend via een intraveneus infuus. Voor verdere instructies over de bereiding en speciale voorzorgsmaatregelen (zie rubriek 6.6).

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag niet worden toegediend als een bolusinjectie of in de vorm van een onverdunde oplossing. Het wordt aanbevolen de infuuslijn voor gepegyleerd liposomaal doxorubicine aan te sluiten via de zijklep van een intraveneus infuus van glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%), om verdere verdunning mogelijk te maken en het risico op trombose en extravasatie te minimaliseren. De infusie mag in een perifere vene worden toegediend. Niet gebruiken met *in-line* filters. Gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag niet intramusculair of subcutaan toegediend worden (zie rubriek 6.6).

Voor doses < 90 mg: verdun gepegyleerd liposomaal doxorubicine in 250 ml van een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie.

Voor doses ≥ 90 mg: verdun gepegyleerd liposomaal doxorubicine in 500 ml van een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie.

Mammacarcinoom/Ovariumcarcinoom/Multipel myeloom

Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een infusiesnelheid van niet meer dan 1 mg/minuut. Als er geen infusiereactie wordt waargenomen, mogen de volgende infusies van gepegyleerd liposomaal doxorubicine over een periode van 60 minuten worden toegediend.

Bij patiënten die een infusiereactie ondervinden, dient de toediening van de infusie als volgt te worden aangepast:

5% van de totale dosis dient langzaam te worden toegediend per infusie gedurende de eerste 15 minuten. Indien er geen reactie optreedt, kan de infusiesnelheid verdubbeld worden gedurende de volgende 15 minuten. Indien het product goed verdragen wordt, kan de resterende dosis toegediend worden gedurende het volgende uur. De totale infusieduur bedraagt 90 minuten.

Met AIDS geassocieerd KS

De dosis gepegyleerd liposomaal doxorubicine wordt verdund in 250 ml van een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie en wordt toegediend door middel van een 30 minuten durende intraveneuze infusie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, pinda's of soja, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van AIDS-KS dat doeltreffend behandeld kan worden met lokale therapie of systemische alfa-interferontherapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicine vanwege het verschil in farmacokinetisch profiel en doseringsschema's.

Cardiale toxiciteit

Het wordt aanbevolen alle patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine toegediend krijgen routinematig te onderwerpen aan frequente ECG-monitoring. Kortstondige ECG-wijzigingen, zoals afplatting van de T-golf, onderdrukking van het S-T-segment en het optreden van goedaardige aritmieën, worden niet beschouwd als verplichte indicaties tot stopzetten van de gepegyleerd liposomaal doxorubicinetherapie. Een vermindering van het QRS-complex is echter een duidelijkere aanwijzing voor cardiale toxiciteit. Bij het optreden van een dergelijke wijziging moet overwogen worden de test die het beste uitsluitsel kan geven voor myocardletsel door antracyclinegebruik, nl. een endomyocardiale biopsie, uit te voeren.

Meer specifieke methoden voor de evaluatie en monitoring van de hartfunctie in vergelijking met het ECG zijn: een meting van de linker ventriculaire ejectiefractie door echocardiografie of bij voorkeur door “multigated” angiografie (MUGA). Alvorens de therapie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine te starten, moeten deze methodes routinematig toegepast worden en tijdens de behandeling moeten ze periodiek herhaald worden. De linker ventriculaire functie moet verplicht worden geëvalueerd vóór iedere bijkomende toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine die de levenslange cumulatieve dosis antracycline van 450 mg/m² overschrijdt.

De evaluatietesten en -methoden zoals hierboven vermeld i.v.m. de monitoring van de hartfunctie tijdens antracyclinetherapie, moeten in de volgende volgorde toegepast worden: ECG-monitoring, meting van de linker ventriculaire ejectiefractie, endomyocardiale biopsie. Indien het resultaat van een van deze testen mogelijke cardiale letsels aantoonde die in verband gebracht kunnen worden met de therapie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine, moeten de voordelen van het voortzetten van de therapie zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico op myocardiale letsels.

Bij patiënten met hartziekten die een behandeling vereisen, mag gepegyleerd liposomaal doxorubicine uitsluitend toegediend worden als de voordelen voor de patiënten opwegen tegen de risico's.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartdysfunctie wanneer die gepegyleerd liposomaal doxorubicine toegediend krijgen.

Bij vermoeden van cardiomyopathie, d.w.z. dat de linker ventriculaire ejectiefractie aanzienlijk gedaald is ten opzichte van de waarden van vóór de behandeling en/of de linker ventriculaire ejectiefractie lager is dan de prognostisch relevante waarde (bv. < 45%), kan een endomyocardiale biopsie overwogen worden en moeten de voordelen van het voortzetten van de therapie zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico op irreversibel cardiaal letsel.

Congestief hartfalen ten gevolge van cardiomyopathie kan plotseling optreden zonder voorafgaande ECG-wijzigingen en kan ook verschillende weken nadat de therapie gestopt werd, optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die andere antracyclines toegediend hebben gekregen. Voor de totale dosis doxorubicinehydrochloride moet ook rekening gehouden worden met vroegere (of gelijktijdige) therapie met cardiotoxische geneesmiddelen zoals andere antracyclines/antraquinonen of bijvoorbeeld 5-fluorouracil. Cardiale toxiciteit kan zich ook voordoen bij cumulatieve doses antracycline lager dan 450 mg/m² bij patiënten die eerder een bestraling van het mediastinum ondergingen of bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met cyclofosfamide krijgen.

Het cardiale veiligheidsprofiel voor het aanbevolen doseringsschema voor zowel mamma- als ovariumcarcinoom (50 mg/m²) komt overeen met het profiel van 20 mg/m² bij AIDS-KS-patiënten (zie rubriek 4.8).

Myelosuppressie

Veel patiënten die met gepegyleerd liposomaal doxorubicine behandeld worden, hebben baseline myelosuppressie te wijten aan factoren zoals hun voorafbestaande HIV-ziekte of gelijktijdig of eerder gebruik van verscheidene soorten geneesmiddelen, of tumoren die het beenmerg aantasten. Tijdens het belangrijkste onderzoek bij patiënten met ovariumcarcinoom die behandeld werden met een dosis van 50 mg/m² was de myelosuppressie doorgaans licht tot matig, omkeerbaar en niet gerelateerd aan episoden van neutropenische infectie of sepsis. Tijdens een gecontroleerd klinisch onderzoek met gepegyleerd liposomaal doxorubicine vs. topotecan was de incidentie van behandelingsgerelateerde sepsis bovendien aanzienlijk lager bij met gepegyleerd liposomaal doxorubicine behandelde patiënten met ovariumcarcinoom in vergelijking met de met topotecan behandelde groep. Een vergelijkbare lage incidentie van myelosuppressie werd waargenomen bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom die gepegyleerd liposomaal doxorubicine als eerstelijnsbehandeling toegediend kregen tijdens een klinisch onderzoek. In tegenstelling tot de ervaring bij patiënten met mamma- of ovariumcarcinoom lijkt myelosuppressie bij AIDS-KS-patiënten de dosisbeperkende bijwerking te zijn (zie rubriek 4.8). Wegens het potentiële gevaar voor beenmergsuppressie moeten periodieke bloedtellingen herhaaldelijk uitgevoerd worden gedurende de therapie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine en in ieder geval vóór iedere toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine.

Ernstige, langdurige myelosuppressie kan resulteren in superinfectie of bloedingen.

Tijdens gecontroleerde vergelijkende klinische onderzoeken bij patiënten met AIDS-KS versus een bleomycine/vincristineschema, bleken opportunistische infecties vaker voor te komen tijdens behandeling met gepegyleerd liposomaal doxorubicine. Patiënten en artsen moeten op de hoogte zijn van deze hogere incidentie en de aangewezen maatregelen nemen.

Secundaire hematologische maligniteiten

Net zoals het geval is met andere antineoplastische agentia die het DNA aantasten, werden secundaire acute myeloïde leukemie en myelodysplasie gerapporteerd bij patiënten die een combinatietherapie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen. Daarom dient elke patiënt die met doxorubicine behandeld wordt onder hematologische controle gehouden te worden.

Secundaire orale neoplasmata

Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van secundaire mondkanker bij patiënten die langdurig (meer dan een jaar) werden blootgesteld aan gepegyleerd liposomaal doxorubicine of bij degenen die een cumulatieve dosis van gepegyleerd liposomaal doxorubicine ontvingen die groter was dan 720 mg/m². Gevallen van secundaire mondkanker werden gediagnosticeerd zowel tijdens behandeling met gepegyleerd liposomaal doxorubicine als tot 6 jaar na de laatste dosis. Patiënten dienen met regelmatige tussenpozen te worden onderzocht op de aanwezigheid van ulceratie in de mond of op andere orale ongemakken die kunnen wijzen op secundaire mondkanker.

Aan infusie gerelateerde reacties

Ernstige en soms levensbedreigende infusiereacties, die gekenmerkt worden door allergieachtige of anafylactoïdachtige reacties, met symptomen zoals astma, overmatig blozen, urticariële uitslag, pijn op de borst, koorts, hypertensie, tachycardie, pruritus, transpireren, kortademigheid, faciaal oedeem, rillingen, rugpijn, beklemming op de borst en de keel en/of hypotensie, kunnen binnen enkele minuten na het starten van de infusie van gepegyleerd liposomaal doxorubicine optreden. Zeer zelden werden eveneens convulsies waargenomen geassocieerd met infusiereacties (zie rubriek 4.8). Het tijdelijk stopzetten van de infusie leidde doorgaans tot het verdwijnen van deze symptomen zonder verdere behandeling. Geneesmiddelen voor de behandeling van deze symptomen (b.v. antihistaminica, corticosteroïden, adrenaline en anticonvulsiva), evenals noodvoorzieningen moeten echter onmiddellijk beschikbaar zijn voor gebruik. Bij de meeste patiënten kan de behandeling hervat worden nadat alle symptomen verdwenen zijn, zonder recurreentie. Infusiereacties keren na de eerste behandelingscyclus zelden terug. Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een infusiesnelheid van niet meer dan 1 mg/minuut (zie rubriek 4.2).

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPE)

PPE wordt gekarakteriseerd door pijnlijke maculeuze rode huidrupties. Als patiënten dit krijgen, wordt het meestal vastgesteld na twee of drie behandelingscycli. Meestal treedt binnen 1-2 weken verbetering op, in sommige gevallen kan het 4 weken of langer duren vooraleer het volledig verdwenen is. Een dosis pyridoxine van 50-150 mg/dag en corticosteroïden zijn gebruikt als profylaxe en voor de behandeling van PPE; deze therapieën werden echter niet geëvalueerd tijdens fase III-onderzoeken. Andere strategieën voor de preventie en de behandeling van PPE omvatten het koel houden van de handen en de voeten door ze in koel water te houden (dompelen, baden of zwemmen), het vermijden van overmatige warmte en heet water en het onbedekt houden (het niet dragen van sokken, handschoenen of nauwsluitende schoenen). PPE lijkt hoofdzakelijk gerelateerd te zijn aan het doseringsschema en kan beperkt worden door het dosisinterval met 1-2 weken te verlengen (zie rubriek 4.2). Deze reactie kan echter bij sommige patiënten ernstig en invaliderend zijn en kan de stopzetting van de behandeling vereisen (zie rubriek 4.8).

Interstitiële longziekte (ILD)

Interstitiële longziekte (*interstitial lung disease*, ILD), die acuut kan ontstaan, is waargenomen bij patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen, waaronder gevallen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Indien patiënten verergering ervaren van ademhalingssymptomen zoals dyspnoe, droge hoest of koorts, dient de toediening van ZOLSKETIL pegylated liposomal te worden onderbroken en dient de patiënt onmiddellijk te worden onderzocht. Indien de patiënt inderdaad een ILD heeft, dient de toediening van ZOLSKETIL pegylated liposomal te worden gestaakt en dient de patiënt een passende behandeling te krijgen.

Extravasatie

Hoewel plaatselijke necrose ten gevolge van extravasatie zeer zelden werd gemeld, wordt gepegyleerd liposomaal doxorubicine als irritans beschouwd. Uit dierproeven blijkt dat toediening van doxorubicinehydrochloride als een liposomale formulering de kans op extravasatieletsel reduceert. Als er tekenen of symptomen van extravasatie (bijvoorbeeld een stekend gevoel, erytheem) optreden, onderbreek de infusie dan onmiddellijk en start opnieuw in een andere ader. Om de plaatselijke reactie te verlichten kan het raadzaam zijn gedurende 30 minuten ijs op de plaats van extravasatie aan te brengen. Gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag niet intramusculair of subcutaan toegediend worden.

Patiënten met diabetes

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine bevat sucrose en de dosis wordt toegediend in een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is in wezen ‘natriumvrij’.

Voor vaak voorkomende bijwerkingen die dosisaanpassing of stopzetting vereisen, zie rubriek 4.8.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met gepegyleerd liposomaal doxorubicine werden geen formele geneesmiddeleninteractieonderzoeken uitgevoerd, hoewel bij patiënten met maligniteiten van gynaecologische aard fase-II- combinatieonderzoeken met conventionele chemotherapie werden uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat die een reactie aangaan met standaard doxorubicinehydrochloride. Het is mogelijk dat gepegyleerd liposomaal doxorubicine, net zoals andere doxorubicinehydrochloridepreparaten, de toxiciteit van andere therapieën tegen kanker potentieert. Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met solide tumoren (waaronder mamma- en ovariumcarcinoom) die tegelijk met cyclofosfamide of taxanen werden behandeld, werden geen nieuwe bijkomende toxiciteiten vastgesteld. Bij patiënten met AIDS werden exacerbatie van door cyclofosfamide veroorzaakte hemorragische cystitis en verergering van levertoxiciteit van 6- mercaptopurine gerapporteerd met standaard doxorubicinehydrochloride. Voorzichtigheid moet betracht worden als andere cytotoxische middelen - vooral myelotoxische middelen - tegelijkertijd worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxisch potentieel van doxorubicinehydrochloride (zie rubriek 5.3) dienen vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptiemaatregelen toe te passen terwijl ze met doxorubicine gepegyleerd liposomaal worden behandeld en gedurende 8 maanden na voltooiing van de behandeling.

Mannen wordt aanbevolen effectieve anticonceptiemaatregelen toe te passen en geen kind te verwekken terwijl ze doxorubicine gepegyleerd liposomaal krijgen en gedurende 6 maanden na voltooiing van de behandeling.

Zwangerschap

Doxorubicinehydrochloride veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Daarom dient gepegyleerd liposomaal doxorubicine niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of gepegyleerd liposomaal doxorubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien veel geneesmiddelen, met inbegrip van antracyclines, worden uitgescheiden in de moedermelk, en aangezien er potentieel ernstige bijwerkingen kunnen optreden bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten moeders het geven van borstvoeding stopzetten alvorens de behandeling met gepegyleerd liposomaal doxorubicine te starten. Medische deskundigen bevelen aan dat met HIV geïnfecteerde vrouwen in geen geval borstvoeding geven aan hun kinderen om transmissie van HIV te vermijden.

Vruchtbaarheid

Het effect van doxorubicinehydrochloride op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens tot op heden uitgevoerde klinische onderzoeken echter werd duizeligheid en slaperigheid soms (< 5%) toegeschreven aan de toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine. Patiënten die dit ondervinden moeten het besturen van voertuigen en het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren neutropenie, nausea, leukopenie, anemie en vermoeidheid.

Ernstige bijwerkingen (graad 3/4 bijwerkingen die optraden bij $\geq 2\%$ van de patiënten) waren neutropenie, palmoplantair erythrocytosesyndroom, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie, stomatitis, vermoeidheid, diarree, braken, nausea, pyrexie, dyspneu en pneumonie. Minder frequent gemelde ernstige bijwerkingen waren onder andere *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, buikpijn, cytomegalovirusinfectie inclusief cytomegaloviruschorioretinitis, asthenie, hartstilstand, hartfalen, hartfalen congestief, longembolie, tromboflebitis, veneuze trombose, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom.

Bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 5 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen, bij 4.231 patiënten voor de behandeling van borstkanker, ovariumkanker, multipel myeloom en met AIDS geassocieerd KS. Postmarketing-bijwerkingen zijn

ook opgenomen en aangeduid met “^b”. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, indien relevant, worden de bijwerkingen vermeld in dalende volgorde van ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met gepegyleerd liposomaal doxorubicine

Systeem/orgaanklasse	Frequentie alle graden	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Sepsis
		Pneumonie
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie
		Cytomegalovirusinfectie inclusief cytomegaloviruschorioretinitis
		<i>Mycobacterium avium</i> -complex-infectie
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Urineweginfectie
		Infectie
		Bovenste-luchtweginfectie
		Orale candidiasis
		Folliculitis
		Faryngitis
		Nasofaryngitis
	Soms	Herpes simplex
		Schimmelinfectie
	Zelden	Opportunistische infectie (inclusief <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Acute myeloïde leukemie ^b
		Myelodysplastisch syndroom ^b
		Oraal neoplasma ^b
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie
		Neutropenie
		Lymfopenie
		Anemie (inclusief hypochroom)
	Vaak	Trombocytopenie
		Febriele neutropenie
	Soms	Pancytopenie
		Trombocytose
	Zelden	Beenmergfalen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
		Anafylactische reactie
	Zelden	Anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Vaak	Cachexie
		Dehydratie
		Hypokaliëmie
		Hyponatriëmie
		Hypocalciëmie
	Soms	Hyperkaliëmie
		Hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Verwarde toestand
		Angst
		Depressie
		Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Neuropathie perifeer
		Perifere sensorische neuropathie
		Neuralgie
		Paresthesie
		Hypo-esthesie

		Dysgeusie
		Hoofdpijn
		Lethargie
		Duizeligheid
	Soms	Polyneuropathie
		Convulsie
		Syncope
		Dyesthesie
		Somnolentie
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivitis
	Soms	Gezichtsvermogen wazig
		Traanproductie verhoogd
	Zelden	Retinitis
Hartaandoeningen ^a	Vaak	Tachycardie
	Soms	Hartkloppingen
		Hartstilstand
		Hartfalen
		Hartfalen congestief
		Cardiomyopathie
		Harttoxiciteit
	Zelden	Ventriculaire aritmie
		Bundeltakblok rechts
		Geleidingsstoornis
		Atrioventriculair blok
		Cyanose
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
		Hypotensie
		Overmatig blozen
	Soms	Longembolie
		Necrose van infuusplaats (inclusief weke delen necrose en huidnecrose)
		Flebitis
		Orthostatische hypotensie
	Zelden	Tromboflebitis
		Veneuze trombose
		Vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
		Inspanningskortademigheid
		Bloedneus
		Hoesten
	Soms	Astma
		Borstongemak
	Zelden	Keelbeklemming
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Interstitiële longziekte
	Zeer vaak	Stomatitis
		Nausea
		Braken
		Diarree
		Constipatie
	Vaak	Gastritis
		Afteuze stomatitis
		Mondulceratie
		Dyspepsie
		Dysfagie

		Oesofagitis
		Buikpijn
		Bovenbuikpijn
		Orale pijn
		Droge mond
	Soms	Flatulentie
	Zelden	Gingivitis
		Glossitis
		Lipulceratie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom ^a
		Rash (inclusief erythemateus, maculo-papulair en papulair)
		Alopecia
	Vaak	Huidexfoliatie
		Blaar
		Droge huid
		Erytheem
		Pruritus
		Hyperhidrose
		Huidhyperpigmentatie
	Soms	Dermatitis
		Exfoliatieve dermatitis
		Acne
		Huidulcus
		Dermatitis allergisch
		Urticaria
		Huidverkleuring
		Petechiae
		Pigmentatieaandoening
		Nagelafwijking
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
		Erythema multiforme
		Bulleuze dermatitis
		Lichenoïde keratose
	Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn (inclusief skeletspierstelsel borstpijn, rugpijn, pijn in extremiteit)
	Vaak	Spierspasmen
		Myalgie
		Artralgie
		Botpijn
	Soms	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Borstpijn
	Zelden	Vaginale infectie
		Scrotaal erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie
		Vermoeidheid
	Vaak	Infusie-gerelateerde reactie
		Pijn
		Borstkaspijn
		Influenza-achtige ziekte
		Koude rillingen
		Slijmvliesontsteking

		Asthenie
		Malaise
		Oedeem
		Oedeem perifeer
	Soms	Extravasatie van toedieningsplaats
		Injectieplaatsreactie
		Gezichtsoedeem
		Hyperthermie
	Zelden	Slijmvliesandoening
Onderzoeken	Vaak	Gewicht verlaagd
	Soms	Ejectiefraction verlaagd
	Zelden	Leverfunctietest abnormaal (inclusief bloedbilirubine verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd)
		Bloedcreatinine verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Recall-fenomeen na bestraling ^a

^a Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^b Postmarketing bijwerking

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Palmoplantaire erythrodysesthesie

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens klinische onderzoeken naar mamma- en ovariumcarcinoom was palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE). De totale incidentie van gemelde PPE bedroeg respectievelijk 41,3% en 51,1% in de klinische onderzoeken naar ovarium- en mammacarcinoom. Deze bijwerkingen waren voornamelijk licht, met ernstige (graad 3) gevallen gemeld bij 16,3% en 19,6% van de patiënten. De gemelde incidentie van levensbedreigende gevallen (graad 4) bedroeg < 1%. Soms leidde PPE tot een definitieve stopzetting van de behandeling (1,9% en 10,8%). PPE werd gemeld bij 16% van de patiënten met multipel myeloom die een combinatietherapie van gepegyleerd liposomaal doxorubicine plus bortezomib kregen. Graad 3 PPE werd gemeld bij 5% van de patiënten. Graad 4 PPE werd niet gemeld. Het percentage PPE was substantieel lager in de AIDS-KS-populatie (1,3% alle graden, 0,4% graad 3 PPE, geen graad 4 PPE). Zie rubriek 4.4.

Opportunistische infecties

Respiratoire bijwerkingen kwamen vaak voor tijdens klinische onderzoeken met gepegyleerd liposomaal doxorubicine en zouden in verband gebracht kunnen worden met opportunistische infecties (OI's) bij patiënten met AIDS. Opportunistische infecties zijn vastgesteld bij KS-patiënten na toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine en worden regelmatig vastgesteld bij patiënten met door HIV veroorzaakte immunodeficiëntie. De meest frequent waargenomen OI's tijdens klinische onderzoeken waren candidiase, cytomegalovirus, herpes simplex, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie en *Mycobacterium-avium*-complex.

Cardiale toxiciteit

Een grotere incidentie van congestief hartfalen wordt in verband gebracht met de doxorubicinetherapie bij levenslange cumulatieve doses van > 450 mg/m² of bij lagere doses voor patiënten met een risico op hartaandoeningen.

Bij negen van de tien endomyocardiale biopsieën van AIDS-KS-patiënten die cumulatieve doseringen gepegyleerd liposomaal doxorubicine van meer dan 460 mg/m² toegediend kregen, werd geen door antracycline geïnduceerde cardiomyopathie aangetoond. De aanbevolen dosis van gepegyleerd liposomaal doxorubicine voor AIDS-KS-patiënten is 20 mg/m² om de twee tot drie weken. De cumulatieve dosis waarbij cardiotoxiciteit voor deze AIDS-KS-patiënten zorgwekkend zou worden (> 400 mg/m²) zou meer dan 20 kuren met gepegyleerd liposomaal doxorubicine vragen gedurende 40 tot 60 weken.

Er werden bovendien endomyocardiale biopsieën uitgevoerd bij 8 patiënten met solide tumoren die cumulatieve doses antracycline van 509 mg/m² - 1.680 mg/m² kregen. Het bereik van de cardiotoxiciteitsscores volgens Billingham bedroeg graad 0 - 1,5. Deze scores komen overeen met geen of lichte cardiale toxiciteit.

Tijdens het belangrijkste fase-III-onderzoek versus doxorubicine beantwoordden 58/509 (11,4%) van de gerandomiseerde patiënten (10 behandeld met 50 mg/m² gepegyleerd liposomaal doxorubicine om de 4 weken versus 48 behandeld met 60 mg/m² doxorubicine om de 3 weken) aan de criteria voor cardiale toxiciteit tijdens de behandeling en/of follow-up, zoals die in het protocol vastgelegd waren. Cardiale toxiciteit werd gedefinieerd als een daling van 20 punten of meer ten opzichte van de uitgangswaarde als de linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) in rusttoestand binnen het normale bereik bleef, of als een daling van 10 punten of meer als de LVEF afweek (minder dan de onderste limiet voor normaal). Geen van de 10 patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen en cardiale toxiciteit hadden volgens de criteria voor de LVEF, ontwikkelden tekenen en symptomen van congestief hartfalen (CHF). 10 van de 48 patiënten die doxorubicine kregen en cardiale toxiciteit hadden volgens de criteria voor de LVEF, ontwikkelden daarentegen tekenen en symptomen van CHF.

Bij patiënten met solide tumoren, waaronder een subgroep van patiënten met mamma- en ovariumcarcinoom, die behandeld werden met een dosis van 50 mg/m²/cyclus met een levenslange cumulatieve dosis antracycline tot 1.532 mg/m², was de incidentie van klinisch significante cardiale dysfunctie laag. Van de 418 patiënten die behandeld werden met gepegyleerd liposomaal doxorubicine 50 mg/m²/cyclus en bij wie een uitgangsmeting van de linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) en ten minste één follow-upmeting met een MUGA-scan werden uitgevoerd, hadden 88 patiënten een cumulatieve dosis antracycline van > 400 mg/m², d.w.z. een blootstelling die met de conventionele doxorubicine gepaard gaat met een verhoogd risico op cardiovasculaire toxiciteit. Slechts 13 van deze 88 patiënten (15%) hadden ten minste één klinisch significante verandering van de LVEF, gedefinieerd als een LVEF-waarde van minder dan 45% of een vermindering met ten minste 20 punten van de uitgangswaarde. Bovendien zette slechts 1 patiënt (cumulatieve dosis antracycline van 944 mg/m²) de onderzoeksbehandeling stop vanwege klinische symptomen van CHF.

Recall-fenomeen na bestraling

Het uitgesteld optreden van huidreacties doordat eerder radiotherapie toegepast werd, kwam soms voor bij toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Acute overdosering met doxorubicinehydrochloride verergert de toxische effecten van mucositis, leukopenie en trombocytopenie. De behandeling van een acute overdosering bij een patiënt met ernstige myelosuppressie bestaat uit ziekenhuisopname, antibiotica, bloedplaatjes- en granulocytentransfusies en een symptomatische behandeling van mucositis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytotoxische stoffen (antracyclines en verwante stoffen), ATC-code: L01DB01.

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel is doxorubicinehydrochloride, een cytotoxisch antracyclineantibioticum, verkregen uit *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Het exacte mechanisme van de antitumoractiviteit van doxorubicine is onbekend. In het algemeen wordt aangenomen dat de blokkering van DNA, RNA en de proteïnesynthese verantwoordelijk is voor het merendeel van de cytotoxische effecten. Dit is waarschijnlijk het resultaat van intercalatie van de antracycline tussen belendende baseparen van de dubbele DNA-spiraal waardoor het ontrollen voor replicatie wordt voorkomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met gepegyleerd liposomaal doxorubicine versus doxorubicine bij patiënten met metastaserend mammacarcinoom werd bij 509 patiënten voltooid. Er werd beantwoord aan de doelstelling die de non-inferioriteit tussen gepegyleerd liposomaal doxorubicine en doxorubicine aantoont, zoals die in het protocol vastgelegd was; de *hazard ratio* (HR) voor *progressive-free survival* (PFS) bedroeg 1,00 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] met HR=0,82 – 1,22). De behandeling-HR voor PFS aangepast aan de prognostische variabelen, kwam overeen met PFS voor de ITT-populatie.

De primaire analyse van cardiale toxiciteit toonde aan dat het risico op het ontwikkelen van een cardiaal voorval als gevolg van de cumulatieve dosis antracycline, aanzienlijk lager lag bij gepegyleerd liposomaal doxorubicine dan bij doxorubicine (HR=3,16, $p < 0,001$). Bij cumulatieve doses van meer dan 450 mg/m² werden bij gepegyleerd liposomaal doxorubicine geen cardiale voorvallen gemeld.

Een vergelijkend fase-III-onderzoek met gepegyleerd liposomaal doxorubicine versus topotecan bij patiënten met epitheliale ovariumkanker bij wie een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald had, werd bij 474 patiënten voltooid. Er was een voordeel in de *overall survival* (OS) voor patiënten die met gepegyleerd liposomaal doxorubicine behandeld worden ten opzichte van patiënten die met topotecan behandeld worden, zoals aangeduid door een *hazard ratio* (HR) van 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. De overlevingspercentages na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 56,3%, 34,7% en 20,2% voor gepegyleerd liposomaal doxorubicine, ten opzichte van 54,0%, 23,6% en 13,2% voor topotecan.

Voor de subgroep van patiënten met platinum-gevoelige ziekte was het verschil groter: HR van 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. De overlevingspercentages na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 74,1%, 51,2% en 28,4% voor gepegyleerd liposomaal doxorubicine, ten opzichte van 66,2%, 31,0% en 17,5% voor topotecan.

De behandelingen waren gelijkaardig voor de subgroep van patiënten die refractair zijn tegen platina: HR van 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. De overlevingspercentages na 1, 2 en 3 jaar waren respectievelijk 41,5%, 21,1% en 13,8% voor gepegyleerd liposomaal doxorubicine, ten opzichte van 43,2%, 17,2% en 9,5% voor topotecan.

Een gerandomiseerd, open-label, fase-III-multicenteronderzoek met parallele groepen waarin de veiligheid en werkzaamheid van gepegyleerd liposomaal doxorubicine plus bortezomib combinatietherapie werd vergeleken met bortezomib monotherapie bij patiënten met multipel myeloom die ten minste 1 eerdere behandeling hebben gekregen en die geen verbetering ondervonden terwijl ze een op antracycline gebaseerde therapie kregen, werd uitgevoerd bij 646 patiënten. Er was een significante verbetering in het primaire eindpunt van de tijd tot progressie (TTP) voor patiënten behandeld met de combinatietherapie van gepegyleerd liposomaal doxorubicine plus bortezomib vergeleken met patiënten behandeld met de bortezomib monotherapie zoals aangetoond door een risicoreductie (RR) van 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$, gebaseerd op 407 TTP-voorvallen. De mediane TTP was 6,9 maanden voor de patiënten uit de bortezomib monotherapiegroep vergeleken met 8,9 maanden voor de patiënten uit de gepegyleerd liposomaal doxorubicine plus bortezomib combinatietherapiegroep. Een in het protocol gedefinieerde interimanalyse (gebaseerd op 249 TTP-voorvallen) leidde tot vroege stopzetting van het onderzoek voor werkzaamheid. Deze interimanalyse vertoonde een TTP-risicoreductie van 45%

(95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. De mediane TTP was 6,5 maanden voor de patiënten uit de bortezomib monotherapiegroep vergeleken met 9,3 maanden voor de patiënten uit de gepegyleerd liposomaal doxorubicine plus bortezomib combinatietherapiegroep. Deze resultaten vormen, hoewel niet volledig uitgewerkt, de basis voor de in het protocol gedefinieerde eindanalyse. De eindanalyse van de totale overleving, uitgevoerd na een mediane *follow-up* van 8,6 jaar, toonde geen significant verschil in totale overleving tussen de twee behandelarmen. De mediane totale overleving was 30,8 maanden (95% CI: 25,2-36,5 maanden) voor de patiënten op bortezomib monotherapie en 33,0 maanden (95% CI: 28,9-37,1 maanden) voor de patiënten op gepegyleerd liposomaal doxorubicine plus bortezomib combinatietherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine is een lang-circulerende, gepegyleerde liposoomformulering van doxorubicinehydrochloride. Gepegyleerde liposomen bevatten oppervlakte-geënte segmenten van het hydrofiele polymeer methoxypolyethyleenglycol (MPEG). Deze lineaire MPEG-groepen lopen vanaf het oppervlak van de liposoom naar buiten en creëren een beschermende laag waardoor interactie tussen het dubbellagige membraan van het lipide en de plasmacomponenten wordt gereduceerd. Hierdoor kunnen de gepegyleerd liposomaal doxorubicine-liposomen langere tijd in de bloedstroom circuleren. Gepegyleerde liposomen zijn klein genoeg (gemiddelde diameter van ongeveer 100 nm) om intact (extravasaat) door de defecte bloedvaten te passeren die de tumoren voeden. Het bewijs van penetratie van gepegyleerde liposomen vanuit de bloedvaten en hun intrede en accumulatie in de tumoren werd vastgesteld bij muizen met C-26 coloncarcinomatumoren en bij transgene muizen met KS-achtige laesies. De gepegyleerde liposomen hebben tevens een lipidematrix met lage permeabiliteit en een intern waterhoudend buffersysteem waardoor, in combinatie, doxorubicinehydrochloride ingekapseld blijft gedurende de tijd dat het liposoom in de bloedstroom aanwezig is.

De plasmafarmacokinetiek van gepegyleerd liposomaal doxorubicine in de mens wijkt significant af van die gerapporteerd in de literatuur voor standaard doxorubicinehydrochloridepreparaten. Gepegyleerd liposomaal doxorubicine vertoonde een lineaire farmacokinetiek bij lagere doses (10 mg/m² - 20 mg/m²). Over het dosisgebied van 10 mg/m² tot 60 mg/m² vertoonde gepegyleerd liposomaal doxorubicine een niet-lineaire farmacokinetiek. Standaard doxorubicinehydrochloride vertoont een uitgebreide weefselverdeling (verdelingsvolume: 700 tot 1.100 l/m²) en een snelle eliminatieklaring (24 tot 73 l/u/m²). Daarmee in tegenstelling vormt het farmacokinetische profiel van gepegyleerd liposomaal doxorubicine een indicatie voor het feit dat gepegyleerd liposomaal doxorubicine hoofdzakelijk beperkt blijft tot het vasculaire vloeistofvolume en dat de klaring van doxorubicine uit het bloed afhankelijk is van de liposomale drager. Doxorubicine komt vrij nadat extravasatie van de liposomen heeft plaatsgevonden en deze het weefselcompartiment bereikt hebben.

Bij equivalente doseringen liggen de plasmaconcentratie en AUC-waarden van gepegyleerd liposomaal doxorubicine, die voornamelijk gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride vertegenwoordigen (met 90% tot 95% van het gemeten doxorubicine), aanzienlijk hoger dan die verkregen met standaard doxorubicinehydrochloridepreparaten.

Gepegyleerd liposomaal doxorubicine mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

Populatiefarmacokinetiek

De farmacokinetische eigenschappen van gepegyleerd liposomaal doxorubicine werden onderzocht bij 120 patiënten uit 10 verschillende klinische onderzoeken met de methode van de populatiefarmacokinetiek. De farmacokinetische eigenschappen van gepegyleerd liposomaal doxorubicine over het dosisgebied van 10 mg/m² tot 60 mg/m² konden het best beschreven worden met een niet-lineair twee-compartimentenmodel met een input van orde nul en een Michaelis-Menten-eliminatie. De gemiddelde intrinsieke klaring van gepegyleerd liposomaal doxorubicine bedroeg 0,030 l/u/m² (spreiding 0,008 tot 0,152 l/u/m²) en het gemiddelde centrale distributievolume bedroeg 1,93 l/m² (spreiding 0,96 - 3,85 l/m²), wat het plasmavolume benadert. De schijnbare halfwaardetijd ligt tussen 24 en 231 uur met een gemiddelde van 73,9 uur.

Patiënten met borstkanker

De farmacokinetische eigenschappen van gepegyleerd liposomaal doxorubicine bepaald bij 18 patiënten met een mammacarcinoom, waren vergelijkbaar met de farmacokinetiek bepaald in een grotere populatie van 120 patiënten met diverse kankers. De gemiddelde intrinsieke klaring was $0,016 \text{ l/u/m}^2$ (spreiding $0,008 - 0,027 \text{ l/u/m}^2$), het gemiddelde centrale distributievolume was $1,46 \text{ l/m}^2$ (spreiding $1,10 - 1,64 \text{ l/m}^2$). De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd was 71,5 uur (spreiding $45,2 - 98,5$ uur).

Patiënten met ovariumkanker

De farmacokinetische eigenschappen van gepegyleerd liposomaal doxorubicine bepaald bij 11 patiënten met een ovariumcarcinoom, waren vergelijkbaar met de farmacokinetiek bepaald in een grotere populatie van 120 patiënten met diverse kankers. De gemiddelde intrinsieke klaring was $0,021 \text{ l/u/m}^2$ (spreiding $0,009 - 0,041 \text{ l/u/m}^2$), het gemiddelde centrale distributievolume was $1,95 \text{ l/m}^2$ (spreiding $1,67 - 2,40 \text{ l/m}^2$). De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd was 75,0 uur (spreiding $36,1 - 125$ uur).

Patiënten met een met AIDS geassocieerd KS

De plasmafarmacokinetiek van gepegyleerd liposomaal doxorubicine is onderzocht bij 23 patiënten met KS die enkelvoudige doseringen kregen van 20 mg/m^2 , toegediend in de vorm van een 30 minuten durende infusie. De farmacokinetische parameters van gepegyleerd liposomaal doxorubicine (die voornamelijk gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride en lage gehalten van niet-ingekapseld doxorubicinehydrochloride vertegenwoordigen) vastgesteld na de 20 mg/m^2 -doseringen zijn weergegeven in tabel 10.

Tabel 10. Farmacokinetische parameters bij met gepegyleerd liposomaal doxorubicine behandelde AIDS-KS-patiënten

Parameter	Gemiddelde $\pm$ standaardfout 20 mg/m^2 (n=23)
Maximale plasmaconcentratie* ($\mu\text{g/ml}$)	$8,34 \pm 0,49$
Plasmaklaring (l/u/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Distributievolume (l/m^2)	$2,72 \pm 0,120$
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{u}$)	$590,00 \pm 58,7$
λ_1 halfwaardetijd (uren)	$5,2 \pm 1,4$
λ_2 halfwaardetijd (uren)	$55,0 \pm 4,8$

- Gemeten aan het eind van een infusie van 30 minuten

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxiciteitsprofiel van gepegyleerd liposomaal doxorubicine in onderzoeken met herhaalde doseringen bij dieren komt in grote lijnen overeen met het profiel dat werd gerapporteerd na langdurige infusies van standaard doxorubicinehydrochloride bij mensen. De inkapseling van doxorubicinehydrochloride in gepegyleerde liposomen bij gepegyleerd liposomaal doxorubicine resulteert in deze effecten met een verschillende sterkte, als volgt:

Cardiotoxiciteit

Onderzoeken bij konijnen toonden aan dat de cardiotoxiciteit van gepegyleerd liposomaal doxorubicine lager is in vergelijking met de conventionele doxorubicinehydrochloridepreparaten.

Dermale toxiciteit

Bij onderzoeken uitgevoerd op ratten en honden na herhaalde toediening van gepegyleerd liposomaal doxorubicine, werden ernstige huidontstekingen en ulceraties vastgesteld bij klinisch relevante doseringen. Bij het onderzoek bij honden kon men het optreden en de ernst van deze laesies verminderen door de dosis te verminderen of het doseringsinterval te verhogen. Gelijksortige huidlaesies bekend als palmoplantaire erythrodermie zijn ook gemeld bij patiënten na langdurige intraveneuze infusie (zie rubriek 4.8).

Anafylactoïde reactie

Tijdens onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden werd een acute respons gekenmerkt door hypotensie, bleke slijmvliezen, speekselafscheiding, emesis en periodes van hyperactiviteit gevolgd door hypoactiviteit en lethargie vastgesteld na het toedienen van gepegyleerde liposomen (placebo). Een gelijksoortige, maar minder ernstige respons werd ook waargenomen bij honden die met gepegyleerd liposomaal doxorubicine en met standaard doxorubicine behandeld werden. Hypotensie werd verminderd in ernst door een voorafgaande behandeling met antihistaminica. De reactie was echter niet levensbedreigend en de honden herstelden snel na stopzetting van de behandeling.

Lokale toxiciteit

Onderzoeken naar subcutane tolerantie suggereren dat gepegyleerd liposomaal doxorubicine tegenover standaard doxorubicinehydrochloride minder lokale irritatie of schade aan weefsel veroorzaakt na een mogelijke extravasatie.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Hoewel er geen onderzoeken met gepegyleerd liposomaal doxorubicine werden uitgevoerd, is doxorubicinehydrochloride, het farmacologisch werkzame bestanddeel van gepegyleerd liposomaal doxorubicine, mutageen en carcinogeen. Gepegyleerde placeboliposomen zijn noch mutageen noch genotoxisch.

Reproductietoxiciteit

Bij muizen, na een eenmalige dosis van 36 mg/kg, resulteerde gepegyleerd liposomaal doxorubicine in zwakke tot gematigde atrofie van ovarium en testikel. Vermindering van het testikelgewicht en hypospermie werden waargenomen bij ratten na herhaalde doseringen van $\geq 0,25$ mg/kg/dag en diffuse degeneratie van de tubuli seminiferis en een duidelijke vermindering van de spermatogenese werden vastgesteld bij honden na herhaalde doseringen van 1 mg/kg/dag (zie rubriek 4.6).

Nefrotoxiciteit

Een studie heeft aangetoond dat gepegyleerd liposomaal doxorubicine in een eenmalige intraveneuze dosis van meer dan twee keer de klinische dosis renale toxiciteit bij apen veroorzaakt. Renale toxiciteit werd waargenomen met nog lagere doses doxorubicine HCl bij ratten en konijnen. Aangezien een evaluatie van de post-marketing databank met betrekking tot de veiligheid van gepegyleerd liposomaal doxorubicine bij patiënten niet heeft gewezen op een significant risico op nefrotoxiciteit van gepegyleerd liposomaal doxorubicine, zijn deze bevindingen bij apen mogelijk niet relevant voor de risicobeoordeling bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol-2000)-1,2-distearoyl- sn-glycero-3-fosfoethanolamine, natriumzout (MPEG 2000-DSPE)

Gehydrogeneerd sojafosfatidylcholine (HSPC)

Cholesterol

Ammoniumsulfaat (E517)

Sucrose (E473)

Histidine

Geconcentreerd zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon
18 maanden.

Na verdunning

- Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.
- Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voordat het product gebruikt wordt onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen onder normale omstandigheden niet meer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.
- Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon met een gesiliconiseerde grijze bromobutyl stop, en een aluminium afdichting, met een afleverbaar volume van 10 ml (20 mg) of 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal is verkrijgbaar in een verpakking met één of tien injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik geen materiaal waarin neerslag of andere deeltjes wordt aangetroffen.

ZOLSKETIL pegylated liposomal dispersie moet uiterst voorzichtig behandeld worden. Het gebruik van handschoenen is noodzakelijk. Als ZOLSKETIL pegylated liposomal in contact komt met de huid of slijmvliezen, onmiddellijk en grondig wassen met water en zeep. ZOLSKETIL pegylated liposomal moet worden behandeld en vernietigd op dezelfde manier als andere kankerbestrijdende geneesmiddelen overeenkomstig lokale voorschriften.

Bepaal de toe te dienen dosis ZOLSKETIL pegylated liposomal (gebaseerd op de aanbevolen dosering en de lichaamsoppervlakte van de patiënt). Zuig de juiste hoeveelheid ZOLSKETIL pegylated liposomal op in een steriele injectiespuit. Aseptische technieken altijd strikt toepassen aangezien in ZOLSKETIL pegylated liposomal geen conserveermiddel of bacteriostatisch middel aanwezig is. Vóór toediening moet de geschikte dosis ZOLSKETIL pegylated liposomal verdund worden in een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie. Voor doses < 90 mg moet ZOLSKETIL pegylated liposomal verdund worden in 250 ml en voor doses ≥ 90 mg, wordt ZOLSKETIL pegylated liposomal verdund in 500 ml. Deze verdunning kan door middel van een infusie van 60 of 90 minuten worden toegediend zoals uitgelegd in rubriek 4.2.

Het gebruik van een ander verdunningsmiddel dan de glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie of de aanwezigheid van eventuele bacteriostatische middelen zoals benzylalcohol kan tot gevolg hebben dat ZOLSKETIL pegylated liposomal neerslaat.

Het wordt aanbevolen de infuuslijn voor ZOLSKETIL pegylated liposomal aan te sluiten via de zijklep van een intraveneus infuus met glucose 50 mg/ml (5%). De infusie mag in een perifere vene worden toegediend. Niet gebruiken met in-line filters.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

De gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moet de naam en het adres vermelden van de fabrikant die verantwoordelijk is voor de vrijgave van de betreffende partij.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van een aanpassing van het RMP samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS 20 mg/10 ml****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie
doxorubicinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml ZOLSKETIL pegylated liposomal bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: gehydrogeneerd sojafosfatidylcholine, N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol-2000)-1,2-distearoyl- sn-glycero-3-fosfoethanolamine, natriumzout (MPEG 2000-DSPE), cholesterol, ammoniumsulfaat, histidine, sucrose, water voor injecties, geconcentreerd zoutzuur en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon
10 injectieflacons
20 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Cytotoxisch

Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten worden verwijderd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DEHANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1629/001 (1 injectieflacon)

EU/1/22/1629/002 (10 injectieflacons)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN
LEESBAREGEGEVENS**

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS 50 mg/25 ml****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie
doxorubicinehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml ZOLSKETIL pegylated liposomal bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: gehydrogeneerd sojafosfatidylcholine, N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol-2000)-1,2-distearoyl- sn-glycero-3-fosfoethanolamine, natriumzout (MPEG 2000-DSPE), cholesterol, ammoniumsulfaat, histidine, sucrose, water voor injecties, geconcentreerd zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon
10 injectieflacons
50 mg/25 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Cytotoxisch

Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten worden verwijderd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DEHANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1629/003 (1 injectieflacon)

EU/1/22/1629/004 (10 injectieflacons)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBAREGEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON 20 mg/10 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steriel concentraat
doxorubicinehydrochloride
i.v. na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg/10 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

(ETIKET VOOR INJECTIEFLACON) 50 mg/25 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steriel concentraat
doxorubicinehydrochloride
i.v. na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg/25 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie doxorubicinehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ZOLSKETIL pegylated liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ZOLSKETIL pegylated liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ZOLSKETIL pegylated liposomal is een middel tegen tumoren.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van borstkanker bij patiënten met een risico op hartproblemen. Dit middel wordt eveneens gebruikt voor de behandeling van ovariumkanker. Het wordt gebruikt om kankercellen te doden, de afmetingen van de tumor te verkleinen, de groei van de tumor te vertragen en uw overlevingskansen te verhogen.

Dit middel wordt ook gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel, bortezomib, voor de behandeling van multipel myeloom (een vorm van bloedkanker) bij patiënten die ten minste 1 eerdere behandeling hebben gekregen.

Dit middel wordt ook gebruikt voor het verbeteren van uw Kaposi- sarcoom, inclusief het verzwakken, verlichten en zelfs het krimpen van de kanker. Andere symptomen van Kaposi- sarcoom, zoals zwelling rond de tumor, kunnen ook verbeteren of verdwijnen.

Dit middel bevat een geneesmiddel dat een interactie met cellen aangaat waardoor de kankercellen selectief worden gedood. Het doxorubicinehydrochloride in dit middel is ingekapseld in kleine bolletjes die gepegyleerde liposomen worden genoemd. Die helpen het geneesmiddel van de bloedstroom naar het weefsel te brengen dat door kanker is aangetaste, in plaats van naar gezond normaal weefsel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor pinda's, soja of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- als u behandeld wordt voor hart- of leverziekte;

- als u suikerziekte heeft, aangezien dit middel suiker bevat, waardoor een aanpassing van de behandeling van uw suikerziekte misschien nodig is;
- als u Kaposi-sarcoom heeft en onlangs een ingreep heeft ondergaan om uw milt weg te laten halen;
- als u zweren, verkleuring of ongemak in uw mond opmerkt;
- als uw beenmerg niet genoeg bloedcellen aanmaakt;
- als u kanker heeft waarbij uw beenmerg abnormale bloedcellen aanmaakt;
- als u pijnlijke, vlekkerige, roodkleurende huiduitslag heeft;
- als u lekkage van blaartrekkende vloeistoffen of geneesmiddelen uit de ader naar het omringende weefsel heeft;
- als u hand- en voetsyndroom heeft (roodheid, zwelling en blaren [met vocht gevulde holtes tussen de bovenste huidlagen] op de handpalmen en voetzolen).

Manieren om hand- en voetsyndroom te voorkomen en behandelen zijn bijvoorbeeld:

- dompel uw handen en/of voeten zo mogelijk in een bad met koud water (bijv. tijdens het tv-kijken, het lezen of het luisteren naar de radio);
- houd uw handen en voeten onbedekt (geen handschoenen, sokken, enz.);
- blijf op koele plaatsen;
- neem bij heet weer koele baden;
- vermijd intensieve inspanningen die verwonding aan de voeten zouden kunnen veroorzaken (bijv. joggen);
- vermijd blootstelling van de huid aan zeer heet water (bijv. jacuzzi, sauna);
- vermijd nauwsluitend schoeisel of schoenen met hoge hakken te dragen.

Pyridoxine (vitamine B6):

- vitamine B6 is beschikbaar zonder voorschrift;
- neem 50 - 150 mg per dag en begin bij de eerste tekenen van roodheid of tintelingen.

Bij patiënten die gepegyleerd liposomaal doxorubicine kregen, zijn gevallen waargenomen van een bepaalde longaandoening (interstitiële longziekte). Daaronder waren ook gevallen met dodelijke afloop. De klachten die bij interstitiële longziekte horen, zijn hoesten en kortademigheid, soms in combinatie met koorts, die niet worden veroorzaakt door lichamelijke activiteit. Als u klachten krijgt die kunnen wijzen op interstitiële longziekte, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ZOLSKETIL pegylated liposomal mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat niet bekend is welke invloed het geneesmiddel op hen zal hebben.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Gebruikt u naast ZOLSKETIL pegylated liposomal nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen;
- Vertel uw arts of apotheker over andere kankerbestrijdende behandelingen die u heeft gehad, omdat er moet worden gelet op behandelingen die het aantal witte bloedcellen verminderen, aangezien dit een verdere vermindering van het aantal witte bloedcellen kan veroorzaken. Weet u niet zeker welke behandelingen u heeft gekregen of welke ziekten u heeft gehad? Dan wordt u verzocht dit ook met uw arts te bespreken.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Aangezien de werkzame stof doxorubicinehydrochloride in dit middel aangeboren afwijkingen kan veroorzaken, moet u het uw arts vertellen als u denkt dat u zwanger bent.

Vrouwen moeten voorkomen dat ze zwanger worden en anticonceptie gebruiken terwijl ze dit middel krijgen en ook gedurende de acht maanden na stopzetting van de behandeling met dit middel. Mannen moeten anticonceptie gebruiken terwijl ze dit middel krijgen, en ook gedurende de zes maanden na stopzetting van de behandeling met dit middel, zodat hun partner niet zwanger

wordt.

Aangezien doxorubicinehydrochloride schadelijk kan zijn voor kinderen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding stopgezet worden vóór het begin van de behandeling met dit middel. Medische deskundigen bevelen aan dat met HIV geïnfekteerde vrouwen geen borstvoeding geven aan hun kinderen om overdracht van HIV te vermijden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet en gebruik geen werktuigen of machines als u zich vermoeid of slaperig voelt door de behandeling met dit middel.

ZOLSKETIL pegylated liposomal bevat sojaolie en natrium

ZOLSKETIL pegylated liposomal bevat sojaolie. Als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

ZOLSKETIL pegylated liposomal is een unieke formulering. Het mag niet onderling verwisseld worden met andere formuleringen van doxorubicinehydrochloride.

Hoeveel wordt er van dit middel toegediend?

Als u wordt behandeld voor borstkanker of ovariumkanker, zal dit middel worden toegediend in een dosis van 50 mg per vierkante meter van uw lichaamsoppervlakte (op basis van uw lengte en uw gewicht). De toediening wordt elke 4 weken herhaald, zolang de ziekte niet verergert en u in staat bent de behandeling te verdragen.

Als u wordt behandeld voor multipel myeloom, en al ten minste 1 eerdere behandeling heeft gekregen, zal dit middel worden toegediend in een dosis van 30 mg per vierkante meter van uw lichaamsoppervlakte (op basis van uw lengte en uw gewicht) als een 1 uur durend intraveneus infuus op dag 4 van de 3 weken durende behandeling met bortezomib onmiddellijk na het infuus met bortezomib. De dosis wordt herhaald zolang u voldoende respons vertoont en de behandeling verdraagt.

Als u wordt behandeld voor Kaposi-sarcoom, zal dit middel worden toegediend in een dosis van 20 mg per vierkante meter van uw lichaamsoppervlakte (op basis van uw lengte en uw gewicht). De toediening wordt herhaald elke 2 tot 3 weken gedurende een periode van 2 - 3 maanden, daarna zo vaak als het nodig is om de verbetering van uw toestand te handhaven.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit middel zal u door uw arts worden toegediend. Dit gebeurt in de vorm van een druppelinfusie in een ader. Afhankelijk van de dosis en de indicatie kan dit tussen 30 minuten en meer dan een uur (d.w.z. 90 minuten) in beslag nemen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Acute overdosering verergert de bijwerkingen zoals zweren in de mond en vermindert het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes in het bloed. De behandeling is toediening van antibiotica, transfusies van bloedplaatjes, het aanwenden van factoren die de productie van witte bloedcellen opwekken en de symptomatische behandeling van zweren in de mond.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Tijdens de infusie van dit middel kunnen de volgende reacties zich voordoen:

- ernstige allergische reactie die kan bestaan uit zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel; problemen met slikken of ademen; jeukende huiduitslag (netelroos)
- ontstoken en vernauwde luchtwegen in de longen, wat leidt tot hoesten, piepende ademhaling en kortademigheid (astma)
- overmatig blozen, zweten, rillingen of koorts
- pijn of ongemak op de borst
- rugpijn
- hoge of lage bloeddruk
- snelle hartslag
- stuipen (aanvallen)

Lekken van de injectievloeistof vanuit de aderen naar de weefsels onder de huid kan voorkomen. Als de infusie pijn doet of als u een stekend gevoel ervaart terwijl u een dosis van dit middel toegediend krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- u krijgt koorts, voelt zich moe of u heeft tekenen van blauwe plekken of bloeding (zeer vaak)
- roodheid, zwelling, schilfering of gevoeligheid, vooral op de handen of de voeten ('hand- en voetsyndroom'). Deze bijwerkingen werden zeer vaak waargenomen en zijn soms ernstig. In ernstige gevallen kunnen deze bijwerkingen bepaalde dagelijkse activiteiten beïnvloeden en kan het 4 weken of langer duren voordat ze volledig verdwenen zijn. Uw arts kan het nodig vinden de volgende behandeling uit te stellen en/of de dosis te verlagen (zie hieronder 'Strategieën voor het voorkómen en de behandeling van een hand- en voetsyndroom')
- zweren in de mond, ernstige diarree of overgeven of misselijkheid (zeer vaak)
- infecties (vaak), waaronder longinfecties (pneumonie) of infecties die uw gezichtsvermogen kunnen aantasten
- kortademigheid (vaak)
- ernstige maagpijn (vaak)
- ernstige zwakte (vaak)
- ernstige allergische reactie die kan bestaan uit zwellingen van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel; problemen met slikken of ademen; jeukende huiduitslag (netelroos) (soms)
- hartstilstand (het hart stopt met kloppen); hartfalen, waarbij het hart niet genoeg bloed pompt naar de rest van het lichaam, waardoor u kortademig wordt en wat kan leiden tot opgezette benen (soms)
- bloedstolsel dat naar de longen gaat, pijn op de borst veroorzaakt en u kortademig maakt (soms)
- zwelling, warmte of gevoeligheid in de zachte weefsels van uw been, soms met pijn die toeneemt wanneer u staat of loopt (zelden)
- ernstige of levensbedreigende huiduitslag met blaren en schilferende huid, in het bijzonder rond de mond, de neus, de ogen en de geslachtsdelen (Stevens-Johnson-syndroom) of over het grootste deel van het lichaam (toxische epidermale necrolyse) (zelden)

Andere bijwerkingen

Tussen de infusies kan het volgende optreden:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een vermindering van het aantal witte bloedcellen, wat de kans op infecties kan verhogen. In zeldzame gevallen kan een laag aantal witte bloedcellen leiden tot ernstige infectie. Bloedarmoede (vermindering van het aantal rode bloedcellen) kan vermoeidheid veroorzaken en een lager aantal bloedplaatjes kan het risico op bloedingen verhogen. Vanwege de mogelijke veranderingen in de bloedcellen zal uw bloed regelmatig moeten worden

- onderzocht
- verlies van de eetlust
- verstopping
- huiduitslag, waaronder roodheid van de huid, allergische huiduitslag, rode of verheven huiduitslag
- haarverlies
- pijn, waaronder in de spieren en de borstspier, gewrichtspijn, pijn in de arm of het been
- zich zeer moe voelen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infecties, waaronder ernstige infectie in het hele lichaam (sepsis), longinfecties, infecties met het herpes-zostervirus (gordelroos), een infectie met een bepaalde bacterie (*Mycobacterium avium*-complex-infectie), urineweginfectie, schimmelinfecties (waaronder spruw en spruw in de mond), infectie van de haarwortels, geïnfecteerde of geïrriteerde keel, geïnfecteerde neus, bijholten of keel (verkoudheid)
- laag aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (neutrofielen), met koorts
- ernstig gewichtsverlies en spieraftak, onvoldoende water in het lichaam (dehydratie of uitdroging), te weinig kalium, natrium of calcium in het bloed
- verwardheid, angst, depressie, slaapproblemen
- zenuwbeschade die kan leiden tot tintelingen, gevoelloosheid, pijn en verlies van pijngevoel, zenuwpijn, ongewoon gevoel in de huid (zoals een tintelend of krioelend gevoel), verminderd gevoel of verminderde gevoeligheid, vooral in de huid
- smaakveranderingen, hoofdpijn, zich zeer slaperig voelen met weinig energie, zich duizelig voelen
- ontstoken ogen (conjunctivitis)
- snelle hartslag
- hoge of lage bloeddruk, overmatig blozen
- kortademigheid die kan voorkomen bij lichamelijke activiteit, neusbloedingen, hoesten
- ontstoken maagwand of slokdarm, zweren in de mond, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed, moeite met slikken, pijn in de mond, droge mond
- huidproblemen, waaronder schilferende of droge huid, roodheid van de huid, blaren of zweren op de huid, jeuk, donkere huidvlekken
- overmatig zweten
- spierkrampen of spierpijn
- pijn, waaronder pijn in de spieren, botten of rug
- pijn bij het plassen
- allergische reactie op de infusie van het geneesmiddel, griepachtige ziekte, rillingen, ontstoken slijmvliezen van de holtes en doorgangen in het lichaam zoals de neus, mond of luchtpijp, zich zwak voelen, zich algemeen niet lekker voelen, zwelling door vochtophoping in het lichaam, dikke handen, enkels of voeten
- gewichtsverlies

Wanneer dit middel alleen wordt gebruikt, is het minder waarschijnlijk dat sommige bijwerkingen voorkomen, en sommige zijn helemaal niet voorgekomen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- infecties met het herpes simplexvirus (koortsblaasjes of genitale herpes), schimmelinfectie
- laag aantal van alle soorten bloedcellen, verhoogd aantal 'bloedplaatjes' (cellen die het bloed helpen stollen)
- allergische reactie
- veel kalium in het bloed, weinig magnesium in het bloed
- zenuwbeschade die meer dan één gedeelte van het lichaam treft
- stuipen (aanvallen), flauwvallen
- onaangenaam of pijnlijk gevoel, vooral bij het aanraken, zich slaperig voelen
- wazig zien, waterige ogen
- snelle of onregelmatige hartslag (hartkloppingen), hartspierziekte, hartschade
- weefselschade (necrose) waar de injectie gegeven is, ontstoken aders die zwelling en pijn

- veroorzaken, zich duizelig voelen bij het rechtop gaan zitten of opstaan
- ongemak op de borst
- winderigheid, ontstoken tandvlees (gingivitis)
- huidproblemen of huiduitslag, waaronder schilferende huid, allergische huiduitslag, zweren of bulten op de huid, verkleuring van de huid, verandering van de natuurlijke kleur (pigment) van de huid, kleine rode of paarse vlekjes veroorzaakt door bloeding onder de huid, nagelproblemen, acne
- spierzwakte
- borstpijn
- irritatie of pijn waar de injectie is gegeven
- opgezet gezicht, hoge lichaamstemperatuur
- verschijnselen (zoals ontsteking, roodheid of pijn) die terugkomen in een deel van het lichaam dat eerder bestraald is of eerder beschadigd was door injectie met chemotherapie in een ader

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- infectie die optreedt bij mensen met een zwak immuunsysteem
- laag aantal bloedcellen die in het beenmerg worden aangemaakt
- ontstoken netvlies, dat veranderingen in het gezichtsvermogen of blindheid veroorzaakt
- abnormaal hartritme, abnormale hartactiviteit op een ecg (elektrocardiogram) dat gepaard kan gaan met een trage hartslag, probleem met het hart dat de hartslag en het hartritme beïnvloedt, blauwe kleur van de huid en de slijmvliezen die wordt veroorzaakt door weinig zuurstof in het bloed
- verwijde bloedvaten
- beklemmend gevoel in de keel
- pijnlijke en opgezette tong, zweren op de lippen
- huiduitslag met blaren die met vocht gevuld zijn
- vaginale infectie, roodheid van de balzak (scrotum)
- problemen met de slijmvliezen van de holtes en doorgangen in het lichaam, zoals de neus, mond of luchtpijp
- abnormale resultaten bij bloedonderzoek om de werking van de lever te controleren, verhoogd 'creatininegehalte' in het bloed

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- kanker van het bloed die zich snel ontwikkelt en de bloedcellen aantast (acute myeloïde leukemie), beenmergziekte die de bloedcellen aantast (myelodysplastisch syndroom), kanker van de mond of de lippen
- hoesten en kortademigheid, mogelijk gepaard gaand met koorts, die niet worden veroorzaakt door lichamelijke activiteit (interstitiële longziekte)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en de doos.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voordat het product gebruikt wordt onder verantwoordelijkheid van de gebruiker; dit zou niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C moeten zijn. Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten vernietigd worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het duidelijk neerslag vertoont of welke andere deeltjes dan ook.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is doxorubicinehydrochloride. Eén ml ZOLSKETIL pegylated liposomal bevat 2 mg doxorubicinehydrochloride in een gepegyleerde liposomale formulering.
- De andere stoffen in dit middel zijn gehydrogeneerd sojafosfatidylcholine, N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol-2000)-1,2-distearoyl- sn-glycero-3-fosfoethanolamine, natriumzout (MPEG 2000-DSPE), cholesterol, ammoniumsulfaat, histidine, sucrose, water voor injecties, geconcentreerd zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH). Zie rubriek 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: injectieflacons die 10 ml (20 mg) of 25 ml (50 mg) leveren.

Hoe ziet ZOLSKETIL pegylated liposomal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een doorzichtige en rode dispersie in een injectieflacon van helder glas. ZOLSKETIL pegylated liposomal is verkrijgbaar in een verpakking met één of tien glazen injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (zie rubriek 3):

Er moet voorzichtig worden omgesprongen met ZOLSKETIL pegylated liposomal-oplossing. Het gebruik van handschoenen is noodzakelijk. Als ZOLSKETIL pegylated liposomal in contact komt met de huid of de slijmvliezen, moet onmiddellijk en grondig met zeep en water worden gewassen. ZOLSKETIL pegylated liposomal moet behandeld en vernietigd worden op dezelfde manier als andere kankerbestrijdende middelen.

Bepaal de dosis ZOLSKETIL pegylated liposomal die moet worden toegediend (gebaseerd op de aanbevolen dosering en de lichaamsoppervlakte van de patiënt). Zuig de juiste hoeveelheid ZOLSKETIL pegylated liposomal op in een steriele spuit. Er moet absoluut strikt op toegezien worden dat aseptisch gewerkt wordt want ZOLSKETIL pegylated liposomal bevat geen conserveermiddel of bacteriostatisch middel. De geschikte dosis ZOLSKETIL pegylated liposomal moet vóór toediening verdund worden in een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie. Voor doses < 90 mg moet ZOLSKETIL pegylated liposomal in 250 ml verdund worden, voor doses ≥ 90 mg wordt ZOLSKETIL pegylated liposomal verdund in 500 ml.

Om het risico op infusiereacties te minimaliseren, moet de initiële dosis toegediend worden met een snelheid van niet meer dan 1 mg/minuut. Als er geen infusiereacties optreden, mogen de volgende infusies van ZOLSKETIL pegylated liposomal over een periode van 60 minuten worden toegediend.

Tijdens klinische onderzoeken naar borstkanker werd bij patiënten die een infusiereactie ondervonden toegestaan de toediening van intraveneuze infusie als volgt aan te passen: 5% van de totale dosis werd langzaam toegediend per infusie gedurende de eerste 15 minuten. Indien geen reactie optrad, werd de infusiesnelheid verdubbeld gedurende de volgende 15 minuten. Indien het product goed werd verdragen, werd de volledige dosis toegediend gedurende het volgende uur. De totale infusieduur bedroeg 90 minuten.

Als de patiënt vroegtijdige symptomen of tekens van een infusiereactie vertoont, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden, moet een passende premedicatie worden toegediend (antihistaminicum en/of kortwerkend corticosteroïd) en moet met een lagere snelheid herbegonnen worden.

Het gebruik van een ander verdunningsmiddel dan glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor infusie of de aanwezigheid van eventuele bacteriostatische middelen zoals benzylalcohol kunnen tot gevolg hebben dat ZOLSKETIL pegylated liposomal neerslaat.

Het wordt aanbevolen de ZOLSKETIL pegylated liposomal-infuuslijn aan te sluiten via de zijklep van een intraveneus infuus van een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%). De infusie mag in een perifere vene worden toegediend. Niet gebruiken met in-line filters.