

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml ZOLSKETIL pegylated liposomal enthält 2 mg Doxorubicinhydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, eine liposomale Darreichungsform, enthält Doxorubicinhydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol (MPEG) gebunden ist. Durch den Prozess der Pegylierung werden die Liposomen vor der Erkennung durch das Monozyten-Makrophagen-System geschützt, was ihre Kreislaufzirkulation verlängert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Enthält vollhydriertes Phosphatidylcholin (aus Sojabohnen) – siehe Abschnitt 4.3.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

Durchscheinende rote Dispersion in einer Durchstechflasche aus klarem Glas. Bei Betrachtung unter geeigneten Sichtbedingungen sollte die Lösung praktisch partikelfrei sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZOLSKETIL pegylated liposomal wird angewendet

- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
- zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie.
- in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
- zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) mit niedrigem CD4-Werten (< 200 CD4-Lymphozyten/mm³) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall.

Die Anwendung von ZOLSKETIL pegylated liposomal kann entweder als primäre systemische Chemotherapie erfolgen oder als sekundäre Chemotherapie bei AIDS-KS-Patienten, bei denen die Krankheit fortschreitet oder eine vorherige, systemische Kombi-

nationstherapie mit mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe - ein Vinca-Alkaloid, Bleomycin und Standard-Doxorubicin (oder sonstige Anthrazykline) - nicht toleriert wurde.

ZOLSKETIL pegylated liposomal wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ZOLSKETIL pegylated liposomal sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten, auf die Anwendung von Zytotoxika spezialisierten Onkologen angewendet werden.

ZOLSKETIL pegylated liposomal zeigt eigene, besondere pharmakokinetische Eigenschaften und darf deshalb nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicinhydrochlorid ausgetauscht werden.

Dosierung

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom

ZOLSKETIL pegylated liposomal wird in einer Dosis von 50 mg/m² einmal alle 4 Wochen intravenös verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert.

Multipl. Myelom

ZOLSKETIL pegylated liposomal wird in einer Dosis von 30 mg/m² an Tag 4 des dreiwöchigen Bortezomib-Behandlungsschemas als einstündige Infusion unmittelbar nach der Bortezomib-Infusion appliziert. Das Bortezomib-Behandlungsschema besteht aus der Gabe von 1,3 mg/m² alle drei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11. Die Dosis sollte beibehalten werden, solange die Patienten zufriedenstellend ansprechen und die Behandlung vertragen. Die für Tag 4 vorgesehene Anwendung beider Arzneimittel kann je nach medizinischer Notwendigkeit um bis zu 48 Stunden hinausgeschoben werden. Zwischen den Anwendungen von Bortezomib sollten mindestens 72 Stunden liegen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

ZOLSKETIL pegylated liposomal wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 20 mg/m² Doxorubicinhydrochlorid alle zwei bis drei Wochen verabreicht. Kürzere Intervalle als 10 Tage sind zu vermeiden, da eine Akkumulation des Arzneimittels und eine erhöhte Toxizität nicht ausgeschlossen werden können. Um einen therapeutischen Erfolg zu erreichen, wird eine Behandlung über zwei bis drei Monate empfohlen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie es zur Aufrechterhaltung des therapeutischen Erfolges erforderlich ist.

Für alle Patienten

Treten bei dem Patienten frühe Symptome oder Anzeichen an Reaktionen auf die Infusion auf (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8), so ist die Infusion sofort abzubrechen, entsprechende Prämedikationen zu verabreichen (Antihistaminika und/oder kurzwirksame Corticosteroide) und mit einer verlangsamten Rate fortzufahren.

Richtlinien für die Dosismodifikation von ZOLSKETIL pegylated liposomal

Um Nebenwirkungen wie palmarplantare Erythrodyasästhesie (PPE), Stomatitis oder hämatologische Toxizität zu kontrollieren, kann die Dosis reduziert oder verzögert werden. Richtlinien zur Dosismodifikation von ZOLSKETIL pegylated liposomal als Folge dieser Nebenwirkungen sind in der Tabelle unten aufgeführt. Der Toxizitätsgrad in diesen Tabellen basiert auf den allgemeinen Toxizitätskriterien des National Cancer Institute (NCI-CTC).

Die Tabellen für PPE (Tabelle 1) und Stomatitis (Tabelle 2) enthalten die Anleitung, die zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung des Mammakarzinoms oder des Ovarialkarzinoms verwendet wurde (Modifikation des empfohlenen 4wöchigen Behandlungszyklus): Treten diese Toxizitäten bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom auf, so kann der empfohlene 2- bis 3wöchige Behandlungszyklus entsprechend modifiziert werden.

Die Tabelle zur hämatologischen Toxizität (Tabelle 3) zeigt die Anleitung, die nur zur Dosismodifikation in klinischen Studien zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom verwendet wurde. Die Dosismodifikation bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom wird im Anschluss an Tabelle 4 beschrieben (siehe Seite 3).

Siehe Tabellen 1 bis 3 auf der folgenden Seite.

Für mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin in Kombination mit Bortezomib behandelte Patienten mit multiplem Myelom, bei welchen eine PPE oder Stomatitis auftritt, sollte die Dosierung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin wie in den Tabellen 1 bzw. 2 beschrieben modifiziert werden. Tabelle 4 zeigt das für andere Dosismodifikationen in der klinischen Studie befolgte Schema bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mit der Kombinationstherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Bortezomib behandelt wurden. Für genauere Informationen bezüglich Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib ist die Fachinformation von Bortezomib zu beachten.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3.

Tabelle 1: Palmar-plantare Erythrodyssästhesie

Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche nach vorhergehender Dosis von pegyliertem liposomalem Doxorubicin		
	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Grad 1 (leichtes Erythem, Schwellung oder Hautschuppung, die tägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigen)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Hauttoxizität aufgetreten, in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 2 (Erythem, Hautschuppung oder Schwellung, die normale körperliche Aktivitäten beeinträchtigen, jedoch nicht ausschließen; kleine Blasen oder Ulzerationen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren
Grad 3 (Blasenbildung, Ulzeration oder Schwellung, die Gehen oder normale tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; Tragen von normaler Kleidung ist nicht möglich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (diffuse oder lokale Prozesse, die zu infektiösen Komplikationen, bettlägerigem Zustand oder Hospitalisierung führen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

Tabelle 2: Stomatitis

Toxizitätsgrad nach gegenwärtiger Einschätzung	Woche nach vorhergehender Dosis von pegyliertem liposomalem Doxorubicin		
	Woche 4	Woche 5	Woche 6
Grad 1 (schmerzloses Geschwür, Erythem oder leichtes Wundsein)	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Unveränderte Dosis, außer bei dem Patienten ist eine vorherige Grad 3 oder 4 Stomatitis aufgetreten; in diesem Fall ist eine weitere Woche zu warten	Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 2 (schmerzhafes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann essen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Dosis um 25% reduzieren; zu 4wöchigem Intervall zurückkehren oder Therapieabbruch gemäß ärztlichem Rat
Grad 3 (schmerzhafes Erythem, Ödem oder Geschwüre; kann nicht essen)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch
Grad 4 (parenterale oder enterale Unterstützung erforderlich)	Eine zusätzliche Woche abwarten	Eine zusätzliche Woche abwarten	Therapieabbruch

Tabelle 3: Hämatologische Toxizität (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten) –Kontrolle von Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom

GRAD	NEUTROPHILE	THROMBOZYTEN	MODIFIKATION
Grad 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Behandlung ohne Dosisreduktion wieder aufnehmen.
Grad 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000 ; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000 ; Wiederaufnahme ohne Dosisreduktion.
Grad 4	< 500	< 25.000	Warten, bis die Neutrophilenzahl ≥ 1.500 und die Thrombozytenzahl ≥ 75.000 ; Dosis um 25% reduzieren oder mit voller Dosis mit Wachstumsfaktor-Unterstützung fortfahren.

Tabelle 4: Dosisanpassung für die Kombinationsbehandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Bortezomib – Patienten mit multiplem Myelom

Zustand des Patienten	pegyliertes liposomales Doxorubicin	Bortezomib
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ und Neutrophilenzahl $< 1.000/\text{mm}^3$	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden, bei Auftreten dieser Werte vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der nächsten Dosis um 25%.	Reduktion der nächsten Dosis um 25%.
An einem beliebigen Tag der Anwendung nach Tag 1 jedes Zyklus: Thrombozytenzahl $< 25.000/\text{mm}^3$ Hämoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$	Im aktuellen Zyklus nicht anwenden, bei Auftreten vor Tag 4; bei Auftreten nach Tag 4 Reduktion der Dosis um 25% in den folgenden Zyklen, falls Bortezomib wegen hämatologischer Toxizität reduziert wird.*	Nicht anwenden; falls 2 oder mehr Dosen in einem Zyklus nicht gegeben werden, Reduktion der Dosis um 25% in den folgenden Zyklen.
Nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4, die mit dem Arzneimittel in Verbindung steht	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25% für alle nachfolgenden Anwendungen.	Nicht anwenden vor Rückgang auf Grad < 2 und anschließend Reduktion der Dosis um 25% für alle nachfolgenden Anwendungen.
Neuropathische Schmerzen oder periphere Neuropathie	Keine Dosismodifikation.	Siehe Fachinformation für Bortezomib.

* Für genauere Informationen zur Dosierung und Dosismodifikation von Bortezomib siehe auch Fachinformation von Bortezomib

Bei mit ZOLSKETIL pegylated liposomal behandelten AIDS-KS-Patienten kann hämatologische Toxizität eine Dosisreduzierung, eine Unterbrechung oder einen Aufschub der Therapie erforderlich machen. Die Therapie mit ZOLSKETIL pegylated liposomal ist bei Patienten, bei denen Neutrophilen-Werte von $< 1.000/\text{mm}^3$ und/oder Thrombozyten-Werte von $< 50.000/\text{mm}^3$ vorliegen, vorübergehend zu unterbrechen. G-CSF (oder GM-CSF) kann als Begleittherapie zur Unterstützung der Blutbildung verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Werte in nachfolgenden Zyklen $< 1.000/\text{mm}^3$ betragen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Daten von pegyliertem liposomalem Doxorubicin, die an einer kleinen Zahl von Patienten mit erhöhtem Gesamtbilirubin erhoben worden sind, unterscheiden sich nicht von den Werten bei Patienten mit normalen Gesamtbilirubinwerten. Jedoch sollte, bis weitere Erfahrungen vorliegen, die Dosis von pegyliertem liposomalem Doxorubicin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, basierend auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien zum Mammakarzinom und Ovarialkarzinom wie folgt reduziert werden: Zu Beginn der Therapie wird die erste Dosis um 25% reduziert, wenn der Bilirubinwert zwischen 1,2 und 3,0 mg/dl liegt. Ist der Bilirubinwert $> 3,0 \text{ mg/dl}$, wird die erste Dosis um 50% reduziert. Toleriert der Patient die erste Dosis ohne eine Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels oder der Leberenzyme, so kann die Dosis für den Zyklus 2 auf die nächste Dosisstufe erhöht werden, d.h. wurde die erste Dosis um 25% reduziert, Erhöhung auf die volle Dosis im Zyklus 2; wurde die erste Dosis um 50% reduziert, Erhöhung auf 75% der vollen Dosis im Zyklus 2. Die Dosis kann auf die volle Dosis in den nachfolgenden Zyklen erhöht werden, sofern dies toleriert wird. Pegyliertes liposomales Doxorubicin kann bei Patienten mit Lebermetastasen mit gleichzeitiger Erhöhung von Bilirubin und der Leberenzyme bis zum 4fachen des oberen Grenzwertes der Normwerte ange-

wendet werden. Die Leberfunktion ist vor der Verabreichung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin mit üblichen klinischen Labortests, wie z.B. Bestimmung der ALT/AST (GPT/GOT), alkalischen Phosphatase und Bilirubin, zu ermitteln.

Nierenfunktionsstörungen

Da Doxorubicin in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden wird, sollte keine Dosierungsanpassung erforderlich sein. Populationspharmakokinetische Daten (bei denen die Kreatininclearance im Bereich von 30 – 156 ml/min lag) zeigen, dass die Clearance von Doxorubicin nicht durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten an Patienten mit einer Kreatininclearance von kleiner als 30 ml/min vor.

AIDS-assoziierte KS-Patienten mit Splenektomie

Da keine Erfahrungen mit ZOLSKETIL pegylated liposomal bei Patienten, die eine Splenektomie hatten, vorliegen, wird eine Behandlung mit ZOLSKETIL pegylated liposomal nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Eine Behandlung mit ZOLSKETIL pegylated liposomal wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Eine Bevölkerungsanalyse zeigt, dass ein Alter außerhalb der getesteten Grenzen (21 – 75 Jahre) die Pharmakokinetik von Doxorubicin nicht signifikant verändert.

Art der Anwendung

ZOLSKETIL pegylated liposomal wird als intravenöse Infusion angewendet. Für weitere Hinweise zur Zubereitung und besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung (siehe Abschnitt 6.6).

Pegyliertes liposomales Doxorubicin darf niemals als Bolusinjektion oder als unverdünnte Lösung verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Infusionsleitung von pegyliertem liposo-

malem Doxorubicin über einen Seitenanschluss an eine intravenöse Infusionsleitung mit 50 mg/ml-Glucoselösung (5%) anzuschließen, um eine weitere Verdünnung zu erzielen und um das Risiko einer Thrombose und einer Extravasation auf ein Mindestmaß herabzusetzen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine In-line-Sterilfilter verwenden. Pegyliertes liposomales Doxorubicin darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für Dosen $< 90 \text{ mg}$: Pegyliertes liposomales Doxorubicin in 250 ml 50 mg/ml-Glucoselösung (5%) zur Infusion verdünnen.

Für Dosen $\geq 90 \text{ mg}$: Pegyliertes liposomales Doxorubicin in 500 ml 50 mg/ml-Glucoselösung (5%) zur Infusion verdünnen.

Mammakarzinom/Ovarialkarzinom/ Multiples Myelom

Um das Risiko für Infusionsreaktionen zu minimieren, wird die Initialdosis mit einer Rate, die nicht größer ist als 1 mg/Minute, verabreicht. Tritt keine Infusionsreaktion auf, so können nachfolgende Infusionen von pegyliertem liposomalem Doxorubicin in einem Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden.

Bei Patienten, die eine Infusionsreaktion zeigen, ist die Gabe der Infusion wie folgt zu modifizieren:

Innerhalb der ersten 15 Minuten sind langsam 5% der Gesamtdosis zu infundieren. Tritt keine Infusionsreaktion auf, kann die Infusionsrate für die folgenden 15 Minuten verdoppelt werden. Tritt erneut keine Reaktion auf, kann die Infusion innerhalb der nächsten Stunde beendet werden, so dass die Gesamt-Infusionszeit 90 Minuten beträgt.

AIDS-assoziiertes KS

Die Dosis von pegyliertem liposomalem Doxorubicin wird mit 250 ml 50 mg/ml-Glucose-Infusionslösung (5%) verdünnt und intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss oder Soja, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin darf nicht bei AIDS-KS-Patienten angewendet werden, die erfolgreich mit lokaler Therapie oder systemischer α -Interferon-Therapie behandelt werden können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Unterschiede im pharmakokinetischen Profil und in den Dosierungsschemata soll pegyliertes liposomales Doxorubicin nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicinhydrochlorid ausgetauscht werden.

Kardiale Toxizität

Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin verabreicht bekommen, häufig routinemäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Transitorische EKG-Veränderungen, wie beispielsweise Abflachung der T-Kurve, S-T-Segment-Depression und benigne Arrhythmien sollten nicht zwingend Anlass zur Unterbrechung einer Therapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin sein. Eine Reduktion des QRS-Komplexes wird jedoch als Anzeichen einer Kardiotoxizität gewertet. Wenn diese Veränderung auftritt, muss die Durchführung des aussagekräftigsten Tests einer Anthrazyklin-induzierten Myokard-Schädigung, die Endomyokard-Biopsie, in Erwägung gezogen werden.

Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurfraction durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzbinnenraumszintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Therapiebeginn mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin zwingend vorgeschrieben, sobald ein Patient eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 450 mg/m² überschreitet.

Die oben genannten Tests und Methoden zur Kontrolle der Herzfunktion während einer Therapie mit einem Anthrazyklin sollten in der folgenden Reihenfolge angewendet werden: EKG-Kontrolle, Messung der linksventrikulären Auswurfraction, Endomyokard-Biopsie.

Falls ein Testergebnis eine - möglicherweise mit der Therapie von pegyliertem liposomalem Doxorubicin zusammenhängende - Herzschädigung anzeigt, muss der Nutzen einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig

gegen das Risiko einer Myokard-Schädigung abgewogen werden.

Patienten mit behandlungsbedürftigen kardiovaskulären Erkrankungen dürfen pegyliertes liposomales Doxorubicin nur erhalten, wenn der Nutzen für den Patienten gegenüber dem Risiko überwiegt.

Vorsicht ist bei Patienten mit Herzfunktionsstörungen geboten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhalten.

Bei Verdacht auf Kardiomyopathie, d.h., wenn die linksventrikuläre Auswurfraction relativ im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung abgefallen ist und/oder die linksventrikuläre Auswurfraction niedriger ist als ein prognostisch relevanter Wert (z.B. < 45%), sollte eine Endomyokard-Biopsie erwogen und der Vorteil einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig mit dem Risiko der Entwicklung einer irreversiblen Herzschädigung abgewogen werden.

Eine Herzinsuffizienz aufgrund einer Kardiomyopathie kann plötzlich, ohne vorherige EKG-Veränderungen, und auch einige Wochen nach Abschluss der Therapie auftreten.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Anthrazykline erhalten haben. Bei der Ermittlung der Gesamtdosis von Doxorubicinhydrochlorid muss auch jegliche frühere (oder begleitende) Therapie mit kardiotoxischen Verbindungen, wie z.B. anderen Anthrazyklinen/Anthrachinonen oder 5-Fluorouracil in Betracht gezogen werden. Eine kardiale Toxizität kann auch bei kumulativen Anthrazyklin-Dosen unter 450 mg/m² bei Patienten mit früherer mediastinaler Bestrahlung oder bei Patienten mit gleichzeitiger Cyclophosphamid-Therapie auftreten.

Das kardiale Verträglichkeitsprofil für das sowohl beim Mammakarzinom als auch beim Ovarialkarzinom empfohlene Dosierungsschema (50 mg/m²) ähnelt dem Profil bei 20 mg/m² bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (siehe Abschnitt 4.8).

Myelosuppression

Bei vielen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelten Patienten besteht bereits eine Myelosuppression aufgrund ihrer HIV-Krankheit, umfangreicher Begleitmedikation, früherer Medikation oder aufgrund von Tumoren, die das Knochenmark betreffen. In der Pivotal-Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Dosen von 50 mg/m² erhielten, war die Myelosuppression im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt, reversibel und war nicht mit Episoden an neutropenischen Infektionen oder Sepsis assoziiert. Darüber hinaus war die Häufigkeit einer therapieinduzierten Sepsis, in einer kontrollierten, klinischen Studie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin vs. Topotecan, bei den mit Doxorubicin behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom wesentlich geringer, als bei der mit To-

potecan behandelten Gruppe. Eine ähnlich niedrige Häufigkeit an Myelosuppression wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom beobachtet, die pegyliertes liposomales Doxorubicin in einer klinischen Studie zur First-line-Therapie erhielten. Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom scheint Myelosuppression bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom die dosislimitierende Nebenwirkung zu sein (siehe Abschnitt 4.8). Aufgrund der Möglichkeit einer Knochenmarksuppression muss eine periodische Überwachung des Blutbildes während der Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin durchgeführt werden. Diese sollte jedoch mindestens vor jeder Dosisverabreichung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin durchgeführt werden.

Eine anhaltende schwere Myelosuppression kann zu einer Superinfektion oder Hämorrhagie führen.

In kontrollierten, klinischen Studien bei Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, in denen gegen ein Behandlungsschema mit Bleomycin/Vincristin verglichen wurde, traten unter Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin opportunistische Infektionen häufiger auf. Patienten und Ärzte müssen von dieser höheren Inzidenz wissen und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen.

Sekundäre hämatologische Malignome

Wie bei anderen DNS-schädigenden, antineoplastischen Substanzen auch, wurde nach Erhalt einer Kombinationstherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin, über das Auftreten einer sekundären, akuten myeloischen Leukämie und Myelodysplasien bei Patienten berichtet. Daher sollte jeder Patient, der mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt wird, unter hämatologischer Aufsicht stehen.

Sekundäre orale Neoplasien

Bei Patienten mit einer Langzeit-Exposition von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (länger als ein Jahr) oder die eine Gesamtdosis pegyliertes liposomales Doxorubicin von mehr als 720 mg/m² erhielten, wurden sehr seltene Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom berichtet. Fälle von sekundärem Mundhöhlenkarzinom wurden sowohl während der Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin als auch bis zu 6 Jahre nach Erhalt der letzten Dosis diagnostiziert. Patienten müssen in regelmäßigen Intervallen auf orale Ulzerationen oder andere orale Beschwerden, die auf ein sekundäres Mundhöhlenkarzinom hinweisen könnten, untersucht werden.

Mit der Infusion einhergehende Reaktionen

Schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche, mit der Infusion einhergehende Reaktionen können innerhalb einiger Minuten nach Beginn der Infusion von pegyliertem liposomalem Doxorubicin auftreten. Diese

sind charakterisiert durch allergieartige oder anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Symptomen wie Asthma, Hautrötung, urtikariaartiger Hautausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Pruritus, Schwitzen, Kurzatmigkeit, Gesichtssödeme, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Engegefühl im Brustkorb oder im Hals und/oder Hypotonie. Sehr selten wurden auch Krampfanfälle in Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion behebt meist ohne eine zusätzliche Therapie diese Symptome. Jedoch sollten zur Behandlung dieser Symptome Arzneimittel (wie Antihistamine, Corticosteroide, Adrenalin und Antikonvulsiva) sowie eine Notfallausrüstung für einen sofortigen Gebrauch zur Verfügung stehen. Nachdem alle Symptome behoben sind, kann bei den meisten Patienten die Behandlung ohne ein erneutes Wiederauftreten fortgesetzt werden. Mit der Infusion einhergehende Reaktionen treten nach dem ersten Behandlungszyklus selten wieder auf. Um das Risiko für mit der Infusion einhergehende Reaktionen zu minimieren, sollte die Anfangsdosis mit einer Rate verabreicht werden, die nicht höher als 1 mg/Minute ist (siehe Abschnitt 4.2).

Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PPE)

Die PPE ist durch schmerzhafte, gerötete makuläre Hauteruptionen charakterisiert. Wird bei Patienten diese Nebenwirkung beobachtet, tritt sie in der Regel nach zwei oder drei Behandlungszyklen auf. Eine Besserung erfolgt in der Regel innerhalb von 1-2 Wochen; in einigen Fällen kann es bis zu 4 Wochen oder länger bis zur völligen Rückbildung dauern. Pyridoxin in einer Dosis von 50-150 mg pro Tag und Corticosteroide wurden zur Prophylaxe und Behandlung der PPE eingesetzt, jedoch wurden diese Therapien nicht in Phase-III-Studien evaluiert. Andere Möglichkeiten, eine PPE zu verhindern und zu behandeln, umfassen das Kühlhalten von Händen und Füßen durch Eintauchen in kaltes Wasser (Duschen, Bäder oder Schwimmen), die Vermeidung von intensiver Hitze und heißem Wasser und das Unbedeckthalten von Händen und Füßen (keine Socken, Handschuhe oder enganliegende Schuhe). Die PPE scheint primär vom Dosierungsschema abzuhängen und kann durch die Verlängerung des Dosierungsintervalls um 1-2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) vermindert werden. Jedoch kann die Hautreaktion für einige Patienten schwer und schwächend sein und zu einem Abbruch der Behandlung führen (siehe Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, gab es Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD), die akut beginnen kann, einige davon mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei Patienten eine Verschlechterung von

Atemwegssymptomen wie Dyspnoe, trockener Husten und Fieber auftritt, sollte die Behandlung mit ZOLSKETIL pegylated liposomal unterbrochen und der Patient umgehend untersucht werden. Wenn eine ILD bestätigt wird, sollte ZOLSKETIL pegylated liposomal abgesetzt und der Patient angemessen behandelt werden.

Extravasation

Obwohl über eine lokale Nekrose nach einer Extravasation nur sehr selten berichtet wurde, wird pegyliertes liposomales Doxorubicin als reizend eingestuft. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von Doxorubicinhydrochlorid als Liposomen-Formulierung das Potenzial einer Extravasationsschädigung verringert. Bei jeglichen Anzeichen oder Symptomen einer Extravasation (z. B. Brennen, Erythem) muss die Infusion sofort abgebrochen werden und über eine andere Vene erneut begonnen werden. Die lokale Therapie der Extravasationsstelle mit Eis über einen Zeitraum von ungefähr 30 Minuten kann nützlich sein, um die lokale Reaktion zu lindern. Pegyliertes liposomales Doxorubicin darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Diabetiker

Pegyliertes liposomales Doxorubicin enthält Saccharose und wird mit 50 mg/ml-Glucose-Infusionslösung (5%) verabreicht.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Für häufige Nebenwirkungen, die eine Modifikation der Dosis oder Unterbrechung der Behandlung notwendig machen siehe Abschnitt 4.8.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin durchgeführt, obwohl Phase-II-Kombinationsstudien mit konventionellen, chemotherapeutischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit gynäkologischen, bösartigen Erkrankungen durchgeführt wurden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie mit Standard-Doxorubicinhydrochlorid Wechselwirkungen zeigen, ist Vorsicht geboten. Pegyliertes liposomales Doxorubicin kann unter Umständen, wie andere Doxorubicinhydrochlorid-Präparate, die Toxizität anderer zytostatischer Therapien vergrößern. Während klinischer Studien an Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Mamma- und Ovarialkarzinom), die begleitend Cyclophosphamid oder Taxane erhalten haben, wurden keine zusätzlichen Toxizitäten beobachtet. Bei Patienten mit AIDS wurde über Verschlimmerung der Cyclophospha-

mid-induzierten hämorrhagischen Zystitis und Verstärkung der Hepatotoxizität von 6-Mercaptopurin bei Standard-Doxorubicinhydrochlorid berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Zytostatika, insbesondere bei myelotoxischen Substanzen, ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potentials von Doxorubicin-Hydrochlorid (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und für 8 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen. Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und keine Kinder zu zeugen.

Schwangerschaft

Von Doxorubicinhydrochlorid wird angenommen, dass es, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, schwere konnatale Defekte verursachen kann. Daher darf pegyliertes liposomales Doxorubicin nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob pegyliertes liposomales Doxorubicin in die Muttermilch übergeht. Mütter müssen vor Beginn der Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin das Stillen einstellen, da viele Arzneimittel, einschließlich Anthrazykline, in die Muttermilch übergehen und auf Grund des Potentials schwerwiegender Nebenwirkungen für gestillte Kinder. Gesundheitsexperten empfehlen HIV-infizierten Frauen, ihre Säuglinge auf keinen Fall zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden.

Fertilität

Der Einfluss von Doxorubicinhydrochlorid auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pegyliertes liposomales Doxorubicin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde in bisherigen klinischen Studien selten (< 5%) Schwindelgefühl und Schläfrigkeit im Zusammenhang mit der Verabreichung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin beobachtet. Patienten, die an diesen Nebenwirkungen leiden, dürfen nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20%) waren Neutropenie, Übelkeit, Leukopenie, Anämie und Müdigkeit.

Schwere Nebenwirkungen (Nebenwirkungen von Grad 3/4, die bei ≥ 2% der Patienten auftraten) waren Neutropenie, PPE, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Stomatitis, Müdigkeit, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Pyrexie, Dyspnoe und Pneumonie. Weniger häufig berichtete schwere Nebenwirkungen umfassten *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, Abdominalschmerzen, Infektionen

durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis, Asthenie, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Venenthrombosen, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die unter 4.231 Patienten aufgetreten sind, die mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin gegen Brustkrebs, Ovarialkarzinom, multiples Myelom und AIDS-KS

behandelt wurden. Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind ebenfalls aufgeführt und mit „b“ gekennzeichnet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelten Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeit – alle Grade	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
		Pneumonie
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie
		Infektion durch Zytomegalievirus einschließlich Zytomegalievirus-Chorioretinitis
		Komplexe Infektion durch <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Harnwegsinfektion
		Infektion
		Infektion der oberen Atemwege
	Orale Candidiasis	
	Follikulitis	
	Pharyngitis	
Gelegentlich	Herpes simplex	
	Pilzinfektion	
Selten	Opportunistischen Infektion (einschließlich <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	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Akute myeloische Leukämie ^b
		Myelodysplastisches Syndrom ^b
		Orale Neoplasien ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie
		Neutropenie
		Lymphopenie
		Anämie (einschließlich hypochrome Anämie)
	Häufig	Thrombozytopenie
		Febrile Neutropenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
	Selten	Thrombozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
		Anaphylaktische Reaktion
	Selten	Anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Kachexie
		Dehydrierung
		Hypokaliämie
		Hyponatriämie
	Gelegentlich	Hypokalzämie
		Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Hypomagnesiämie
		Verwirrtheit
		Angstgefühl
		Depression
		Schlaflosigkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit – alle Grade	Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie	
		Periphere sensorische Neuropathie	
		Neuralgie	
		Parästhesie	
		Hypoästhesie	
		Dysgeusie	
		Kopfschmerzen	
	Gelegentlich	Lethargie	
		Schwindel	
		Polyneuropathie	
Krampfanfälle			
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis	
		Verschwommenes Sehen	
	Gelegentlich	Tränensekretion verstärkt	
		Retinitis	
	Selten		
	Herzkrankungen ^a	Häufig	Tachykardie
			Palpitationen
		Gelegentlich	Herzstillstand
			Herzinsuffizienz
			Kongestive Herzinsuffizienz
Kardiomyopathie			
Kardiotoxizität			
Selten		Ventrikuläre Arrhythmien	
		Rechtsschenkelblock	
	Überleitungsstörungen		
	Atrioventrikulärer Block		
	Zyanose		
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie	
		Hypotonie	
		Hitzewallungen	
	Gelegentlich	Lungenembolie	
		Nekrose an der Infusionsstelle (einschl. Weichteilnekrose und Hautnekrose) necrosis)	
		Phlebitis	
		Orthostatische Hypotonie	
	Selten	Thrombophlebitis	
		Venenthrombosen	
		Vasodilatation	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe	
		Belastungsdyspnoe	
		Epistaxis	
		Husten	
	Gelegentlich	Asthma	
		Brustbeschwerden	
	Selten	Engegefühl im Hals	
	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Stomatitis
Übelkeit			
Erbrechen			
Diarrhö			
Obstipation			
Häufig		Gastritis	
		Aphtöse Stomatitis	
		Mundulzera	
		Dyspepsie	
		Dysphagie	
		Oesophagitis	
		Abdominalschmerzen	
		Obere Abdominalschmerzen	
		Orale Schmerzen	
		Mundtrockenheit	
Gelegentlich		Flatulenz	
		Gingivitis	
Selten		Glossitis	
		Lippenulzeration	

Systemorganklasse	Häufigkeit – alle Grade	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom ^a
		Hautausschlag (einschl. erythematöser, makulopapulöser und papulöser Hautausschlag)
		Alopezie
	Häufig	Exfoliation der Haut
		Blasen
		Hauttrockenheit
		Erythem
		Pruritus
		Hyperhidrosis
	Gelegentlich	Hyperpigmentierung der Haut
		Dermatitis
		Exfoliative Dermatitis
		Akne
Hautgeschwür		
Allergische Dermatitis		
Urtikaria		
Hautverfärbungen		
Petechien		
Pigmentstörung		
Selten	Störung des Nagels	
	Toxische epidermale Nekrolyse	
	Erythema multiforme	
	Bullöse Dermatitis	
Nicht bekannt	Lichenoide Keratose	
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom ^b	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr häufig	Skelett-/Muskelschmerzen (einschließlich Skelett-/Muskelschmerzen im Brustkorb, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten)
	Gelegentlich	Myalgie
		Arthralgie
Gelegentlich	Knochenschmerzen	
Gelegentlich	Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Brustschmerzen
	Selten	Vaginalinfektion
Selten		Skrotales Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
		Müdigkeit
	Häufig	Infusionsassoziierte Reaktionen
		Schmerzen
		Schmerzen im Brustkorb
		Grippeartige Erkrankung
		Schüttelfrost
		Schleimhautentzündung
		Asthenie
		Malaise
		Ödem
		Periphere Ödeme
	Gelegentlich	Extravasation an der Verabreichungsstelle
		Reaktion an der Injektionsstelle
		Gesichtsödem
Selten	Hyperthermie	
	Schleimhautreizung	
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsverlust
	Gelegentlich	Verminderte Auswurfraction
		Selten
Selten	Erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Radiation Recall-Phänomen ^a

^a Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

^b Nach der Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Palmar-plantare Erythrodyssäthese

Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung, die in klinischen Studien zum Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom berichtet wurde, war die palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPE). Die berichtete Gesamtinzidenz der PPE in den klinischen Ovarialkarzinom- und Brustkrebsstudien betrug 41,3% bzw. 51,1%. Die Ausprägung war meist mild, über schwere Fälle (Grad 3) wurde bei 16,3% bzw. 19,6% der Patientinnen berichtet. Die Inzidenz lebensbedrohlicher Ausprägungen (Grad 4) wurde mit < 1% berichtet. Gelegentlich führte die PPE zu einem dauerhaften Therapieabbruch (1,9% bzw. 10,8%). Eine PPE wurde bei 16% der Patienten mit multiplem Myelom beobachtet, die mit einer Kombinationstherapie von pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Bortezomib behandelt wurden. Eine PPE 3. Grades trat bei 5% der Patienten auf. Es wurde keine PPE 4. Grades beobachtet. In der AIDS-KS-Population waren Fälle von PPE signifikant geringer (1,3% alle Grade, 0,4% PPE vom Grad 3, keine PPE vom Grad 4). Siehe Abschnitt 4.4.

Opportunistische Infektionen

Nebenwirkungen, die die Atmungsorgane betreffen, traten in klinischen Studien mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin häufig auf und können mit opportunistischen Infektionen (OI) bei AIDS-Patienten in Verbindung stehen. Opportunistische Infektionen wurden bei KS-Patienten nach der Anwendung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin beobachtet und traten häufig bei Patienten mit HIV-induzierter Immunschwäche auf. Die am häufigsten in klinischen Studien beobachteten opportunistischen Infektionen waren Candidiasis, Infektionen durch Zytomegalievirus, Herpes simplex, *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie und Infektionen durch *Mycobacterium avium*.

Kardiale Toxizität

Ein häufigeres Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einer Doxorubicin-Therapie in einer kumulativen Lebenszeitdosis von > 450 mg/m² oder bei niedrigeren Dosen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren verbunden. Endomyokard-Biopsien zeigen bei neun von zehn AIDS-KS-Patienten, die kumulative Dosen von pegyliertem liposomalem Doxorubicin von mehr als 460 mg/m² erhalten, keine Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Die empfohlene Dosis von pegyliertem liposomalem Doxorubicin für AIDS-KS-Patienten beträgt 20 mg/m² alle zwei bis drei Wochen. Die kumulative Dosis, ab der die Kardiotoxizität für diese AIDS-KS-Patienten klinisch signifikant sein kann (> 400 mg/m²), würde erfordern, dass mehr als 20 Behandlungen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin über einen Zeitraum von 40 bis 60 Wochen vorgenommen werden müssten.

Darüber hinaus wurden an 8 Patientinnen mit soliden Tumoren Endomyokard-Biopsien durchgeführt, die kumulative Anthrazyklin-Dosen von 509 mg/m² bis 1.680 mg/m² erhalten hatten. Der Bereich des Billingham-Kardiotoxizitäts-Index betrug Grad 0-1,5. Diese Werte entsprechen keiner oder einer leichten Kardiotoxizität.

In der Pivotal-Phase-III-Studie im Vergleich mit Doxorubicin entsprachen 58/509 (11,4%) der randomisierten Patientinnen (10 wurden mit einer Dosis von 50 mg/m² alle 4 Wochen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt im Vergleich zu 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen bei einer Dosis von 60 mg/m² alle 3 Wochen) den durch das Protokoll definierten Kriterien bezüglich Kardiotoxizität während der Behandlung und/oder der Nachbeobachtungsphase. Die Kardiotoxizität war definiert zum einen als ein um 20 Punkte oder höherer Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten, sofern der verbleibende LVEF-Wert innerhalb der normalen Grenzen verblieb, zum anderen als ein um 10 Punkte oder höherer Abfall, sofern der LVEF-Wert anormale Werte annahm (weniger als die Untergrenze des Normalwertes). Keine der 10 mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelten Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, entwickelte Anzeichen und Symptome einer CHF. Im Gegensatz hierzu entwickelten 10 von 48 mit Doxorubicin behandelten Patientinnen, die Kardiotoxizität nach den LVEF-Kriterien zeigten, auch Anzeichen und Symptome einer CHF.

Bei Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich einer Untergruppe von Patientinnen mit Mamma- und Ovarialkarzinom, die mit einer Anthrazyklin-Dosis von 50 mg/m²/Zyklus mit kumulativen Lebenszeitdosen von bis zu 1.532 mg/m² behandelt wurden, war die Häufigkeit an klinisch signifikanter Herzfunktionsstörung gering. Von den 418 Patientinnen, die mit einer Dosis von pegyliertem liposomalem Doxorubicin von 50 mg/m²/Zyklus behandelt wurden und bei denen vor der Behandlung die Ausgangswerte der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und mindestens eine Follow-up-Messung durch MUGA-Scans durchgeführt wurde, hatten 88 Patienten kumulative Anthrazyklin-Dosen von > 400 mg/m², eine Gesamtdosis, die mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulärer Toxizität für konventionelle Doxorubicin-Zubereitungen verbunden ist. Nur 13 von diesen 88 Patienten (15%) hatten mindestens eine klinisch signifikante Änderung in ihrer LVEF, definiert als ein LVEF-Wert kleiner als 45% oder eine Abnahme von mindestens 20 Punkten vom Ausgangswert. Darüber hinaus brach nur 1 Patient (kumulative Anthrazyklin-Dosis von 944 mg/m²) die Studienbehandlung aufgrund von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz ab.

Radiation Recall-Phänomen

Gelegentlich traten Hautreaktionen, die durch vorhergehende Strahlentherapie bedingt waren, im Zusammenhang mit der Verabreichung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin wieder auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit Doxorubicinhydrochlorid verschlimmert die toxischen Wirkungen hinsichtlich Mukositis, Leukopenie und Thrombozytopenie. Die Behandlung einer akuten Überdosierung besteht darin, den hochgradig myelosupprimierten Patienten ins Krankenhaus einzuweisen, ihn mit Antibiotika, Thrombozyten- und Granulozyten-Transfusionen zu versorgen und die Mukositis symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatika (Anthracycline und verwandte Substanzen), ATC-Code: L01DB01.

Wirkmechanismus

Der wirksame Bestandteil ist Doxorubicinhydrochlorid, ein zytotoxisches Anthracyklin-Antibiotikum, das aus *Streptomyces peuceitius* var. *caesius* gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthracyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine randomisierte Phase-III-Studie von pegyliertem liposomalem Doxorubicin im Vergleich mit Doxorubicin an Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurde bei 509 Patientinnen durchgeführt. Das im Protokoll spezifizierte Studienziel, die Nicht-Unterlegenheit zwischen pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Doxorubicin zu zeigen, wurde erreicht.

Das relative Risiko (HR) für das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 1,00 (95%-Konfidenzintervall (CI) für HR=0,82-1,22). Das an prognostizierte Variablen angepasste relative Risiko der Behandlung für das progressionsfreie Überleben war identisch mit dem PFS für die ITT-Gruppe.

Die primäre Analyse der Kardiotoxizität zeigte, dass das Risiko einer kardialen Nebenwirkung in Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklindosis mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin signifikant niedriger war als mit Doxorubicin (HR=3,16, $p < 0,001$). Bei kumulativen Dosen über 450 mg/m² traten unter pegyliertem liposomalem Doxorubicin keine kardialen Ereignisse auf.

Eine Phase-III-Vergleichsstudie von pegyliertem liposomalem Doxorubicin gegen Topotecan bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom nach dem Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie wurde mit 474 Patientinnen durchgeführt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelten Patientinnen gegenüber den mit Topotecan behandelten Patientinnen, gekennzeichnet durch ein relatives Risiko (HR) von 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 56,3%, 34,7% und 20,2% für pegyliertes liposomales Doxorubicin verglichen mit 54,0%, 23,6% und 13,2% bei Topotecan.

In der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-sensitiven Erkrankung war der Unterschied größer: HR von 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 74,1%, 51,2% und 28,4% für pegyliertes liposomales Doxorubicin verglichen mit 66,2%, 31,0% und 17,5% bei Topotecan.

Die Behandlungsergebnisse waren ähnlich in der Untergruppe mit Patientinnen mit einer Platin-refraktären Erkrankung: HR von 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betrugen 41,5%, 21,1% und 13,8% für pegyliertes liposomales Doxorubicin verglichen mit 43,2%, 17,2% und 9,5% bei Topotecan.

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Parallelgruppen-Studie der Phase III mit 646 Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten hatten und die während einer Anthracyclin-basierten Therapie keine Progression zeigten, wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Bortezomib mit einer Bortezomib-Monotherapie verglichen. Im Vergleich zu den mit Bortezomib-Monotherapie behandelten Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts „Progressionsfreie Zeit“ (Time to Progression, TTP) für Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin und

Bortezomib behandelt wurden, wie die Risiko-Reduktion (RR) von 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$ auf der Basis von 407 TTP-Ereignissen zeigt. Die mediane TTP betrug 6,9 Monate bei Patienten mit Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 8,9 Monaten bei Patienten mit Kombinationstherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Bortezomib. Eine im Prüfplan festgelegte Zwischenanalyse (basierend auf 249 TTP-Ereignissen) führte aufgrund der Wirksamkeit zur vorgezogenen Beendigung der Studie. Diese Zwischenanalyse zeigte eine Risikoreduktion im Bereich der TTP von 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Die mediane TTP betrug 6,5 Monate für Patienten unter Bortezomib-Monotherapie verglichen mit 9,3 Monaten für Patienten unter der Kombinationstherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Bortezomib. Diese Ergebnisse, obwohl nicht endgültig, begründeten die im Prüfplan definierte finale Analyse. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS), die nach einem medianen Follow-up von 8,6 Jahren durchgeführt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 30,8 Monate (95% CI : 25,2-36,5 Monate) bei den Patienten mit Bortezomib als Monotherapie und 33 Monate (95% CI: 28,9-37,1 Monate) bei den Patienten, die pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Bortezomib als Kombinationstherapie erhielten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pegyliertes liposomales Doxorubicin ist eine polyethylenglykolisierte Liposomen-Formulierung von Doxorubicinhydrochlorid mit einer langen Zirkulationszeit. Die polyethylenglykolisierten Liposomen enthalten an der Oberfläche gebundene hydrophile Methoxyethylenglykol (MPEG)-Ketten. Diese linearen MPEG-Ketten ragen aus der Liposomenoberfläche heraus und schaffen so eine Schutzschicht, die die Wechselwirkungen zwischen der Lipid-Doppelmembran und Plasmabestandteilen vermindert. Hierdurch können die Liposomen von pegyliertem liposomalem Doxorubicin länger im Blutkreislauf zirkulieren. Die polyethylenglykolisierten Liposomen sind so klein (durchschnittlicher Durchmesser von ungefähr 100 nm), dass sie intakt durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren hindurchtreten (extravasieren) können. Der Nachweis, dass polyethylenglykolisierte Liposomen aus Blutgefäßen in Tumoren eindringen und sich dort ansammeln, konnte bei Mäusen mit C-26 Colon-Karzinomen und bei transgenen Mäusen mit KS-ähnlichen Läsionen geführt werden. Die polyethylenglykolisierten Liposomen besitzen darüber hinaus eine Lipidmatrix mit geringer Permeabilität und ein wässriges Puffersystem im Inneren, die gemeinsam dafür sorgen, dass Doxorubicinhydrochlorid während der Zirkulationszeit in den Liposomen eingeschlossen bleibt.

Die Pharmakokinetik von pegyliertem liposomalem Doxorubicin beim Menschen unterscheidet sich signifikant von der in der Fachliteratur angegebenen Pharmakokinetik üblicher Doxorubicinhydrochlorid-Präparate. Bei niedrigeren Dosierungen (10 mg/m² bis 20 mg/m²) zeigt pegyliertes liposomales Doxorubicin eine lineare Pharmakokinetik. Über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² zeigt pegyliertes liposomales Doxorubicin eine nicht-lineare Pharmakokinetik. Standard-Doxorubicinhydrochlorid zeigt eine ausgeprägte Gewebeverteilung (Verteilungsvolumen: 700 bis 1100 l/m²) und eine schnelle Eliminations-Clearance (24 bis 73 l/h/m²). Im Gegensatz hierzu weist das pharmakokinetische Profil von Doxorubicin pegyliertem liposomalem Doxorubicin darauf hin, dass pegyliertes liposomales Doxorubicin überwiegend auf das Flüssigkeitsvolumen der Gefäße beschränkt bleibt und die Clearance von Doxorubicin aus dem Blut vom Liposomen-Träger abhängt. Doxorubicin wird verfügbar, nachdem die Liposomen aus den Gefäßen ausgetreten und in das Gewebekompartiment eingetreten sind.

Bei vergleichbaren Dosen sind die Plasmakonzentration und die AUC-Werte von pegyliertem liposomalem Doxorubicin, welches größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicinhydrochlorid enthält (90% bis 95% der Gesamtmenge des Doxorubicins), bedeutend höher als jene Werte, die mit Standard-Doxorubicinhydrochlorid-Präparaten erzielt werden.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin ist nicht im Austausch mit anderen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen anzuwenden.

Populations-Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von pegyliertem liposomalem Doxorubicin wurde an 120 Patienten von 10 verschiedenen klinischen Studien mit Hilfe der Methode zur Bestimmung der Pharmakokinetik in größeren Patienten-Kollektiven erhoben. Die Pharmakokinetik von pegyliertem liposomalem Doxorubicin über einen Dosisbereich von 10 mg/m² bis 60 mg/m² wurde am besten durch ein nicht-lineares Zwei-Kompartiment-Modell nullter Ordnung und Michaelis-Menten-Elimination beschrieben. Die mittlere intrinsische Clearance von pegyliertem liposomalem Doxorubicin betrug 0,030 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,152 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,93 l/m² (Bereich 0,96 bis 3,85 l/m²), wobei dies annähernd dem Plasmavolumen entsprach. Die Halbwertszeit lag zwischen 24 und 231 Stunden bei einem Mittelwert von 73,9 Stunden.

Patientinnen mit Mammakarzinom

Die Pharmakokinetik von pegyliertem liposomalem Doxorubicin, die an 18 Patientinnen mit Mammakarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen

Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,016 l/h/m² (Bereich 0,008 bis 0,027 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,46 l/m² (Bereich 1,10 bis 1,64 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 71,5 Stunden (Bereich 45,2 bis 98,5 Stunden).

Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Die Pharmakokinetik von pegyliertem liposomalem Doxorubicin, die an 11 Patientinnen mit Ovarialkarzinom bestimmt wurde, war der Pharmakokinetik in der größeren Population von 120 Patienten mit verschiedenen Karzinomen ähnlich. Die mittlere intrinsische Clearance betrug 0,021 l/h/m² (Bereich 0,009 bis 0,041 l/h/m²) und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen betrug 1,95 l/m² (Bereich 1,67 bis 2,40 l/m²). Die mittlere Halbwertszeit betrug 75,0 Stunden (Bereich 36,1 bis 125 Stunden).

AIDS-assoziierte KS-Patienten

Die Pharmakokinetik von pegyliertem liposomalem Doxorubicin im Plasma wurde bei 23 Patienten mit KS ausgewertet, denen Einzeldosen von 20 mg/m² Doxorubicinhydrochlorid in einer 30-minütigen Infusion verabreicht wurden. Die pharmakokinetischen Parameter von pegyliertem liposomalem Doxorubicin (größtenteils liposomal eingeschlossenes polyethylenglykolisiertes Doxorubicinhydrochlorid und geringe Anteile an nicht eingeschlossenem Doxorubicinhydrochlorid), die nach Dosen von 20 mg/m² festgestellt wurden, sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 6.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Verabreichung bei Tieren zeigte sich, dass das Toxizitätsprofil von pegyliertem liposomalem Doxorubicin bei Tieren dem Toxizitätsprofil einer Dauerinfusion mit Standard-Doxorubicinhydrochlorid beim Menschen sehr ähnlich ist. Bei pegyliertem liposomalem Doxorubicin, in dem Doxorubicinhydrochlorid in polyethylenglykolisierten Liposomen eingeschlossen vorliegt, treten die Effekte jedoch wie im Folgenden beschrieben unterschiedlich stark auf:

Kardiotoxizität

Studien mit Kaninchen haben gezeigt, dass die Kardiotoxizität von pegyliertem liposomalem Doxorubicin im

Vergleich zu der bei konventionellen Doxorubicinhydrochlorid-Formulierungen herabgesetzt ist.

Dermatologische Toxizität

In Studien mit wiederholter Verabreichung von pegyliertem liposomalem Doxorubicin in klinisch relevanten Dosen bei Ratten und Hunden wurden schwerwiegende Hautentzündungen und Ulzerationen beobachtet. In der Studie mit Hunden wurden Auftreten und Schweregrad dieser Läsionen durch Reduzierung der Dosis oder Verlängerung der Dosisintervalle verringert. Ähnliche Hautläsionen, die als palmar-plantare Erythrodrasie bezeichnet werden, wurden auch bei Patienten nach intravenöser Dauerinfusion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anaphylaktoide Reaktion

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung bei Hunden wurde nach Verabreichung von polyethylenglykolisierten Liposomen als Placebo eine akute Reaktion beobachtet, die sich durch Blutdruckabfall, blasse Schleimhäute, Speichelfluss, Erbrechen und Phasen der Überaktivität - gefolgt von herabgesetzter Aktivität - und Lethargie äußerte. Eine ähnliche aber weniger heftige Reaktion wurde bei Hunden, die mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Standard-Doxorubicin behandelt wurden, beobachtet. Das Ausmaß der blutdrucksenkenden Reaktion wurde durch eine Vorbehandlung mit Antihistaminen herabgesetzt. Diese Reaktion war jedoch nicht lebensbedrohlich und die Hunde erholten sich schnell nach Absetzen der Behandlung.

Lokale Toxizität

Subkutane Verträglichkeits-Studien weisen darauf hin, dass pegyliertes liposomales Doxorubicin nach einer möglichen Extravasation im Vergleich zu Standard-Doxorubicinhydrochlorid geringere Reizungen oder Schädigungen des Gewebes verursacht.

Mutagenität und Karzinogenität

Obwohl keine Studien mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin durchgeführt wurden, ist Doxorubicinhydrochlorid, der pharmakologisch wirksame Bestandteil von pegyliertem liposomalem Doxorubicin, als mutagen und karzinogen bekannt. Polyethylenglykolisierte, wirkstofffreie Liposomen sind weder mutagen noch genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Pegyliertes liposomales Doxorubicin verursacht eine geringfügige bis mäßige Ovar- und Hoden-Atrophie bei Mäusen nach einer Einmaldosis von 36 mg/kg. Vermindertes Hodengewicht und Hypospermie wurden bei Ratten nach wiederholten Dosen von $\geq 0,25$ mg/kg/Tag festgestellt. Bei Hunden beobachtete man eine diffuse Degeneration der Samenkanälchen und eine markante Abnahme der Spermatogenese nach wiederholten Dosen von 1 mg/kg/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

Nierentoxizität

Eine Studie hat gezeigt, dass pegyliertes liposomales Doxorubicin bei einer einmaligen intravenösen Dosis von mehr als der doppelten klinischen Dosis renale Toxizität bei Affen hervorruft. Bei Ratten und Kaninchen wurde renale Toxizität sogar bei niedrigeren einmaligen Dosen von Doxorubicinhydrochlorid beobachtet. Da eine Auswertung der post-marketing Sicherheitsdatenbank für pegyliertes liposomales Doxorubicin bei Patienten keinen signifikanten Hinweis auf eine durch pegyliertes liposomales Doxorubicin verursachte Nierentoxizität ergeben hat, mögen diese Ergebnisse bei Affen keine Relevanz auf die Risikobewertung für Patienten haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α -(2-[1,2-distearoyl-*sn*-glycero(3)phosphoxy]ethylcarbonyl)- ω -methoxypoly(oxyethylen)-40-Natriumsalz

Hydriertes (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen (HSPC)

Cholesterol

Ammoniumsulfat (E 517)

Saccharose (E 473)

Histidin

Salzsäure 36% (E 507) (zur Einstellung des pH-Wertes)

Natriumhydroxid (E 524) (zur Einstellung des pH-Wertes)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate.

Nach Verdünnung:

- Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C gezeigt.

- Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter bei mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelten AIDS-KS-Patienten

Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung
	20 mg/m ² (n=23)
Max. Plasmakonzentration* (μ g/ml)	8,34 \pm 0,49
Plasma-Clearance (l/h/m ²)	0,041 \pm 0,004
Verteilungsvolumen (l/m ²)	2,72 \pm 0,120
AUC (μ g/ml·h)	590,00 \pm 58,7
t _{1/2} (λ_1) (h)	5,2 \pm 1,4
t _{1/2} (λ_2) (h)	55,0 \pm 4,8

* Gemessen am Ende einer 30-minütigen Infusion

der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

- Der Inhalt von teilweise aufgebrauchten Durchstechflaschen muss vernichtet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit einem grauen silikonisierten Brombutylstopfen und einem Aluminiumverschluss, mit einem entnehmbaren Volumen von 10 ml (20 mg) oder 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal wird als Einzelpackung oder Zehnerpackung angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie keine Lösungen, die Niederschläge oder andere Partikel aufweisen.

Die Handhabung von ZOLSKETIL pegylated liposomal-Dispersion muss mit Vorsicht erfolgen. Dabei müssen Handschuhe getragen werden. Wenn ZOLSKETIL pegylated liposomal mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die Flächen sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. ZOLSKETIL pegylated liposomal muss auf die Weise gehandhabt und vernichtet werden, die auch für andere Arzneimittel gegen Krebs üblich ist, entsprechend den nationalen Anforderungen.

Bestimmen Sie die zu verabreichende Dosis von ZOLSKETIL pegylated liposomal (gemäß der empfohlenen Dosis und der Körperoberfläche des Patienten). Entnehmen Sie der Durchstechflasche das entsprechende Volumen von ZOLSKETIL pegylated liposomal mit einer sterilen Spritze. Aseptische Bedingungen müssen unbedingt eingehalten werden, da ZOLSKETIL pegylated liposomal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Hilfsstoffe enthält. Die entsprechende Dosis muss vor der Verabreichung mit 50 mg/ml-Glucose-Infusionslösung (5%) verdünnt werden. Für Dosen < 90 mg wird ZOLSKETIL pegylated liposomal in 250 ml und für Dosen ≥ 90 mg in 500 ml verdünnt. Dies kann dann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden wie unter Abschnitt 4.2 genauer beschrieben.

Die Benutzung eines anderen Verdünnungsmittels als 50 mg/ml-Glucose-Infusionslösung (5%) oder die Zugabe eines bakteriostatischen Hilfsstoffs, wie Benzylalkohol, kann einen Niederschlag mit ZOLSKETIL pegylated liposomal herbeiführen.

Es wird empfohlen, die ZOLSKETIL pegylated liposomal-Infusionsleitung über einen Seitenanschluss an eine Infusion mit 50 mg/ml-Glucoselösung (5%) zur intravenösen Infusion anzuschließen. Die Infusion kann über eine periphere Vene verabreicht werden. Keine Inline-Sterilfilter verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Mai 2022.

10. STAND DER INFORMATION

08/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig