

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа 2 mg доксорубицинов хидрохлорид (*doxorubicin hydrochloride*) като пегилирана липозомна форма.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, липозомна форма представлява доксорубицин хидрохлорид, включен в липозоми със свързан към повърхността им метоксиполиетиленгликол (МРЕГ). Този процес е известен като пегилиране и защитава липозомите от откриване от клетките на моноклеарно-фагоцитарната система (МФС), което води до удължаване на времето на циркулацията им в кръвта.

Помощни вещества с известно действие

Съдържа напълно хидрогениран соев фосфатидилхолин (от соя) – вижте точка 4.3

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионна дисперсия

Полупрозрачна червено оцветена дисперсия, напълнена в прозрачен стъклен флакон. Когато се изследва при подходящи условия на видимост, тя трябва да бъде практически без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZOLSKETIL pegylated liposomal е показан за:

- Като монотерапия при пациенти с метастази от рак на гърдата, които са с повишен сърдечно-съдов риск.
- За лечение на авансирал рак на яйчника при жени, неотговорили на лечение от първа линия, проведено по схема, включваща препарати на платината.
- В комбинация с бортезомиб за лечение на прогресиращ множествен миелом при пациенти, преминали преди това поне един курс на лечение, и които вече са били подложени на костномозъчна трансплантация или не са подходящи за такава.
- За лечение на свързан със СПИН сарком на Кароси (СК) при пациенти с нисък брой CD4 клетки (< 200 CD4 лимфоцити/ mm^3) и обширно кожно-лигавично или висцерално ангажиране.

ZOLSKETIL pegylated liposomal може да се използва като системна химиотерапия от първа линия или като химиотерапия от втора линия при пациенти със свързан със СПИН сарком на Кароси, прогресирал въпреки предшестваща комбинирана системна химиотерапия, включваща поне два от следните препарати: винка алкалоиди, блеомицин и стандартен доксорубицин (или друг антрациклин), както и при пациенти с непоносимост към терапията.

ZOLSKETIL pegylated liposomal е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да се прилага само под контрола на специалист онколог, квалифициран в лечението с цитотоксични препарати.

Уникалните фармакокинетични характеристики на ZOLSKETIL pegylated liposomal не позволяват да се заменя с други форми на доксорубицинов хидрохлорид.

Дозировка

Рак на гърдата/рак на яйчника

ZOLSKETIL pegylated liposomal се прилага интравенозно в доза 50 mg/m² веднъж на 4 седмици докато болестта не прогресира и пациентът понася лечението.

Множествен миелом

ZOLSKETIL pegylated liposomal се прилага в доза 30 mg/m² на ден 4 от 3-седмичната схема на лечение с бортезомиб като едночасова инфузия непосредствено след инфузията на бортезомиб. Бортезомиб се прилага в доза 1,3 mg/m² на ден 1, 4, 8 и 11 през 3 седмици. Дозата трябва да се повтаря дотогава, докато пациентът отговаря задоволително и докато понася лечението. При необходимост, прилагането на двата лекарствени продукта на 4 ден може да бъде отложено до 48 часа. Между отделните дози бортезомиб трябва да има интервал поне от 72 часа.

Свързан със СПИН сарком на Kaposi

ZOLSKETIL pegylated liposomal се прилага интравенозно в доза 20 mg/m² веднъж на две до три седмици. Избягвайте интервали, по-кратки от 10 дни, защото тогава не може да се изключат кумулиране на лекарствения продукт и повишена токсичност. Препоръчва се лечението на пациентите да продължи 2 до 3 месеца, за да може да се постигне терапевтичен отговор. По необходимост, с цел поддържане на терапевтичния отговор, лечението може да продължи.

За всички пациенти

Ако пациентът проявява ранни симптоми или признаци на инфузионна реакция (вж. точка 4.4 и 4.8), веднага прекъснете инфузията, и дайте подходяща премедикация (антихистамин и/или краткодействащ кортикостероид), след което подновете инфузията при по-ниска скорост.

Указания за коригиране на дозата на ZOLSKETIL pegylated liposomal

За овладяване на нежеланата реакция като палмарно-плантарна еритродисестезия (ППЕ), стоматит или хематологична токсичност, дозата може да бъде редуцирана или отложена. Препоръки за коригиране на дозата на ZOLSKETIL pegylated liposomal при поява на нежелани реакции са дадени в таблици по-долу. Степенуването на токсичността е според Критериите за обща токсичност на Националния Раков Институт на САЩ (NCI-CTC).

В таблиците за ППЕ (Таблица 1) и стоматит (Таблица 2) е представена схемата за корекция на дозата, следвана при клинични проучвания на лечението на рак на гърдата или рак на яйчника (за коригиране на препоръчания 4-седмичен терапевтичен цикъл): ако тези прояви на токсичност се развият при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, препоръчаният 2-до 3-седмичен терапевтичен цикъл може да се коригира по подобен начин.

В таблицата за хематологична токсичност (Таблица 3) е представена схемата за корекция на дозата, следвана при клинични проучвания на лечението на пациенти само с рак на гърдата или рак на яйчника. Корекцията на дозата при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi е представена в Таблица 4.

Таблица 1 Палмоплантарна еритродисестезия

	Седмици след предишната доза пегилиран липозомен доксорубицин		
Степен на токсичност към момента	4 седмици	5 седмици	6 седмици
Първа степен (лек еритем, оток или десквамация, които не пречат на ежедневните дейности)	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал кожна токсичност 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал кожна токсичност 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал
Втора степен (еритем, десквамация или оток, които пречат на ежедневните дейности, но не и на физическата активност на пациента. Малки були или улцерации под 2 cm в диаметър)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Намалете дозата с 25 %; върнете се към 4-седмичен интервал
Трета степен (були, улцерации или оток, които пречат на ходенето или нормалната ежедневна дейност; невъзможност за носене на обичайното облекло)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението
Четвърта степен (дифузен или локален процес, водещ до инфекциозни усложнения, налагащи постелен режим или хоспитализация)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението

Таблица 2. Стоматит

	Седмици след предишната доза пегилиран липозомен доксорубицин		
Степен на токсичност към момента	4 седмици	5 седмици	6 седмици
Първа степен (неболезнени язви, зачервяване, лека болезненост)	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал стоматит 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Същата доза, освен ако преди това пациентът не е имал стоматит 3 или 4 степен – в този случай изчакайте още една седмица	Намалете дозата с 25 % ; върнете се към 4-седмичен интервал или по преценка на лекаря прекратете лечението
Втора степен (болезнено зачервяване, оток или язви, но пациентът може да се храни)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Намалете дозата с 25 % ; върнете се към 4-седмичен интервал или по преценка на лекаря прекратете лечението
Трета степен (болезнено зачервяване, оток или язви, пациентът не може да се храни)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението
Четвърта степен (необходимост от парентерално или ентерално хранене)	Изчакайте допълнително една седмица	Изчакайте допълнително една седмица	Прекратете лечението

Таблица 3. Хематологична токсичност (абсолютен брой неутрофили (absolute neutrophil count, ANC) или тромбоцити) при лечение на пациенти с рак на гърдата или яйчника

СТЕПЕН	ANC	ТРОМБОЦИТИ	КОРЕКЦИЯ
Степен 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Подновете лечението без редукция на дозата.
Степен 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Изчакайте до ANC $\geq$ 1 500 и тромбоцити $\geq$ 75 000; приложете същата доза – без редукция на дозата.
Степен 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Изчакайте до ANC $\geq$ 1 500 и тромбоцити $\geq$ 75 000; приложете същата доза – без редукция на дозата.
Степен 4	< 500	< 25 000	Изчакайте до ANC $\geq$ 1 500 и тромбоцити $\geq$ 75 000; намалете дозата с 25 % или продължете със същата доза, но съвместно с приложение на растежни фактори.

При пациентите с множествен миелом, лекувани с пегилиран липозомен доксорубицин в комбинация с бортезомиб, но развили ППЕ или стоматит, дозата на пегилиран липозомен доксорубицин трябва да бъде коригирана както е описано по-горе, съответно, в таблица 1 и 2. В

Таблица 4 по-долу са представени промените в дозите при клиничното проучване на пациенти с множествен миелом, на които е прилагано комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубин и бортезомиб. За по-подробна информация за бортезомиб, вижте КХП на бортезомиб.

Таблица 4. Корекция на дозата при комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубин + бортезомиб – пациенти с множествен миелом

Състояние на пациента	Пегилиран липозомен доксорубин	бортезомиб
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и ANC $< 1\,000/\text{mm}^3$	Преди ден 4 – не прилагайте през този цикъл; след ден 4 – намалете следващата доза с 25 %.	Намалете следващата доза с 25 %.
На който и да е ден след прилагане на лекарството след ден 1 от всеки цикъл: Тромбоцитен брой $< 25\,000/\text{mm}^3$ Хемоглобин $< 8\text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Преди ден 4 – не прилагайте през този цикъл; след ден 4 – намалете следващата доза с 25 % през следващите цикли, ако дозата на бортезомиб е намалена заради хематологична токсичност*	Не прилагайте; ако за даден цикъл са пропуснати 2 или повече дози, в следващите цикли намалете дозата с 25 %.
Нехематологична лекарствена токсичност степен 3 или 4	Не прилагайте до възстановяване до степен < 2 и намалете дозата с 25 % при всички следващи дози.	Не прилагайте до възстановяване до степен < 2 и намалете дозата с 25 % при всички следващи дози.
Невропатична болка или периферна невропатия.	Не се налага корекция на дозата.	Вижте КХП на бортезомиб.

* За по-подробна информация за дозировката на бортезомиб и корекцията на дозата, вижте КХП на бортезомиб

При пациенти със сарком на Kaposi, свързан със СПИН, лекувани със ZOLSKETIL pegylated liposomal, хематологичната токсичност може да изисква намаляване на дозата или прекратяване, или отлагане на лечението. Лечението със ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да бъде временно преустановено при пациенти, при които броят на ANC е $< 1\,000/\text{mm}^3$ и/или броят на тромбоцитите е $< 50\,000/\text{mm}^3$. G-CSF (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) (или GM-CSF (гранулоцитно-макрофагов колониестимулиращ фактор)) може да се прилага като съпътстващо лечение за поддържане на кръвната картина, когато броят на ANC е $< 1\,000/\text{mm}^3$ в следващите цикли.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на пегилиран липозомен доксорубин, определена при малък брой пациенти със завишен общ билирубин, не се различава от фармакокинетиката при пациенти с нормален общ билирубин; все пак, до натрупване на повече опит, при пациенти с нарушена чернодробна функция дозата на пегилиран липозомен доксорубин трябва да се намали според опита, събран от клиничните проучвания за лечение на рак на гърдата и яйчника както следва: Ако в началото на терапията общият билирубин е между 1,2 и 3,0 mg/dl, първата доза трябва да се редуцира с 25 %. Ако общият билирубин е $> 3,0\text{ mg/dl}$, първата доза трябва да се редуцира с 50 %. Ако пациентът понася добре първата доза без повишаване на серумния билирубин или чернодробните ензими, дозата за втория цикъл може да бъде повишена до следващото дозово ниво – ако първата доза е била редуцирана с 25 %, по време на втория терапевтичен цикъл може да се приложи пълната доза; ако първата доза е била редуцирана с 50 %, по време на втория терапевтичен цикъл може да се приложат 75 % от пълната доза. Ако пациентът понася добре лечението, при следващите терапевтични цикли дозата може да се повиши до пълната доза. Пегилиран липозомен доксорубин може да се прилага при пациенти с чернодробни метастази с повишение на билирубина и чернодробните ензими до 4 пъти над горната граница на нормата. Преди приложението на пегилиран липозомен доксорубин

оценете чернодробната функция с помощта на стандартни лабораторни показатели като АЛАТ/АСАТ, алкална фосфатаза и билирубин.

Бъбречно увреждане

Понеже доксорубицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира с жлъчката, не се налага корекция на дозата. Данните от популационния фармакокинетичен анализ (при креатининов клирънс от 30 до 156 ml/min) показват, че клирънсът на доксорубицин не се влияе от бъбречната функция. Няма фармакокинетични данни за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min.

Пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi и спленектомия

Понеже няма опит със ZOLSKETIL pegylated liposomal при пациенти, претърпели спленектомия, при тези пациенти не се препоръчва лечение със ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Педиатрични популация

Опитът при деца е ограничен. ZOLSKETIL pegylated liposomal не се препоръчва при пациенти под 18-годишна възраст.

Старческа възраст

Популационният анализ на изследваните възрастови групи (21 - 75 години) показва, че възрастта не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на доксорубицин.

Начин на приложение

ZOLSKETIL pegylated liposomal се прилага под формата на интравенозна инфузия. За по-нататъшни указания при приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

Пегилиран липозомен доксорубицин не трябва да се прилага като болус инжекция или като неразредена дисперсия. Препоръчва се пегилиран липозомен доксорубицин да се влива през система, през която в същото време да се влива и инфузионен разтвор на разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %), за да се постигне още по-голямо разреждане и да се намали рискът от тромбозирание или екстравазация. Инфузията може да се прави през периферна вена. Не използвайте инфузионни филтри. Пегилиран липозомен доксорубицин не трябва да се прилага мускулно или подкожно (вж. точка 6.6).

За дози < 90 mg: разредете пегилиран липозомен доксорубицин в 250 ml 5 % инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %).

За дози ≥ 90 mg: разредете пегилиран липозомен доксорубицин в 500 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %).

Рак на гърдата/Рак на яйчника/Множествен миелом

За да се намали рискът от инфузионни реакции, първоначалната доза се прилага със скорост на вливане не повече от 1 mg/минута. Ако не се развие инфузионна реакция, следващата доза пегилиран липозомен доксорубицин може да се приложи в продължение на 60 минути.

При пациентите, при които се развие инфузионна реакция, начинът на приложение трябва да се промени както следва:

5 % от общата доза трябва да се влеят бавно през първите 15 минути. Ако поносимостта е добра и не се наблюдава инфузионна реакция, през следващите 15 минути скоростта на вливане може да се удвои. Ако поносимостта е добра, инфузията може да се приключи през следващия час, като по този начин общата продължителност на инфузията е 90 минути.

Свързан със СПИН сарком на Kaposi

Дозата пегилиран липозомен доксорубицин се разрежда в 250 ml инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) и се прилага интравенозно като 30-минутна инфузия.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, фъстъци или соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пегилиран липозомен доксорубицин не трябва да се използва за лечение на свързан със СПИН сарком на Kaposi, който може да се лекува ефикасно с локално или системно лечение с интерферон-алфа.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради разликите във фармакокинетичните профили и дозовите схеми, пегилиран липозомен доксорубицин не трябва да се използва взаимозаменяемо с други лекарствени форми на доксорубицин хидрохлорид.

Кардиотоксичност

Препоръчва се при всички пациенти, получаващи пегилиран липозомен доксорубицин, да се осъществява ЕКГ контрол. Преходни ЕКГ промени като например изглаждане на Т-вълната, депресия на S-T сегмента и доброкачествени аритмии не са показание за прекратяване на лечението с пегилиран липозомен доксорубицин. Намаляването на височината на QRS-комплекса обаче се смята за показателно за кардиотоксичност. Ако се установи подобна промяна, трябва да се обсъди най-информативното изследване за антрациклинова кардиотоксичност – ендомиокардна биопсия.

По-специфични методи за оценка и контрол на сърдечната функция в сравнение с ЕКГ са ехокардиографското измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера или, за предпочитане – чрез радионуклидна ангиография. Тези изследвания може да се правят рутинно преди започване на лечението с пегилиран липозомен доксорубицин, след което да се повтарят периодично по време на лечението. Оценка на левокамерната функция се смята за задължителна преди всяко отделно приложение на пегилиран липозомен доксорубицин след достигане на кумулативна доза антрациклинов препарат 450 mg/m².

Споменатите по-горе изследвания и методи за проследяване на сърдечната функция по времена лечение с антрациклинови препарати трябва да се прилагат в следната последователност: ЕКГ-контрол, измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера, ендомиокардна биопсия. Ако резултатите от някое от изследванията говорят за възможна кардиотоксичност, свързана с лечението с пегилиран липозомен доксорубицин, трябва внимателно да се прецени дали ползата от продължаване на лечението надвишава риска от миокардно увреждане.

При пациенти със сърдечно заболяване, налагащо лечение, пегилиран липозомен доксорубицин трябва да се прилага само тогава, когато ползата от лечението надвишава риска за пациента.

Пегилиран липозомен доксорубицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена сърдечна функция.

Когато има съмнения за кардиомиопатия, например когато фракцията на изтласкване на лявата камера е значително намалена в сравнение със стойностите преди започване на лечението и/или фракцията на изтласкване е значително по-ниска от очакваната стойност (напр. < 45 %), трябва да се обсъди ендомиокардна биопсия и внимателно да се прецени дали ползата от продължаване на лечението надвишава риска от развитие на необратимо увреждане на сърцето.

Застойна сърдечна недостатъчност в резултат на кардиомиопатия може да се развие внезапно, без предшестващи ЕКГ-промени, като може да се развие няколко седмици след прекратяване на лечението.

Към пациенти, получавали други антрациклинови продукти, трябва да се подхожда с повишено

внимание. При оценка на кумулативната доза доксорубицинов хидрохлорид под внимание трябва да се вземе и предшестващо или съпътстващо лечение с кардиотоксични препарати – напр. други антрациклини, антрахинони или напр. 5-флуороурацил. Кардиотоксичност може да се наблюдава и при кумулативна доза антрациклин под 450 mg/m² при пациенти с предшестващо облъчване на медиастинума или при такива, получаващи съпътстващо лечение с циклофосфамид.

Профилът на безопасност по отношение на сърцето за схемите, препоръчани за лечение на рак на гърдата и рак на яйчника (50 mg/m²), е сходен с този при доза 20 mg/m² за лечение на свързан със СПИН сарком на Kaposi (вж. точка 4.8).

Миелосупресия

Много от пациентите, лекувани с пегилиран липозомен доксорубицин, са с предшестваща миелосупресия поради фактори като СПИН, съпътстващ или предшестващ прием на лекарства, ангажиране на костния мозък от туморния процес. При основно проучване при пациенти с рак на яйчника, лекувани с доза 50 mg/m², миелосупресията е била лека до умерена, обратима, и не е водила до неутропенични инфекции или развитие на сепсис. Освен това, при контролирано клинично проучване на пегилиран липозомен доксорубицин срещу топотекан, честотата на свързания с лечението сепсис е била значително по-ниска в групата пациенти с рак на яйчника, лекувана с доксорубицин в сравнение с групата, лекувана с топотекан. Сходна ниска честота на миелосупресия е наблюдавана при клинично проучване на пациенти с метастази от рак на гърдата, получаващи пегилиран липозомен доксорубицин като лечение от първа линия. За разлика от наблюдаваното при пациенти с рак на гърдата или рак на яйчника, миелосупресията изглежда е дозоограничаващата нежелана реакция при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi (вж. точка 4.8). Поради риска от миелосупресия, по време на лечението с пегилиран липозомен доксорубицин периодично трябва да се изследва пълна кръвна картина – най-малко преди всяка доза пегилиран липозомен доксорубицин.

Персистиращата тежка миелосупресия може да доведе до развитие на суперинфекция или кръвоизлив.

При контролирани клинични проучвания на терапия при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi срещу включващ блеомицин/винкристин режим, опортюнистичните инфекции са били по-чести при лечението с пегилиран липозомен доксорубицин. Пациентите и лекарите трябва да знаят за тази по-висока честота и да взимат навременни мерки.

Вторични злокачествени хематологични заболявания

Както и при други антинеопластични препарати, нарушаващи структурата на ДНК, при пациенти на комбинирано лечение, включващо пегилиран липозомен доксорубицин, има съобщения за вторични остри и миелоидни левкемии и миелодисплазии. Поради това всеки пациент, лекуван с доксорубицин, трябва да е под стриктен хематологичен контрол.

Вторични неоплазми на устната лигавица

Много редки случаи на вторичен рак на устната лигавица са съобщавани при пациенти с дългосрочно (над една година) приложение на пегилиран липозомен доксорубицин или тези, които получават кумулативна доза пегилиран липозомен доксорубицин над 720 mg/m². Случаи на вторичен рак на устната лигавица са били диагностицирани, както по време на лечението с пегилиран липозомен доксорубицин, така и до 6 години след последната доза. Пациентите трябва да се преглеждат редовно за наличието на разранявания по устата или устен дискомфорт, които могат да бъдат показателни за вторичен рак на устната лигавица.

Свързани с вливането реакции

Сериозни и дори животозастрашаващи инфузионни реакции с характеристика на алергични или анафилактични, със симптоми като астматичен пристъп, зачервяване на лицето, уртикария, болка в гърдите, фебрилни реакции, хипертонични реакции, тахикардия, пруритус, потене, задух, оток на лицето, втрисане, болка в гърба, стягане в гърдите и гърлото, и/или хипотонични кризи са били наблюдавани в рамките на минути от началото на инфузията с пегилиран

липозомен доксорубицин. Макар и много рядко, са наблюдавани гърчове свързани с инфузията (вж. точка 4.8). Временното спиране на инфузията обикновено води до овладяване на симптомите без нужда от допълнително лечение. Въпреки това, на разположение трябва да има продукти, необходими за лечението на тези симптоми (напр. антихистамини, кортикостероиди, адреналин или антиконвулсанти), както и набор за спешна помощ. При повечето пациенти лечението може да се поднови след овладяване на симптомите, без те да се проявят отново. След първия терапевтичен цикъл рядко се наблюдават инфузионни реакции. За да се намали рискът от инфузионни реакции, началната доза трябва да се прилага със скорост не повече от 1 mg/min (вж. точка 4.2).

Синдром на палмоплантарна еритродизестезия (PPE)

PPE се характеризира с болезнени кожни обриви с макулозно зачервяване. При пациенти, които са получили тази нежелана реакция, тя обикновено се наблюдава след два или три цикъла на лечение. Подобрението обикновено настъпва след 1-2 седмици, а в някои случаи може да са необходими до 4 седмици или повече за пълно отшумяване. За профилактика и лечение на PPE е използван пиридоксин в доза от 50-150 mg на ден и кортикостероиди, но тези терапии не са оценявани в проучвания във фаза III. Други начини за предотвратяване и лечение на PPE включват поддържане на ръцете и краката хладни, чрез излагане на студена вода (накисване, бани или плуване), избягване на прекомерна топлина/гореща вода и като ги държите открити (без стегнати чорапи, ръкавици или обувки). Изглежда, че PPE е свързана предимно с дозовата схема и може да бъде намалена чрез удължаване на дозовия интервал с 1-2 седмици (вж. точка 4.2). Тази реакция обаче може да бъде тежка и инвалидизираща при някои пациенти и може да наложи прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

Интерстициална белодробна болест (ИББ), която може да има остро начало, е наблюдавана при пациенти, получаващи пегилиран липозомален доксорубицин, включително смъртни случаи (вж. точка 4.8) Ако пациентите получат влошаване на респираторните симптоми, като диспнея, суха кашлица и повишена температура, ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да бъде спряен и пациентите трябва да бъдат незабавно изследвани. Ако ИББ бъде потвърдена, ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да бъде прекъснат и пациентът да бъде лекуван по подходящ начин.

Екстравазация

Въпреки че се съобщава много рядко за локална некроза след екстравазация, се счита, че пегилиран липозомен доксорубицин има иритативно действие. Проучванията при животни показват, че прилагането на доксорубицин хидрохлорид като липозомна форма намалява потенциала за увреждане, причинено от екстравазацията. Ако се появят някакви признаци или симптоми на екстравазация (например парене, еритем), инфузията трябва да се прекрати незабавно и да се възобнови през друга вена. Прилагането на лед върху мястото на екстравазация за приблизително 30 минути може да помогне за облекчаване на локалната реакция. Пегилиран липозомен доксорубицин не трябва да се прилага интрамускулно или подкожно.

Пациенти с диабет

Пегилиран липозомен доксорубицин съдържа захароза, както и това, че се прилага разреден в 5 % (50 mg/ml) разтвор на глюкоза за инфузия 50 mg/ml (5 %).

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

За честата нежелана реакция, която налага корекция на дозата или прекратяване на лечението, вижте точка 4.8.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са правени специални проучвания за лекарствените взаимодействия на пегилиран

липозомен доксорубин, макар при пациенти с гинекологични неоплазми да са провеждани фаза II проучвания на комбинирано лечение със стандартни химиотерапевтици. При съвместно приложение с продукти, за които са известни лекарствени взаимодействия със стандартния доксорубинов хидрохлорид, трябва да се подхожда с повишено внимание. Пегилиран липозомен доксорубин, както и другите продукти, съдържащи доксорубинов хидрохлорид, могат да потенцират токсичните ефекти на други антинеопластични продукти. По време на клинични проучвания при пациенти със солидни тумори (включително на гърдата и на яйчника), които саполучавали съпътстващо лечение с циклофосфамид или таксани, не са забелязани нови прояви на адитивна токсичност. При пациенти със СПИН има съобщения за обостряне на циклофосфамид-индуцирания хеморагичен цистит и потенциране на хепатотоксичния ефект на 6-меркаптопурина при съвместно лечение със стандартен доксорубинов хидрохлорид. При едновременно приложение с други цитотоксични продукти, особено с миелотоксични такива, трябва да се подхожда с повишено внимание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния потенциал на доксорубиновия хидрохлорид (вж. точка 5.3), жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, докато се лекуват с пегилиран липозомен доксорубин и в продължение на 8 месеца след приключване на лечението.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не създават поколение, докато приемат пегилиран липозомен доксорубин и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението.

Бременност

Смята се, че ако се приложи по време на бременността, доксорубиновият хидрохлорид предизвиква тежки увреждания на плода. Поради това пегилиран липозомен доксорубин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене

Не е известно дали пегилиран липозомен доксорубин се излъчва в човешкото мляко. Понеже множество лекарствени продукти, включително и антрациклини, се излъчват в млякото, както и поради риска от сериозни нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението с пегилиран липозомен доксорубин майките трябва да прекратят кърменето. Специалистите съветват инфектираните с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Ефектът на доксорубин хидрохлорид върху фертилитета при хора не е изследван (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пегилиран липозомен доксорубин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при клинични изпитвания рядко (< 5 %) са наблюдавани замаяност и сънливост с приложението на пегилиран липозомен доксорубин. Пациентите, при които се проявяват тези нежелани реакции, трябва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са неутропения, гадене, левкопения, анемия и умора.

Тежките нежелани реакции (нежелани реакции от степен 3/4, възникващи при $\geq 2\%$ от пациентите) са неутропения, РРЕ, левкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, стоматит, умора, диария, повръщане, гадене, пирексия, диспнея и пневмония. По-рядко съобщаваните тежки нежелани реакции включват пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, коремна болка, цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит, астения, сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, белодробен емболизъм, тромбофлебит, венозна тромбоза, анафилактична реакция, анафилктоидна реакция, токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид:

Таблица 5 обобщава нежеланите лекарствени реакции, възникнали при пациенти, получаващи пегилиран липозомен доксорубицин, при 4 231 пациенти, лекувани за рак на гърдата, рак на яйчниците, множествен миелом и сарком на Кароси, свързан със СПИН. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са включени, както е посочено с “b”. По своята честотата нежеланите реакции се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и неизвестни (честотата не може да бъде оценена от наличните данни). В рамките на всяка група по честота, където е уместно, нежеланите реакции са представени от по-сериозни към по-малко сериозни.

Таблица 5: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с пегилиран липозомен доксорубицин

Системно-органен клас	Честота на всички степени	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Сепсис
		Пневмония
		Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Цитомегаловирусна инфекция, включително цитомегаловирусен хориоретинит
		Инфекция, причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>
		Кандидоза
		Херпес зостер
		Инфекция на пикочните пътища
		Инфекция
		Инфекция на горните дихателни пътища
		Орална кандидоза
		Фоликулит
		Фарингит
		Назофарингит
	Нечести	Херпес симплекс
	Редки	Гъбична инфекция
		Опортюнистична инфекция (включително <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
Неоплазми - доброкачествени,	С неизвестна честота	Остра миелоидна левкемия
		Миелодиспластичен синдром

злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Орална неоплазма
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкопения
		Неутропения
		Лимфопения
		Анемия (включително хипохромна)
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Фебрилна неутропения
		Панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Тромбоцитоза
		Костномозъчна недостатъчност
	Нечести	Свърхчувствителност
		Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Анафилактоидна реакция
	Много чести	Намален апетит
		Кахексия
	Чести	Дехидратация
		Хипокалиемия
		Хипонатриемия
		Хипокалциемия
		Хиперкалиемия
Психични нарушения	Нечести	Хипомагниемия
		Чести
		Състояние на обърканост
		Тревожност
Нарушения на нервната система	Чести	Депресия
		Безсъние
		Периферна невропатия
		Периферна сетивна невропатия
		Невралгия
		Парестезия
		Хипоестезия
		Дисгеузия
		Главоболие
	Нечести	Летаргия
		Световъртеж
		Полиневропатия
		Конвулсия
		Синкоп
Нарушения на очите	Дизестезия	Сомнолентност
		Конюнктивит
	Нечести	Замъглено зрение
		Засилено слъзоотделяне
Сърдечни нарушения	Редки	Ретинит
	Чести	Тахикардия
	Нечести	Сърцебиене
		Сърдечен арест
		Сърдечна недостатъчност
		Застойна сърдечна недостатъчност
		Кардиомиопатия
		Кардиотоксичност

	Редки	Камерна аритмия
		Десен бедрен блок
		Нарушение на проводимостта
		Атриовентрикуларен блок
		Цианоза
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
		Хипотония
		Зачервяване
	Нечести	Белодробна емболия
		Некроза на мястото на инфузия (включително некроза на меките тъкани и некроза на кожата)
		Флебит
		Ортостатична хипотония
	Редки	Тромбофлебит
		Венозна тромбоза
		Вазодилатация
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
		Диспнея при усилие
		Епистаксис
		Кашлица
	Нечести	Астма
		Дискомфорт в гърдите
	Редки	Стягане в гърлото
	С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Стоматит
		Гадене
		Повръщане
		Диария
		Запек
	Чести	Гастрит
		Афтозен стоматит
		Язви в устата
		Диспепсия
		Дисфагия
		Езофагит
		Коремна болка
		Болка в горната част на корема
		Орална болка
		Сухота в устата
	Нечести	Флатуленция
		Гингивит
	Редки	Глосит
		Разязвяване на устните
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Синдром на палмоплантарна еритродизестезия
		Обрив (включително еритематозен, макулопапулозен и папулозен)
		Алопеция
	Чести	Кожна ексфолиация
		Мехури

		Сухота на кожата
		Еритем
		Сърбеж
		Хиперхидроза
		Хиперпигментация на кожата
	Нечести	Дерматит
		Ексфолиативен дерматит
		Акне
		Кожна язва
		Алергичен дерматит
		Уртикария
		Промяна на цвета на кожата
		Петехии
		Нарушена пигментация
		Нарушение на ноктите
	Редки	Токсична епидермална некролиза
		Еритема мултиформе
		Булозен дерматит
		Лихеноидна кератоза
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка (включително мускулно-скелетна гръдна болка, болка в гърба, болка в крайниците)
	Чести	Мускулни спазми
		Миалгия
		Артралгия
		Болка в костите
	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Дизурия
	С неизвестна честота	Ограничена в бъбреците тромботична микроангиопатия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Болка в гърдата
	Редки	Вагинална инфекция
		Еритем на скротума
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия
		Умора
	Чести	Реакция, свързана с инфузията
		Болка
		Болка в областта на гръдния кош
		Грипоподобно заболяване
		Студени тръпки
		Възпаление на лигавиците
		Астения
		Неразположение
		Оток
		Периферен оток
	Нечести	Екстравазация на мястото на приложение
		Реакция на мястото на инжектиране
		Оток на лицето
		Хипертермия

	Редки	Нарушение на лигавиците
Изследвания	Чести	Намалено тегло
	Нечести	Намалена фракция на изтласкване
	Редки	Отклонения в чернодробните функционални показатели (включително повишен билирубин в кръвта, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза)
		Повишен креатинин в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Синдром на радиационна памет

a Вижте Описание на избрани нежелани реакции

b Нежелана реакция от постмаркетинговия опит

Описание на избрани нежелани реакции

Палмоплантарна еритродисестезия

Най-честата нежелана реакция, съобщавана при клинични проучвания при рак на гърдата/яйчниците, е палмоплантарна еритродисестезия (PPE). Съобщената обща честота на PPE в клиничните проучвания е 41,3 % и 51,1 % съответно при рак на яйчниците и при рак на гърдата. Тези реакции са предимно леки, като тежки (степен 3) случаи са съобщени при 16,3 % и 19,6 % от пациентите. Съобщената честота на животозастрашаващи (степен 4) случаи е била < 1%. PPE рядко води до окончателно прекратяване на лечението (1,9 % и 10,8 %). PPE се съобщава при 16 % от пациентите с множествен миелом, лекувани с комбинирана терапия с пегилиран липозомен доксорубицин плюс бортезомиб. PPE степен 3 се съобщава при 5% от пациентите. Не са съобщавани случаи на PPE от степен 4. Процентът на PPE е значително по-нисък в популацията със сарком на Кароси, свързан със СПИН (1,3 % всички степени, 0,4 % PPE степен 3, липсва PPE от степен 4). Вижте точка 4.4.

Опортюнистични инфекции

Нежеланите реакции от страна на дихателната система са чести в клиничните проучвания на пегилиран липозомен доксорубицин и може да бъдат свързани с опортюнистични инфекции (ОИ) в популацията със СПИН. При пациенти със сарком на Кароси, след приложение на пегилиран липозомен доксорубицин се наблюдават опортюнистични инфекции, като се наблюдават често при пациенти с HIV-индуцирана имунна недостатъчност. Най-често наблюдаваните ОИ в клиничните проучвания са кандидоза, цитомегаловирусна инфекция, херпес симплекс, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, и инфекция с *Mycobacterium avium complex*.

Кардиотоксичност

При лечение с доксорубицин и достигане на кумулативна доза за целия живот > 450 mg/m² е повишена честотата на застойната сърдечна недостатъчност, а при пациенти с рискови фактори от страна на сърдечно-съдовата система – и при по-ниска кумулативна доза. Ендомиокардните биопсии на 9 от 10 пациенти със свързан със СПИН сарком на Кароси, получили кумулативна доза пегилиран липозомен доксорубицин над 460 mg/m² не показват данни за антрациклин-индуцирана кардиомиопатия. Препоръчаната доза пегилиран липозомен доксорубицин за пациенти със свързан със СПИН сарком на Кароси е 20 mg/m² веднъж на 2 до 3 седмици. За да се достигне кумулативната доза, при която опасенията от кардиотоксичност биха станали основателни при пациенти със свързан със СПИН сарком на Кароси (> 400 mg/m²) са необходими над 20 курса пегилиран липозомен доксорубицин в рамките на 40 до 60 седмици.

В допълнение ендомиокардни биопсии са направени при 8 пациенти със солидни тумори с кумулативни антрациклинови дози от 509 mg/m² до 1 680 mg/m². При тях скорът за кардиотоксичност по Билингам е бил от 0 до 1,5. Подобен скор е равнозначен на липсваща до

лека кардиотоксичност.

В основното фаза III проучване срещу доксорубин 58 от 509-те (11,4 %) рандомизирани пациенти (10 лекувани с пегилиран липозомен доксорубин в доза от 50 mg/m² веднъж на 4 седмици срещу 48 лекувани с доксорубин в доза от 60 mg/m² веднъж на 3 седмици) са покривали дефинираните в протокола критерии за кардиотоксичност по време на лечението и/или периодана проследяване. Кардиотоксичността е била дефинирана като понижаване с 20 или повече пункта на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) в сравнение с изходната стойност, при положение че ФИЛК в покой остава в границите на нормата, или понижаване с 10 или повече пункта при стойности на ФИЛК извън границите на нормата (под долната граница на нормата). Нито един от 10-те пациенти, лекувани с пегилиран липозомен доксорубин, покриващи критериите за кардиотоксичност според ФИЛК, не е развил симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. За разлика от тях, 10 от 48-те пациенти, лекувани с доксорубин и покриващи критериите за кардиотоксичност според ФИЛК, са развили симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

При пациенти със солидни тумори, включително и подгрупа от пациенти с рак на гърдата и рак на яйчника, лекувани със ZOLSKETIL в доза 50 mg/m²/на цикъл и кумулативна антрациклинова доза през целия живот до 1 532 mg/m², честотата на клинично значимите нарушения на сърдечната функция е била ниска. От 418-те пациенти, лекувани с пегилиран липозомен доксорубин в доза 50 mg/m²/ на цикъл, при които изходно е била определена фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) и е направено поне едно контролно измерване чрез радионуклидна ангиография, 88 са имали кумулативна антрациклинова доза > 400mg/m², стойност, свързана с повишен риск от сърдечносъдова токсичност при лечение със стандартен доксорубин. Само при 13 от тези 88 пациенти (15 %) е имало поне една значима промяна във ФИЛК, дефинираната стойност на ФИЛК под 45 % или понижаване с поне 20 пункта в сравнение с изходната стойност. Освен това, само при един пациент (кумулативна антрациклинова доза 944 mg/m²) се е наложило прекратяване на лечението поради клинични данни за застойна сърдечна недостатъчност.

Синдром на радиационна памет

При лечение с пегилиран липозомен доксорубин често се наблюдават рецидиви на кожна реакция, развила се при предшестваща лъчетерапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Острото предозиране на доксорубинол хидрохлорид утежнява проявите на мукозит, левкопения и тромбоцитопения. Лечението на острото предозиране при пациент с тежка миелосупресия се състои в хоспитализация, антибиотично лечение, трансфузии на тромбоцитна и гранулоцитна маса и симптоматично лечение на мукозита.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитотоксични средства (антрациклини и сродни субстанции), АТС код: L01DB01.

Механизъм на действие

Активната съставка на доксорубицин е доксорубицинов хидрохлорид, цитотоксичен антрациклинов антибиотик, който се получава от *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Точният механизъм на противотуморната активност на доксорубицин не е известен. Смята се, че основната част от цитотоксичните му ефекти се дължи на инхибиране на синтеза на ДНК, РНК и протеини. Това вероятно е резултат от вмъкването на антрациклина между съседните бази в двойната спирала на ДНК, като по този начин се блокира разплитането на двойната спирала при репликация.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е фаза III рандомизирано проучване на пегилиран липозомен доксорубицин срещу доксорубицин при 509 пациенти с метастатичен рак на гърдата. Дефинираната в протокола цел на проучването - да се докаже, че ефикасността на пегилиран липозомен доксорубицин не е по-малка от тази на доксорубицин, е постигната. Коефициентът на вероятност (HR) по отношение на свободната от прогресия преживяемост (СПП) е 1,00 (95 % доверителен интервал (CI) за HR = 0,82-1,22). При коригиране спрямо прогностичните променливи на HR или СПП, те са сравними със СПП при общата популация подходящи за лечение пациенти.

Първичният анализ на кардиотоксичността показва, че рискът от развитие на нежелани реакции от страна на сърцето като функция от кумулативната антрациклинова доза е значително по-нисък при пегилиран липозомен доксорубицин в сравнение с доксорубицин (HR = 3,16, $p < 0,001$). При кумулативна доза над 450 mg/m² в групата, лекувана с пегилиран липозомен доксорубицин, не е имало нежелани реакции от страна на сърцето.

Проведено е фаза III проучване, сравняващо пегилиран липозомен доксорубицин с топотекан при 474 пациенти с епителен рак на яйчника и неуспех на химиотерапия от първа линия, базирана на платина. По отношение на общата преживяемост (ОП) пегилиран липозомен доксорубицин има предимство пред топотекан, което се вижда от коефициента на вероятност (HR) – 1,216 (95 % CI; 1,000, 1,478), $p=0,050$. Преживяемостта на първата, втората и третата година беше съответно 56,3 %, 34,7 % и 20,2 % за пегилиран липозомен доксорубицин, а за топотекан – 54,0 %, 23,6 % и 13,2 %.

При подгрупата пациенти с чувствителна на лечение с платина болест разликите са по-големи: HR 1,432 (95 % CI; 1,066, 1,923), $p=0,017$. Преживяемостта на първата, втората и третата година беше съответно 74,1 %, 51,2 % и 28,4 % за пегилиран липозомен доксорубицин, докато за топотекан – 66,2 %, 31,0 % и 17,5 %.

Резултатите са сходни в групата пациенти с рефрактерна на платина болест: HR 1,069 (95 % CI; 0,823, 1,387), $p = 0,618$. Преживяемостта на първата, втората и третата година беше съответно 41,5 %, 21,1 % и 13,8 % за пегилиран липозомен доксорубицин, докато за топотекан – 43,2 %, 17,2 % и 9,5 %.

646 пациенти са били включени в рандомизирано, с паралелни групи, открито многоцентрово Фаза III изпитване за сравнение на безопасността и ефикасността на комбинираната терапия с пегилиран липозомен доксорубицин плюс бортезомиб и монотерапията с бортезомиб при пациенти с множествен миелом, получили преди това поне 1 терапевтичен курс и при които болестта не е прогресирала, докато са получавали лечение с антрациклини. По отношение на първичната крайна точка – времето до прогресия (ТТР), при пациентите на комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубицин и бортезомиб е имало значимо подобрене в сравнение с пациентите, получаващи монотерапия с бортезомиб, оценено чрез намаляване на риска (RR) с 35 % (95 % доверителен интервал; 21-47 %), $p < 0,0001$, изчислено въз основа на ТТР при 407 случая. Медианата на времето до прогресия е била 6,9 месеца при пациентите на монотерапия с бортезомиб, в сравнение с 8,9 месеца за пациентите на комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубицин и бортезомиб. Определен по протокол междинен анализ (въз основа на ТТР при 249 случая) е довел до ранно прекратяване на проучването за ефикасност. Този междинен анализ показва намаляване на риска при ТТР с 45 % (95 % доверителен интервал; 29-57 %), $p < 0,0001$. Медианата на ТТР при пациентите на монотерапия с бортезомиб е била 6,5 месеца, в сравнение с 9,3 месеца при пациентите на комбинирано

лечение с пегилиран липозомен доксорубицин и бортезомиб. Тези резултати, макар и не напълно развити, са в основата на определения по протокол окончателен анализ. Крайният анализ на общата преживяемост (overall survival, OS), проведен за медиана на проследяване 8,6 години, не показва значима разлика в OS между двете групи на лечение. Медианата на OS е 30,8 месеца (95% CI; 25,2–36,5 месеца) за пациенти на монотерапия с бортезомиб и 33,0 месеца (95% CI; 28,9–37,1 месеца) за пациентите на комбинирана терапия с пегилиран липозомен доксорубицин плюс бортезомиб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пегилиран липозомен доксорубицин представлява пегилирана липозомна формула на доксорубицинов хидрохлорид с дълъг период на циркулация. Към повърхността на липозомите са свързани сегменти от молекулите на хидрофилния полимер метоксиполиетиленгликол (MPEG). Тези линейни групи на MPEG изпъкват от повърхността на липозомата и създават покритие, което намалява взаимодействието между двуслойната липидна мембрана и съставките на плазмата. Това води до удължаване на периода на циркулация на липозомите на пегилиран липозомен доксорубицин в кръвта. Пегилираните липозоми са достатъчно малки (среден диаметър приблизително 100nm), за да минат интактни (да екстравазират) през стените на дефектните съдове, кръвоснабдяващи туморите. Данни за излизането на пегилираните липозоми от кръвоносните съдове, навлизането и кумулирането им в туморите, са наблюдавани при мишки с C-26 рак на дебелото черво и при трансгенни мишки със сходни със сарком на Kaposi тумори. Освен това пегилираните липозоми имат липиден матрикс с нисък пермеабилитет и вътрешна водна буферна система, които задържат доксорубициновия хидрохлорид инкапсулиран, докато липозомите циркулират в кръвта.

Плазмената фармакокинетика на пегилиран липозомен доксорубицин при хора се различава значително от описаната в литературата фармакокинетика на стандартните форми доксорубицинов хидрохлорид. В ниски дози (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2) пегилиран липозомен доксорубицин показва линейна фармакокинетика. В дозовия интервал 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 пегилиран липозомен доксорубицин показва нелинейна фармакокинетика. Стандартният доксорубицинов хидрохлорид показва висока степен на тъканно разпределение (обем на разпределение: 700 до 1100 l/m^2) и бърз елиминационен клирънс (24 до 73 l/h/m^2). Обратно, фармакокинетичният профил на доксорубицинът на пегилиран липозомен доксорубицин показва, че пегилиран липозомен доксорубицин се задържа във вътресъдовото пространство и че клирънсът на доксорубицина от кръвта зависи от липозомалния носител. Доксорубицинът става наличен след екстравазацията на липозомите и навлизането им в тъканния компартмент.

При еквивалентни дози плазмената концентрация и AUC на пегилиран липозомен доксорубицин, които отразяват предимно пегилирания липозомен доксорубицинов хидрохлорид (съдържащ 90 % до 95 % от измереното количество доксорубицин), са значително по-високи от тези, които се постигат със стандартни форми доксорубицинов хидрохлорид. Пегилиран липозомен доксорубицин не трябва да се използва взаимозаменяемо с други съдържащи доксорубицин продукти.

Популационна фармакокинетика

Фармакокинетиката на пегилиран липозомен доксорубицин е оценена при 120 пациенти, участвали в 10 различни клинични проучвания, чрез популационния фармакокинетичен метод. Фармакокинетиката на пегилиран липозомен доксорубицин в дозовия интервал 10 mg/m^2 до 60 mg/m^2 най-добре се описва с двукомпартиментния нелинеен модел от нулев порядък и Михаелис-Ментеново елиминиране. Средният вътрешен клирънс на пегилиран липозомен доксорубицин е бил $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (от $0,008$ до $0,152 \text{ l/h/m}^2$), а средният централен обем на разпределение – $1,93 \text{ l/m}^2$ ($0,96$ – $3,85 \text{ l/m}^2$), доближава плазмения обем. Привидният полуживот е вариал от 24 до 231 часа, със средна стойност 73,9 часа.

Пациенти с рак на гърдата

Фармакокинетиката на пегилиран липозомен доксорубицин, определена при 18 пациенти с рак

на гърдата, е била сходна с фармакокинетиката, определена при по-голямата група от 120 пациенти с различни тумори. Средният вътрешен клирънс е бил $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (от $0,008$ до $0,027 \text{ l/h/m}^2$), средният централен обем на разпределение – $1,46 \text{ l/m}^2$ (от $1,10$ до $1,64 \text{ l/m}^2$). Средният привиден полуживот е бил $71,5$ часа (от $45,2$ до $98,5$ часа).

Пациенти с рак на яйчника

Фармакокинетиката на пегилиран липозомен доксорубин, определена при 11 пациенти с рак на яйчника, е била сходна с фармакокинетиката, определена при по-голямата група от 120 пациенти с различни тумори. Средният вътрешен клирънс е бил $0,021 \text{ l/h/m}^2$ (от $0,009$ до $0,041 \text{ l/h/m}^2$), средният централен обем на разпределение – $1,95 \text{ l/m}^2$ (от $1,67$ до $2,40 \text{ l/m}^2$). Средният привиден полуживот е бил $75,0$ часа (от $36,1$ до 125 часа).

Пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi

Плазмената фармакокинетика на пегилиран липозомен доксорубин е определена при 23 пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi, получили единична доза от 20 mg/m^2 като 30-минутна инфузия. Фармакокинетичните параметри на пегилиран липозомен доксорубин (отразяващи главно пегилирания липозомен доксорубинов хидрохлорид и малкото количество некапсулиран доксорубинов хидрохлорид), наблюдавани след прилагане на доза от 20 mg/m^2 , са представени на Таблица 6.

Таблица 6. Фармакокинетични параметри на пегилиран липозомен доксорубин при пациенти със свързан със СПИН сарком на Kaposi

	Средна $\pm$ стандартна грешка
Параметър	20 mg/m^2 (n=23)
Максимална плазмена концентрация* ($\mu\text{g/ml}$)	$8,34 \pm 0,49$
Плазмен клирънс (l/h/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Обем на разпределение (l/m^2)	$2,72 \pm 0,120$
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	$590,00 \pm 58,7$
λ_1 полу-живот (часове)	$5,2 \pm 1,4$
λ_2 полу-живот (часове)	$55,0 \pm 4,8$

* Измерено в края на 30-минутна инфузия

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на многократно приложение на лекарството при животни, профилът на токсичност на пегилиран липозомен доксорубин изглежда много сходен с установения при хора, получаващи продължително лечение със стандартен доксорубинов хидрохлорид. Понеже при пегилиран липозомен доксорубин доксорубиновият хидрохлорид е инкапсулиран в пегилирани липозоми, тези нежелани реакции се изразяват с различна сила.

Кардиотоксичност

Проучванията при зайци показват, че кардиотоксичността на пегилиран липозомен доксорубин е по-ниска от тази на стандартните продукти, съдържащи доксорубинов хидрохлорид.

Кожна токсичност

При проучвания, направени след многократно приложение на пегилиран липозомен доксорубин при плъхове и кучета, в дози, съответстващи на клиничните, се наблюдават тежки кожни възпалителни реакции и образуване на язви. При проучването при кучета честотата и тежестта на тези лезии е била намалена чрез намаляване на дозата или удължаване на интервала между отделните дози. Сходни кожни лезии, описани като палмоплантарна еритродизестезия, са наблюдавани и при пациенти след продължително лечение (вж. точка 4.8).

Анафилактични реакции

По време на проучвания при кучета за токсичност при многократно приложение е наблюдавана остра реакция, характеризираща се с хипотония, побледняване на лигавиците, хиперсаливация, повръщане и хиперактивност, последвани от понижена активност и летаргия, след приложение

на пегилирани липозоми (плацебо). Подобна, но не така тежка реакция е наблюдавана и при кучета, получили пегилиран липозомен доксорубицин и стандартен доксорубицин.

След премедикация с антихистамини хипотоничната реакция е била по-лека. Реакцията не е била животозастрашаваща и кучетата са се възстановявали бързо след прекратяване на вливането.

Токсичност на мястото на приложение

Проучванията на подкожната толерантност показват, че в сравнение със стандартния доксорубицин пегилиран липозомен доксорубицин причинява малко по-леко локално дразнене и тъканно увреждане след възможна екстравазация.

Мутагенност и канцерогенен потенциал

Макар с пегилиран липозомен доксорубицин да не са провеждани проучвания, фармакологично активната съставка на пегилиран липозомен доксорубицин, е мутагенна и канцерогенна. Пегилираните липозоми (плацебо) не са нито мутагенни, нито генотоксични.

Репродуктивна токсичност

Пегилиран липозомен доксорубицин, приложен като еднократна доза от 36 mg/kg, причинява лека до умерена атрофия на яйчниците и тестисите при мишки. При плъхове след многократно приложение на дози $\geq 0,25$ mg/kg/дневно се наблюдават намалена маса на тестисите и хипоспермия, а след многократно приложение на дози от 1 mg/kg/дневно при кучета се наблюдават дифузна дегенерация на семиниферните каналчета и значително потискане на сперматогенезата (вж. точка 4.6).

Нефротоксичност

При проучване при маймуни е установено, че еднократна венозна доза пегилиран липозомен доксорубицин, надвишаваща два и повече пъти клиничната доза, е нефротоксична. При плъхове и зайци нефротоксичност е наблюдавана и при по-ниски еднократни дози доксорубицинов хидрохлорид. Понеже при преоценката на постмаркетинговите данни за безопасността на пегилиран липозомен доксорубицин не са установени значими нефротоксични ефекти на пегилиран липозомен доксорубицин, получените при проучвания при маймуни резултати е възможно да са без отношение за преценката на риска.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[N-(карбонил-метоксиполиетилен гликол-2000)-1,2-дистеарил-*sn*-глицеро-3-фосфоетаноламин, натриева сол (MPEG-DSPE)

Хидрогениран соев фосфатидилхолин(HSPC)

Холестерол

Амониев сулфатзахароза (E 517)

Захароза (E 473)

Хистидин

Хлороводородна киселина, концентрирана (E 507) (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (E-524) (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца.

След разреждане:

Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение е отговорност на потребителя, като срокът на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен флакон тип I със силиконизирана сива бромобутилова запушалка и алуминиева обкатка, съдържащ обем 10 ml (20 mg) или 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal се доставя в опаковки по 1 или 10 флакона.

Възможно е не всички видове опаковки да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не използвайте продукта, ако има данни за преципитация или се виждат каквито и да е частици.

Със ZOLSKETIL pegylated liposomal дисперсия трябва да се работи с повишено внимание. Носенето на ръкавици е задължително. При контакт с кожата или лигавиците, веднага измийте с вода и сапун. Работата със ZOLSKETIL pegylated liposomal и изхвърлянето на неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да става в съответствие с изискванията за противотуморни лекарствени продукти, както и в съответствие с местните изисквания.

Определете каква доза ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да се приложи (въз основа на препоръчаната доза и телесната площ на пациента). Изтеглете необходимото количество ZOLSKETIL pegylated liposomal със стерилна спринцовка. Необходимо е стриктно спазване на правилата за асептика, понеже в ZOLSKETIL pegylated liposomal няма консерванти или бактериостатични съставки. Преди инфузията подходящата доза ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да бъде разредена в 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза за инфузия. За дози < 90 mg разредете ZOLSKETIL pegylated liposomal в 250 ml, а за дози ≥ 90 mg разредете ZOLSKETIL pegylated liposomal в 500 ml.

Продължителността на инфузията може да бъде 60 или 90 минути, както е описано подробно в точка 4.2.

Използването на какъвто и да е разредител, освен 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза за инфузия 50 mg/ml (5 %), или на бактериостатичен агент, например бензилов алкохол, може да предизвика преципитиране на ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Препоръчва се инфузионната система, през която се влива ZOLSKETIL pegylated liposomal, да бъде свързана чрез кранче със система с глюкоза 50 mg/ml (5 %). Инфузията може да се прави през периферна вена. Да не се използват инфузионни филтри.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешение: 31 май 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕНА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice 95-200, Полша

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на (ПАДБ) за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако датите за подаване на ПДБ и актуализацията на ПУР съвпадат, те могат да се подават едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 20 mg/10 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия
доксорубицинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа 2 mg доксорубицинов хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хидрогениран соев фосфатидилхолин, N-(карбонилметоксиполиетилен гликол-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоетаноламин, натриева сол (MPEG 2000-DSPE), холестерол, амониев сулфат, хистидин, захароза, вода за инъекции, хлороводородна киселина, концентрирана, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон
10 флакона
20 mg/10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Цитотоксичен

Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1629/001(1 флакон)
EU/1/22/1629/002 (10 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 50 mg/25 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия
доксорубицинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа 2 mg доксорубицинов хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хидрогениран соев фосфатидилхолин, N-(карбонилметоксиполиетилен гликол-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоетаноламин, натриева сол (MPEG 2000-DSPE), холестерол, амониев сулфат, хистидин, захароза, вода за инжекции, хлороводородна киселина концентрирана, натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон
10 флакона
50 mg/25 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v. след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Цитотоксичен

Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1629/003 (1 флакон)
EU/1/22/1629/004 (10 флакона)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА 20 mg/10 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml стерилен концентрат
доксорубицинов хидрохлорид
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/10 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА 50 mg/25 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml стерилен концентрат
доксорубицинов хидрохлорид
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/25 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия doxorubicin hydrochloride (доксорубицинов хидрохлорид)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZOLSKETIL pegylated liposomal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Как да използвате ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZOLSKETIL pegylated liposomal и за какво се използва

ZOLSKETIL pegylated liposomal е противотуморен продукт.

ZOLSKETIL pegylated liposomal се използва за лечение на рак на гърдата при пациенти с рискови фактори от страна на сърцето. ZOLSKETIL pegylated liposomal се използва за лечение на рак на яйчника. Той убива туморните клетки, намалява размера на тумора, забавя растежа му и удължава живота Ви.

ZOLSKETIL pegylated liposomal се използва също в комбинация с друго лекарство – бортезомиб, за лечение на множествен миелом (злокачествено заболяване на кръвта) при пациенти, минали поне 1 терапевтичен курс.

ZOLSKETIL pegylated liposomal се използва и за подобряване на състоянието Ви, ако Вие сте болен от сарком на Кароси. Той води до спадане, избледняване и дори намаляване на обема на тумора. Другите симптоми на саркома на Кароси, като например отока около тумора, могат също да се подобрят или да изчезнат.

ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа лекарство, което взаимодейства с клетките по такъв начин, че селективно убива раковите клетки. Съдържащият се в ZOLSKETIL pegylated liposomal доксорубицинов хидрохлорид е включен в миниатюрни сфери, наречени пегилирани липозоми, които спомагат за доставянето на лекарственото вещество от кръвта в раковата тъкан, а не в здравите тъкани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ZOLSKETIL pegylated liposomal

Не използвайте ZOLSKETIL pegylated liposomal

- ако сте алергични към доксорубицинов хидрохлорид, фъстъци или соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар за всяко от следните:

- ако Вие приемате лекарства за лечение на сърдечни или чернодробни заболявания;
- ако Вие имате диабет, защото в ZOLSKETIL pegylated liposomal се съдържа захар, което може да наложи коригиране на лечението на диабета Ви;
- ако имате сарком на Кароси и слезката Ви е отстранена;
- ако забележите разранявания, промяна в цвета или дискомфорт в устата си;
- ако Вашият костен мозък не образува достатъчно кръвни клетки;
- ако имате рак, при който костният мозък произвежда нездрави кръвни клетки;
- ако имате болезнен петнист кожен обрив със зачервяване;
- ако имате изтичане на лекарството или лекарства от вената в околните тъкани;
- ако имате синдром „ръка-крак” (зачервяване, подуване и образуване на мехури (джоб с течност между горните слоеве на кожата) по дланите на ръцете и стъпалата).

Стратегиите за предотвратяване и лечение на синдрома ръка-крак включват:

- нахисване на ръцете и/или стъпалата в студена вода, когато е възможно (например, докато гледате телевизия, четете или слушате радио);
- държане на ръцете и стъпалата непокрити (без ръкавици, чорапи и т.н.);
- престой на хладни места;
- вземане на хладен душ през горещо време;
- избягване на енергични упражнения, които могат да причинят нараняване на стъпалата (например тичане);
- избягване кожата да се излага на много гореща вода (например джакузита, сауни);
- избягване носенето на стегнати обувки или обувки с висок ток.

Пиридоксин (витамин B6):

- витамин B6 се отпуска без лекарско предписание;
- приемайте 50-150 mg дневно, като започнете при първите признаци на зачервяване или изтръпване.

Случаи на интерстициална белодробна болест са наблюдавани при пациенти, получаващи пегилиран липозомален доксорубицин, включително смъртни случаи. Симптомите на интерстициална белодробна болест са кашлица и недостиг на въздух, понякога с повишена температура, които не са причинени от физическа активност. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако изпитате симптоми, които може да са признаци на интерстициална белодробна болест.

Деца и юноши

ZOLSKETIL pegylated liposomal не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като не е известно как ще се повлияят от лекарството.

Други лекарства и ZOLSKETIL pegylated liposomal

Информирайте Вашия лекар или фармацевт

- ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта;
- за всякакви противотуморни лекарства, които приемате или някога сте приемали, защото при прием на лекарства, които водят до намаляване на броя на белите кръвни клетки, трябва да се подхожда с повишено внимание – това може да доведе до още по-голямо понижаване на броя на белите Ви кръвни клетки. Ако не сте сигурни какви лекарства сте приемали или какви заболявания сте имали, обсъдете тези проблеми с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Понеже доксорубициновият хидрохлорид, активната съставка на ZOLSKETIL pegylated liposomal, може да предизвика увреждания на плода, ако смятате, че сте бременна, е важно да съобщите това на лекаря си.

Жените трябва да избягват забременяване и да използват контрацепция, докато приемат ZOLSKETIL pegylated liposomal, и през осемте месеца след прекратяване на лечението със

ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Мъжете трябва да използват контрацепция, докато приемат ZOLSKETIL pegylated liposomal и през шестте месеца след прекратяване на ZOLSKETIL pegylated liposomal, така че партньорката им да не забременее.

Понеже доксорубициновият хидрохлорид може да е вреден за здравето на кърмачето, жените трябва да спрат кърменето, преди да се подложат на лечение със ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Здравните експерти препоръчват инфектираните с HIV жени при никакви обстоятелства да не кърмят бебетата си, за да избегнат предаването на HIV.

Шофиране и работа с машини

Ако в резултат на лечението със ZOLSKETIL pegylated liposomal се чувствате отпаднал или сънен, избягвайте да шофирате и да работите с машини.

ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа соево масло и натрий

ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа соево масло. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте това лекарство.

ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal е с уникална формула. Той не трябва да се използва взаимозаменяемо с други продукти, съдържащи доксорубицинов хидрохлорид.

Какво количество ZOLSKETIL pegylated liposomal се прилага

Ако Ви лекуват за рак на гърдата или рак на яйчника, ZOLSKETIL pegylated liposomal ще бъде приложен в доза от 50 mg на квадратен метър от Вашата телесна повърхност (определена въз основа на височината и теглото Ви). Дозата се повтаря веднъж на всеки 4 седмици дотогава, докато болестта Ви не показва белези на прогресия или докато Вие понасяте лечението.

Ако Ви лекуват за множествен миелом и вече сте минали поне 1 терапевтичен курс, ZOLSKETIL pegylated liposomal ще Ви бъде прилаган в доза от 30 mg на квадратен метър от телесната Ви повърхност (изчислена въз основа на височината и теглото Ви) като едночасова интравенозна инфузия на ден 4 от 3-седмичната схема на приложение на бортезомиб, непосредствено след инфузията на бортезомиб. Дозата се повтаря дотогава, докато се повлиявате задоволително от лечението и го понасяте.

Ако Ви лекуват за сарком на Kaposi, ZOLSKETIL pegylated liposomal ще Ви бъде приложен в доза 20 mg на квадратен метър от Вашата телесна повърхност (определена въз основа на височината и теглото Ви). Дозата се повтаря веднъж на всеки 2 до 3 седмици в продължение на 2-3 месеца, след което – толкова често, колкото е необходимо, за да се поддържа подобрието на състоянието Ви.

Как се прилага ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal ще Ви бъде приложен от Вашия лекар капково (инфузия) във вената. В зависимост от дозата и показанията за лечение, вливането може да продължи от 30 минути доповече от час (например 90 минути).

Ако сте приложили повече от необходимата доза ZOLSKETIL pegylated liposomal

Острото предозиране води до влошаване на страничните ефекти като язви в устата или намален брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите. Лечението включва приложение на антибиотици, вливане на тромбоцитна маса, приложение на фактори, които стимулират образуването на бели кръвни клетки, както и симптоматично лечение на язвите в устата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По време на вливането на ZOLSKETIL pegylated liposomal е възможно да се развият следните реакции:

- тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане или дишане; сърбящ обрив (уртикария);
- възпаление и стесняване на дихателните пътища в белите дробове, предизвикващо кашлица, хрипове и недостиг на въздух (астма);
- зачервяване, изпотяване, студени тръпки или повишена температура;
- болки или дискомфорт в гърдите;
- болка в гърба;
- високо или ниско кръвно налягане;
- ускорена сърдечна дейност;
- припадъци (гърчове).

Може да настъпи изтичане на инжекционната течност от вените в подкожните тъкани. Ако по време на вливане на ZOLSKETIL pegylated liposomal усещате парене или болка, незабавно съобщете на лекаря си.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- повишена температура, усещане за умора или наличие на признаци на насиняване или кървене (много чести);
- зачервяване, подуване, белене или болезненост на кожата на дланите или стъпалата (синдром „ръка-крак“). Тези реакции се наблюдават много често и понякога са тежки. В тежки случаи те може да попречат на някои ежедневни дейности, като може да продължат 4 седмици или по-дълго, преди да отзвучат напълно. Лекарят може да отложи началото и/или да намали дозата на следващия цикъл на лечение (вижте „Стратегии за профилактика и лечение на синдрома „ръка-крак“ по-долу);
- афти в устата, тежка диария или повръщане или гадене (много чести);
- инфекции (чести), включително белодробни инфекции (пневмония) или инфекции, които може да засегнат зрението Ви;
- недостиг на въздух (чести);
- силна болка в стомаха (чести);
- силно изразена слабост (чести);
- тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане или дишане; сърбящ обрив (уртикария) (нечести);
- сърдечен арест (сърцето спира да бие); сърдечна недостатъчност, при която сърцето не изпомпва достатъчно кръв до останалата част на тялото, което предизвиква недостиг на въздух и може да доведе до подуване на краката (нечести);
- кръвен съсирек, който се придвижва до белите дробове, предизвикват болка в гърдите и недостиг на въздух (нечести);
- подуване, топлина или болезненост в меките тъкани на краката, понякога придружено с болка, която се влошава при ставане или при ходене (редки);
- тежък или животозастрашаващ обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Stevens-Johnson) или засягащ по-голямата част на тялото (токсична епидермална некролиза) (редки).

Други нежелани реакции

Между вливанията може да получите следното:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на белите кръвни клетки, което може да повиши риска от развитие на инфекции. В редки случаи ниският брой бели кръвни клетки може да доведе до тежка инфекция; анемия (понижаване на броя на червените кръвни клетки), която може да предизвика отпадналост и понижен брой на тромбоцитите в кръвта, което може да повиши риска от кръвоизливи. Поради тези потенциални промени в кръвните клетки трябва да правите редовни изследвания на кръвта.
- намален апетит
- запек
- кожни обриви, включително зачервяване на кожата, алергичен кожен обрив, червен или надигнат обрив на кожата
- косопад
- болка, включително в мускулите на тялото и на гръдния кош, в ставите, ръцете или краката
- усещане за силна умора.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции, включително тежка инфекция, засягаща цялото тяло (сепсис), белодробни инфекции, инфекции с вируса на херпес зостер, вид бактериална инфекция (инфекция, причинена от *Mycobacterium avium complex*), инфекция на пикочните пътища, гъбични инфекции (включително млечница и млечница в устата), инфекция на корените на космите, инфекция или дразнене на гърлото, инфекция на носа, синусите или гърлото (простуда)
- нисък брой на един вид бели кръвни клетки (неутрофили), с повишена температура
- голяма загуба на тегло и загуба на мускулна маса, липса на достатъчно количество вода в организма (дехидратация), ниски нива на калий, натрий или калций в кръвта
- усещане за обърканост, тревожност, депресия, трудно заспиване
- увреждане на нервите, което може да предизвика мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усет за болка, болка по хода на нерв, необичайно усещане по кожата (като напр. изтръпване или мравучкане), намалена чувствителност или сетивност, особено на кожата
- промяна на вкуса, главоболие, усещане за силна сънливост с липса на енергия, усещане за замайване;
- възпаление на очите (конюнктивит)
- ускорена сърдечна дейност
- високо или ниско кръвно налягане, зачервяване
- недостиг на въздух, който може да се предизвика от физическа активност, кървене от носа, кашлица
- възпаление на стомашната лигавица или хранопровода, язви (афти) в устата, нарушено храносмилане, затруднено гълтане, болка в устата, сухота в устата
- проблеми на кожата, включително лющеща се или суха кожа, зачервяване на кожата, мехури или язви по кожата, сърбеж, тъмни петна по кожата
- прекомерно потене
- мускулни спазми или болки
- болка, включително в мускулите, костите или гърба
- болка при уриниране
- алергична реакция към лекарството при вливането, грипоподобно заболяване, студени тръпки, възпаление на лигавицата на телесните кухини и проходи, като напр. в носа, устата или трахеята, усещане за слабост, общо неразположение, отичане, причинено от натрупване на течност в организма, оток на дланите, глезените или стъпалата
- загуба на тегло.

Вероятността за поява на тези нежелани реакции при самостоятелно лечение със ZOLSKETIL *pegylated liposomal* е по-малка, като някои не са се проявили въобще.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекции с вируса на херпес симплекс (херпес на устата или половите органи), гъбична инфекция
- нисък брой на всички видове кръвни клетки, повишен брой тромбоцити (клетки, които помагат за съсирването на кръвта)

- алергична реакция
- високо ниво на калий в кръвта, ниско ниво на магнезий в кръвта
- увреждане на нервите, което засяга повече от една област на тялото
- припадъци (гърчове), примаяване
- неприятно или болезнено усещане, особено при допир, сънливост
- замъглено зрение, сълзящи очи
- ускорена или неравномерна сърдечна дейност (сърцебиене), заболяване на сърдечния мускул, увреждане на сърцето
- увреждане на тъканите (некроза) на мястото на инжектиране, възпаление на вените, което предизвиква оток и болка, замайване при изправяне от легнало до седнало или изправено положение
- дискомфорт в гърдите
- газове, възпаление на венците (гингивит)
- кожни проблеми или обриви, включително лющене или белене на кожата, алергичен кожен обрив, язви (рани) или копривна треска по кожата, промяна на цвета на кожата, промяна на естествения цвят (пигмент) на кожата, малки червени или морави петна, причинени от кръвене под кожата, проблеми с ноктите, акне
- мускулна слабост
- болка в гърдата
- дразнене или болка на мястото на инжектиране
- оток на лицето, висока телесна температура
- възобновяване на симптоми (като напр. възпаление, зачервяване или болка) в участък на тялото, който преди това е бил облъчван или е бил увреден от инжектиране във вена на химиотерапевтично лекарство.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- инфекция, възникваща при хора със слаба имунна система
- нисък брой на кръвни клетки, които се образуват в костния мозък
- възпаление на ретината, което може да предизвика промени в зрението или слепота
- необичаен сърдечен ритъм, промяна в записа на електрическата активност на сърцето – ЕКГ (електрокардиограма), като сърдечната дейност може да бъде забавена, проблеми със сърцето, които засягат сърдечната дейност и ритъм, посиняване на кожата и лигавиците поради ниско ниво на кислород в кръвта
- разширяване на кръвоносните съдове
- усещане за стягане в гърлото
- възпаление и оток на езика, язви (рани) на устните
- кожен обрив с мехури, пълни с течност
- инфекция на влагалището, зачервяване на скротума
- проблеми с лигавицата на телесните кухини и проходи, като напр. в носа, устата или трахеята
- отклонения в резултатите от чернодробните кръвни изследвания, повишено ниво на креатинин в кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- рак на кръвта, който се развива бързо и засяга кръвните клетки (остра миелоидна левкемия), заболяване на костния мозък, което засяга кръвните клетки (миелодиспластичен синдром), рак на устната кухина или устните
- кашлица и недостиг на въздух, които е възможно да са придружени от повишена температура и не са причинени от физическа активност (интерстициална белодробна болест)
- запушване на много малки кръвоносни съдове в бъбреците (ограничена в бъбреците тромботична микроангиопатия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за

получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZOLSKETIL pegylated liposomal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След разреждане:

Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение е отговорност на потребителя, като срокът на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Частично използваните флакони трябва да се изхвърлят.

Не използвайте това лекарство, ако забележите данни за преципитация или наличие на частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZOLSKETIL pegylated liposomal

- Активно вещество: доксорубицинов хидрохлорид. Един милилитър ZOLSKETIL pegylated liposomal съдържа 2 милиграма доксорубицинов хидрохлорид като пегилирана липозомна форма.
- Друга(и) съставка(и): хидрогениран соев фосфатидилхолин, N-(карбонилметоксиполиетилен гликол-2000)-1,2-дистеарил-*sn*-глицеро-3-фосфоетаноламин, натриева сол (MPEG-2000-DSPE), холестерол, амониев сулфат, хистидин, захароза, вода за инъекции, хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH). Вижте точка 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: флакони, съдържащи 10 милилитра (20 милиграма) или 25 милилитра (50 милиграма).

Как изглежда ZOLSKETIL pegylated liposomal и какво съдържа опаковката

Това лекарство е полупрозрачно оцветена червена дисперсия, напълнена в прозрачен стъклен флакон. ZOLSKETIL pegylated liposomal е наличен в стъклени флакони в опаковки по един флакон или в опаковки по десет флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039, Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200
Полша

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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.
Тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката
{ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вж. точка 3):

Със ZOLSKETIL pegylated liposomal дисперсия трябва да се работи с повишено внимание. Носенето на ръкавици е задължително. При контакт с кожата или лигавиците, веднага измийте с вода и сапун. Работата със ZOLSKETIL pegylated liposomal и изхвърлянето на неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да става в съответствие с изискванията за противоракови лекарствени продукти.

Определете каква доза ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да се приложи (въз основа на препоръчителната доза и телесната площ на пациента). Изтеглете необходимото количество ZOLSKETIL pegylated liposomal със стерилна спринцовка. Необходимо е стриктно спазване на правилата за асептика, понеже в ZOLSKETIL pegylated liposomal няма консерванти или бактериостатични съставки. Преди инфузията подходящата доза ZOLSKETIL pegylated liposomal трябва да бъде разредена в глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор. За дози < 90 mg разредете ZOLSKETIL pegylated liposomal в 250 ml, а за дози ≥ 90 mg разредете ZOLSKETIL pegylated liposomal в 500 ml.

За да се намали рискът от инфузионни реакции, първоначалната доза се прилага със скорост на вливане не повече от 1 mg/минута. Ако се наблюдава инфузионна реакция, следващата доза ZOLSKETIL pegylated liposomal може да се приложи в продължение на 60 минути.

При изпитателната програма за лечение на рак на гърдата при пациентите, развили инфузионна реакция, е допуснато коригиране на инфузията както следва: 5 % от общата доза е била вливана бавно през първите 15 минути. При добра поносимост, през следващите 15 минути скоростта на инфузията е била удвоена. При добра поносимост, инфузията приключва в рамките на следващия час, като общата продължителност на инфузията е била 90 минути.

Ако пациентът проявява ранни симптоми или признаци на инфузионна реакция, веднага прекъснете инфузията, и дайте подходяща премедикация (антихистамин или кратко действащ кортикостероид), след което подновете инфузията при по-ниска скорост.

Използването на какъвто и да е разредител, освен разтвор на глюкоза за инфузия 50 mg/ml (5 %), или на бактериостатичен агент, например бензилов алкохол, може да предизвика преципитиране на ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Препоръчва се инфузионната система, през която се влива ZOLSKETIL pegylated liposomal, да бъде свързана чрез страничен порт със система с глюкоза 50 mg/ml (5 %). Инфузията може да се прави през периферна вена. Да не се използват инфузионни филтри.