

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži 2 mg doksorubicinklorida u obliku pegiliranih liposoma.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, liposomska formulacija, je doksorubicinklorid inkapsuliran u liposomima na čiju je površinu vezan metoksipolietilenglikol (MPEG). Taj se postupak naziva pegilacija i štiti liposome od prepoznavanja od strane mononuklearnog fagocitnog sustava, što produljuje vrijeme njihove cirkulacije u krvi.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadrži potpuno hidrogenirani sojin fosfatidilkolin (iz zrna soje) – vidjeti dio 4.3.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za infuziju

Prozirna disperzija crvene boje u prozirnoj staklenoj bočici. Prilikom pregleda u prikladnim uvjetima vidljivosti, treba biti praktički bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ZOLSKETIL pegylated liposomal je indiciran:

- Kao monoterapija u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke kod kojih postoji povećani rizik od srčanih poremećaja.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika u žena u kojih liječenje prvom linijom kemoterapije na bazi platine nije bilo uspješno.
- U kombinaciji s bortezomibom za liječenje progresivnog multiplog mijeloma u bolesnika koji su prethodno primili najmanje jednu liniju liječenja i koji su prošli presađivanje koštane srži ili za isto nisu bili pogodni.
- Za liječenje Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om u bolesnika s niskim brojem CD4 stanica (< 200 CD4 limfocita/mm³) i proširenom mukokutanom ili visceralnom bolešću.

ZOLSKETIL pegylated liposomal se može koristiti kao prva linija sistemske kemoterapije ili kao druga linija kemoterapije u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om u kojih je bolest napredovala unatoč prethodnoj kombiniranoj sistemskoj kemoterapiji koja je uključivala najmanje dva lijeka od navedenih u nastavku: vinka alkaloid, bleomicin i standardni doksorubicin (ili drugi antraciklin), ili u onih koji nisu podnosili tu terapiju.

Lijek ZOLSKETIL pegylated liposomal indiciran je u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

ZOLSKETIL pegylated liposomal se smije primjenjivati samo pod nadzorom specijalista onkologa s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova.

ZOLSKETIL pegylated liposomal ima jedinstvena farmakokinetička svojstva i ne smije se međusobno zamjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Doziranje

Karcinom dojke/karcinom jajnika

ZOLSKETIL pegylated liposomal se primjenjuje intravenski u dozi od 50 mg/m² jedanput svaka 4 tjedna sve do progresije bolesti i dok bolesnik podnosi liječenje.

Multipli mijelom

ZOLSKETIL pegylated liposomal se primjenjuje u dozi od 30 mg/m² u obliku jednosatne infuzije koja se daje 4. dana trojednog režima s bortezomibom, neposredno nakon infuzije bortezomiba. Režim s bortezomibom sastoji se od primjene 1,3 mg/m² bortezomiba 1., 4., 8. i 11. dan svaka 3 tjedna. Ovu dozu treba ponavljati sve dok bolesnici pokazuju zadovoljavajući terapijski odgovor i podnose liječenje. Primjena tih dvaju lijekova može se 4. dan odgoditi do 48 sati, ako je to medicinski opravdano. Doze bortezomiba primjenjuju se u razmaku od najmanje 72 sata.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

ZOLSKETIL pegylated liposomal se primjenjuje intravenski u dozi od 20 mg/m² svaka dva do tri tjedna. Treba izbjegavati intervale kraće od 10 dana jer se u tom slučaju ne može isključiti nakupljanje lijeka i povećana toksičnost. Preporučuje se liječiti bolesnike dva do tri mjeseca kako bi se postigao terapijski odgovor. Liječenje treba nastaviti kako je potrebno za održavanje terapijskog odgovora.

Za sve bolesnike

Ako bolesnik pokazuje rane simptome ili znakove reakcije na infuziju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), treba odmah prekinuti infuziju, primijeniti odgovarajuću premedikaciju (antihistaminik i/ili kratkodjelujući kortikosteroid) te nastaviti s infuzijom uz smanjenu brzinu protoka.

Smjernice za prilagodbu doze lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal

Zbog liječenja nuspojava kao što su palmarno-plantarna eritrodizesteziya (PPE), stomatitis ili hematološka toksičnost, moguće je smanjiti dozu ili odgoditi primjenu lijeka. Smjernice za prilagodbu doze lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal zbog ovih nuspojava prikazane su u tablicama koje slijede. Stupnjevanje toksičnosti u tim tablicama temelji se na Općim kriterijima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* - NCI-CTC).

U tablicama za PPE (tablica 1) i stomatitis (tablica 2) opisan je način prilagodbe doze primijenjen u kliničkim ispitivanjima liječenja karcinoma dojke ili jajnika (prilagodba preporučenog četverotjednog ciklusa liječenja): ako se takve toksičnosti pojave u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om, preporučeni ciklus liječenja od 2 do 3 tjedna može se prilagoditi na sličan način.

Tablica za hematološku toksičnost (tablica 3) prikazuje način prilagodbe doze primijenjen u kliničkim ispitivanjima liječenja bolesnika samo s karcinomom dojke ili jajnika. Prilagodba doze u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om prikazana je nakon tablice 4.

Tablica 1. Palmarno-plantarna eritrodizesteziya

	Tjedan nakon prethodne doze pegiliranog liposomskog doksorubicina		
Procjena postojećeg stupnja toksičnosti	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
1. stupanj (blagi eritem, oticanje ili ljuštenje koje ne ometa svakodnevne aktivnosti)	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao 3. ili 4. stupanj kožne toksičnosti, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao 3. ili 4. stupanj kožne toksičnosti, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval
2. stupanj	Pričekati još jedan	Pričekati još jedan	Smanjiti dozu za

(eritem, ljuštenje ili oticanje koji ometaju, ali ne sprječavaju normalne fizičke aktivnosti; mjehurići ili ulceracije promjera manjeg od 2 cm)	tjedan	tjedan	25%; povratak na 4-tjedni interval
3. stupanj (nastanak mjehurića, ulceracija ili oticanja koji ometaju hodanje ili normalne svakodnevne aktivnosti; bolesnik ne može nositi uobičajenu odjeću)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu
4. stupanj (difuzni ili lokalni proces koji uzrokuje infekcijske komplikacije, ili vezanost za krevet ili hospitalizacija)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu

Tablica 2. Stomatitis

	Tjedan nakon prethodne doze pegiliranog liposomskog doksorubicina		
Procjena postojećeg stupnja toksičnosti	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
1. stupanj (bezbolni ulkusi, eritem ili blaga osjetljivost)	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao stomatitis 3. ili 4. stupnja, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Ponoviti dozu osim ako je bolesnik prethodno imao stomatitis 3. ili 4. stupnja, u tom slučaju potrebno je pričekati još jedan tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval ili prekinuti primjenu ovisno o procjeni liječnika
2. stupanj (bolni eritem, edem ili ulkusi, ali bolesnik može jesti)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Smanjiti dozu za 25%; povratak na 4-tjedni interval ili prekinuti primjenu ovisno o procjeni liječnika
3. stupanj (bolni eritem, edem ili ulkusi, ali bolesnik ne može jesti)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu
4. stupanj (potrebna parenteralna ili enteralna potpora)	Pričekati još jedan tjedan	Pričekati još jedan tjedan	Prekinuti primjenu

Tablica 3. Hematološka toksičnost (apsolutni broj neutrofila [ABN] ili broj trombocita) – Liječenje bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika

STUPANJ	ABN	TROMBOCITI	PRILAGODBA
1. stupanj	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Nastaviti liječenje bez smanjenja doze.
2. stupanj	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Pričekati dok ABN bude ≥ 1500 i trombociti $\geq 75 000$; nastaviti primjenu bez smanjenja doze.
3. stupanj	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Pričekati dok ABN bude ≥ 1500 i trombociti $\geq 75 000$; nastaviti primjenu bez smanjenja doze.
4. stupanj	< 500	< 25 000	Pričekati dok ABN bude ≥ 1500 i trombociti $\geq 75 000$; smanjiti dozu za 25% ili nastaviti punom dozom uz potporu čimbenikom rasta.

U bolesnika s multiplim mijelomom koji se liječe pegiliranim liposomskim doksorubicinom u kombinaciji s bortezomibom i koji razviju PPE ili stomatitis, dozu pegiliranog liposomskog doksorubicina potrebno je prilagoditi kako je opisano u gornjoj tablici 1, odnosno 2. Tablica 4 u nastavku pokazuje druge prilagodbe doze primijenjene u kliničkom ispitivanju liječenja bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali kombinaciju pegiliranog liposomskog doksorubicina i bortezomib. Za detaljnije informacije o doziranju i prilagodbi doze bortezomiba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

Tablica 4. Prilagodbe doze kod kombiniranog liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom i bortezomibom – bolesnici s multiplim mijelomom

Stanje bolesnika	Pegilirani liposomski doksorubicin	bortezomib
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i ABN $< 1000/\text{mm}^3$	Ne primijeniti dozu u ovom ciklusu ako su navedene nuspojave uočene prije 4. dana ciklusa; ako se jave nakon 4. dana, smanjiti sljedeću dozu za 25%.	Smanjiti sljedeću dozu za 25%.
Bilo koji dan primjene lijeka nakon 1. dana svakog ciklusa: Broj trombocita $< 25 000/\text{mm}^3$ Hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ ABN $< 500/\text{mm}^3$	Ne primijeniti dozu u ovom ciklusu ako su navedene nuspojave uočene prije 4. dana ciklusa; ako se jave nakon 4. dana, smanjiti sljedeću dozu za 25% u sljedećim ciklusima ako je doza bortezomiba smanjena zbog hematološke toksičnosti.*	Ne primijeniti dozu; ako 2 ili više doza tijekom jednog ciklusa nisu primijenjene, smanjiti dozu za 25% u sljedećim ciklusima.
3. ili 4. stupanj nehematološke toksičnosti povezane s lijekom	Ne primijeniti dozu prije oporavka do < 2. stupnja toksičnosti i smanjiti sve sljedeće doze za 25%.	Ne primijeniti dozu prije oporavka na < 2. stupnja toksičnosti i smanjiti sve sljedeće doze za 25%.
Neuropatska bol ili periferna neuropatija	Nije potrebna prilagodba doze.	Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

* Za dodatne informacije o doziranju i prilagodbama doze bortezomiba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib

U bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om koji primaju lijek ZOLSKETIL pegylated liposomal, zbog hematološke toksičnosti može biti neophodno smanjenje doze ili prekid ili odgoda primjene terapije. Treba privremeno prekinuti liječenje lijekom ZOLSKETIL pegylated liposomal u bolesnika kada je apsolutni broj neutrofila (ABN) $< 1000/\text{mm}^3$ ili je broj trombocita

$< 50\,000/\text{mm}^3$. U sljedećim se ciklusima može istodobno primijeniti G-CSF (ili GM-CSF) kako bi se poboljšala krvna slika kad je $\text{ABN} < 1000/\text{mm}^3$.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina utvrđena na malom broju bolesnika s povišenom razinom ukupnog bilirubina ne razlikuje se od one u bolesnika s normalnom razinom ukupnog bilirubina. Međutim, dok se ne stekne dodatno iskustvo, a na temelju uočenog u programu kliničkih ispitivanja liječenja karcinoma dojke i jajnika, u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebno je smanjiti dozu pegiliranog liposomskog doksorubicina na sljedeći način: kod uvođenja lijeka, ako je bilirubin između 1,2 – 3,0 mg/dl, prva se doza smanjuje za 25%. Ako je bilirubin $> 3,0$ mg/dl, prva se doza smanjuje za 50%. Ako bolesnik podnese prvu dozu bez povećanja razine serumskog bilirubina ili vrijednosti jetrenih enzima, doza se u 2. ciklusu može povećati na sljedeću višu razinu, tj. ako je prva doza bila smanjena za 25%, treba je povećati na punu dozu u 2. ciklusu; ako je prva doza bila smanjena za 50%, treba je povećati na 75% pune doze u 2. ciklusu. Dozu je moguće povećati do pune doze u sljedećim ciklusima ukoliko se lijek dobro podnosi. Pegilirani liposomski doksorubicin može se primijeniti u bolesnika s metastazama u jetri i istovremeno povišenom razinom bilirubina i jetrenih enzima do 4 puta iznad gornje granice normale. Prije primjene pegiliranog liposomskog doksorubicina treba provjeriti funkciju jetre pomoću uobičajenih laboratorijskih pretraga, kao što su određivanje razine ALT-a/AST-a, alkalne fosfataze i bilirubina.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se doksorubicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, nije potrebno prilagođivati dozu. Podaci populacijske farmakokinetike (ispitane u rasponu klirensa kreatinina od 30 - 156 ml/min) pokazuju da funkcija bubrega ne utječe na klirens doksorubicina. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min.

Bolesnici s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om koji su splenektomirani

Budući da nema iskustva s primjenom lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal u bolesnika koji su imali splenektomiju, ne preporučuje se liječenje ovim lijekom.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. ZOLSKETIL pegylated liposomal se ne preporučuje u bolesnika mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Populacijska analiza pokazuje da dob u ispitivanom rasponu (21 – 75 godina) ne mijenja značajno farmakokinetiku doksorubicina.

Način primjene

ZOLSKETIL pegylated liposomal primjenjuje se obliku intravenske infuzije. Za daljnje upute za pripremu i posebne mjere za rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

ZOLSKETIL pegylated liposomal se ne smije primjenjivati u obliku bolus injekcije ili nerazrijeđene disperzije. Preporučuje se infuzijsku cijev za pegilirani liposomski doksorubicin spojiti preko postraničnog otvora infuzijske cijevi za intravensku primjenu 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze, kako bi se postiglo dodatno razrijeđenje i smanjio rizik za trombozu i ekstravazaciju. Infuzija se može primijeniti kroz perifernu venu. Nemojte primjenjivati putem infuzijske cijevi s ugrađenim filterom. Pegilirani liposomski doksorubicin ne smije se davati intramuskularnim ili supkutanim putem (vidjeti dio 6.6).

Za doze < 90 mg: pegilirani liposomski doksorubicin razrijediti u 250 ml 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za infuziju.

Za doze ≥ 90 mg: pegilirani liposomski doksorubicin razrijediti u 500 ml 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za infuziju.

Karcinom dojke/karcinom jajnika/multipli mijelom

Kako bi se smanjio rizik za reakciju na infuziju, početna se doza primjenjuje brzinom koja ne prelazi 1 mg/min. Ako nije opažena reakcija na infuziju, sljedeće infuzije pegiliranog liposomskog doksorubicina mogu se primijeniti u trajanju od 60 minuta.

U bolesnika s reakcijom na infuziju, način primjene infuzije potrebno je prilagoditi na sljedeći način: 5% ukupne doze treba dati polaganom infuzijom tijekom prvih 15 minuta. Ukoliko nema reakcije na infuziju, brzina infuzije može se tijekom sljedećih 15 minuta udvostručiti. U slučaju dobrog podnošenja infuzije, istu je moguće dovršiti tijekom sljedećih sat vremena, uz ukupno trajanje cijele infuzije od 90 minuta.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Doza pegiliranog liposomskog doksorubicina razrjeđuje se u 250 ml otopine 50 mg/ml (5 %) glukoze za infuziju i primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki ili soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Pegilirani liposomski doksorubicin ne smije se primjenjivati za liječenje Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om koji se može učinkovito liječiti lokalnom terapijom ili sistemskim alfa-interferonom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom na razlike u farmakokinetičkom profilu i rasporedu doziranja, pegilirani liposomski doksorubicin ne smije se međusobno zamjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Kardiotoksičnost

Preporučuje se često rutinsko snimanje EKG-a svih bolesnika koji primaju pegilirani liposomski doksorubicin. Prolazne promjene u EKG nalazu, kao što su izravnavanje T-vala, depresija S-T segmenta i benigne aritmije ne smatraju se obaveznim indikacijama za prekid liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Međutim, skraćenje QRS kompleksa smatra se indikativnijim za srčanu toksičnost. Nastupi li ova promjena, potrebno je razmotriti primjenu biopsije endomiokarda, pretrage koja će definitivno potvrditi radi li se o antraciklinskom oštećenju miokarda.

Postupci procjene i praćenja srčanih funkcija koji su specifičniji od EKG-a su ehokardiografsko mjerenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke ili, po mogućnosti, višekanalna angiografija (engl. *Multigated Angiography*, MUGA). Ovi se postupci moraju rutinski primijeniti prije početka liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom i periodično ponavljati tijekom liječenja. Procjena funkcije lijeve klijetke smatra se obvezatnom prije svake dodatne primjene pegiliranog liposomskog doksorubicina koja premašuje doživotnu kumulativnu dozu antraciklina od 450 mg/m².

Gore spomenute pretrage i postupci praćenja rada srca tijekom liječenja antraciklinima primjenjuju se sljedećim redoslijedom: snimanje EKG-a, mjerenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke, biopsija endomiokarda. Ako rezultat neke pretrage pokaže moguće oštećenje srca povezano s liječenjem pegiliranim liposomskim doksorubicinom, potrebno je pažljivo procijeniti korist od nastavka liječenja u odnosu na rizik od oštećenja miokarda.

U bolesnika sa srčanom bolešću kojima je potrebno liječenje, primijenite pegilirani liposomski doksorubicin samo kada je korist od liječenja veća od rizika za bolesnika.

Budite oprezni kod bolesnika s oštećenom srčanom funkcijom koji primaju pegilirani liposomski doksorubicin.

U slučaju sumnje na kardiomiopatiju, tj. kad je ejekcijska frakcija lijeve klijetke znatno smanjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja i/ili je niža od prognostički relevantne vrijednosti (npr. < 45%),

moguće je razmotriti biopsiju endomiokarda, a korist od nastavka liječenja mora se pažljivo procijeniti u odnosu na rizik od razvoja ireverzibilnog srčanog oštećenja.

Kongestivno zatajenje srca zbog kardiomiopatije može nastupiti iznenada, bez prethodnih promjena u EKG-u, a može se pojaviti i nekoliko tjedana nakon prekida liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika koji su primali druge antracikline. Ukupna doza doksorubicinklorida uključuje i svako prethodno (ili istovremeno) liječenje kardiotskičnim spojevima, kao što su drugi antraciklini/antrakinoni ili npr. 5-fluorouracil. Kardiotskičnost može nastati i pri kumulativnim dozama antraciklina manjim od 450 mg/m² u bolesnika koji su prethodno prošli zračenje sredoprsja ili onih koji istovremeno primaju ciklofosamid.

Kardiološki sigurnosni profil kod preporučenog rasporeda doziranja za karcinom dojke i karcinom jajnika (50 mg/m²) sličan je sigurnosnom profilu doze od 20 mg/m² u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om (vidjeti dio 4.8).

Mijelosupresija

Mnogi bolesnici koji se liječe pegiliranim liposomskim doksorubicinom na početku liječenja imaju mijelosupresiju zbog čimbenika kao što su postojeća infekcija HIV-om ili brojni lijekovi koje uzimaju istovremeno ili su ih prije uzimali, ili tumori koji zahvaćaju koštanu srž. U pivotalnom kliničkom ispitivanju u bolesnica s karcinomom jajnika liječenih dozom od 50 mg/m² mijelosupresija je općenito bila blaga do umjerena, reverzibilna i nije bila povezana s epizodama neutropenijske infekcije ili sepse. Štoviše, u kontroliranom kliničkom ispitivanju pegiliranog liposomskog doksorubicina u usporedbi s topotekanom, incidencija sepse povezane s liječenjem bila je znatno manja u bolesnica s karcinomom jajnika liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom nego u skupini liječenoj topotekanom. Slično niska incidencija mijelosupresije nađena je u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke koje su primale pegilirani liposomski doksorubicin kao prvu liniju u kliničkom ispitivanju. Za razliku od iskustva u bolesnica s karcinomom dojke ili karcinomom jajnika, čini se da je mijelosupresija nuspojava koja ograničava dozu u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om (vidjeti dio 4.8). Zbog moguće supresije koštane srži, za vrijeme trajanja liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom potrebne su česte kontrole krvne slike, a najmanje prije primjene svake doze pegiliranog liposomskog doksorubicina.

Trajna teška mijelosupresija može dovesti do superinfekcije ili krvarenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om u usporedbi s režimom bleomicin/vinkristin, oportunističke infekcije bile su prividno češće za vrijeme liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Bolesnici i liječnici moraju biti svjesni ove povećane incidencije i prema potrebi poduzeti odgovarajuće korake.

Sekundarne hematološke zloćudne bolesti

Kao i kod drugih antineoplastičkih lijekova koji izazivaju oštećenje DNA, u bolesnika koji su bili liječeni kombiniranom terapijom s pegiliranim liposomskim doksorubicinom zabilježene su sekundarne akutne mijeloične leukemije i mijelodisplazije. Stoga svaki bolesnik koji se liječi doksorubicinom treba biti pod hematološkim nadzorom.

Sekundarne neoplazme u ustima

Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi sekundarnog karcinoma usta u bolesnika koji su dugotrajno (duže od jedne godine) izloženi pegiliranom liposomskom doksorubicinu ili u onih koji primaju kumulativnu dozu pegiliranog liposomskog doksorubicina veću od 720 mg/m². Slučajevi sekundarnog karcinoma usta bili su dijagnosticirani i tijekom liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom, kao i do 6 godina nakon posljednje doze. Bolesnici se moraju pregledavati u redovitim intervalima radi moguće prisutnosti ulceracija u ustima ili bilo koje nelagode u ustima koja bi mogla ukazivati na sekundarni karcinom usta.

Reakcije povezane s infuzijom

Nakon početka infuzije pegiliranog liposomskog doksorubicina, u roku od nekoliko minuta mogu nastupiti ozbiljne, po nekad po život opasne reakcije na infuziju, nalik alergijskim ili anafilaktoidnim reakcijama, uz simptome koji uključuju astmu, napade crvenila, urtikariju, bolove u prsištu, vrućicu, hipertenziju, tahikardiju, svrbež, znojenje, nedostatak daha, edem lica, zimice, bolove u leđima, stezanje u prsištu i grlu i/ili hipotenziju. Vrlo rijetko primijećene su i konvulzije povezane s reakcijama na infuziju (vidjeti dio 4.8). Privremeni prekid infuzije obično dovodi do povlačenja ovih simptoma bez daljnjeg liječenja. Međutim, treba imati dostupne lijekove za hitno liječenje ovih simptoma (npr. antihistaminike, kortikosteroide, adrenalin i antikonvulzive), kao i opremu za pružanje hitne pomoći. U većine bolesnika liječenje se može nastaviti nakon što se svi simptomi povuku bez ponavljanja. Reakcije na infuziju rijetko se ponavljaju nakon prvog ciklusa liječenja. U svrhu smanjenja rizika za reakciju na infuziju, početnu dozu treba primijeniti brzinom koja nije veća od 1 mg u minuti (vidjeti dio 4.2).

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE)

PPE karakterizira izbijanje bolnih, makularnih crvenih kožnih promjena. U bolesnika s ovom nuspojavom, ona se u načelu opaža nakon dva ili tri ciklusa liječenja. Pобољшanje obično nastupa u roku od 1 do 2 tjedna, a u nekim slučajevima može proći i do 4 tjedna ili dulje do potpunog povlačenja. Za profilaksu i liječenje PPE-a primjenjivali su se piridoksin u dozi od 50 do 150 mg na dan i kortikosteroidi, no te terapije nisu ocijenjene u ispitivanjima faze III. Druge metode prevencije i liječenja PPE-a uključuju hlađenje šaka i stopala izlaganjem hladnoj vodi (namakanje, kupke ili plivanje), izbjegavanje prekomjerne topline/vruće vode i nepokrivanje (ne nositi čarape, rukavice ili uske cipele). Čini se da je PPE prvenstveno povezan s rasporedom doziranja i može se ublažiti produljenjem intervala između doza za 1 do 2 tjedna (vidjeti dio 4.2). Međutim, ova reakcija u nekih bolesnika može biti teška i onesposobljavajuća te može zahtijevati prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Intersticijska bolest pluća (IBP)

Intersticijska bolest pluća (IBP), koja može akutno nastupiti, primijećena je u bolesnika koji su primali pegilirani liposomalni doksorubicin, uključujući smrtno ishode (vidjeti dio 4.8). Ako u bolesnika dođe do pogoršanja respiratornih simptoma poput dispneje, suhog kašlja i vrućice, potrebno je prekinuti primjenu lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal i bolesnika hitno pregledati. Ako se potvrdi IBP, potrebno je prekinuti primjenu lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal i bolesnika liječiti na odgovarajući način.

Ekstravazacija

Premda je lokalna nekroza nakon ekstravazacije prijavljena vrlo rijetko, pegilirani liposomski doksorubicin smatra se iritansom. Ispitivanja na životinjama pokazuju da primjena doksorubicinklorida u liposomalnom obliku smanjuje mogućnost oštećenja zbog ekstravazacije. Ako se pojave bilo kakvi znakovi ili simptomi ekstravazacije (npr. bockanje, eritem), odmah prekinite infuziju i nastavite s primjenom lijeka kroz drugu venu. Primjena leda na mjestu ekstravazacije tijekom približno 30 minuta može pomoći ublažiti lokalnu reakciju. Pegilirani liposomski doksorubicin ne smije se davati intramuskularnim ni supkutanim putem.

Bolesnici s dijabetesom

Pegilirani liposomski doksorubicin sadrži saharozu i doza se primjenjuje u otopini 50 mg/ml (5 %) glukoze za infuziju.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za česte nuspojave zbog kojih je potrebno prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu, vidjeti dio 4.8.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija drugih lijekova s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, iako su provedena kombinirana ispitivanja faze II s konvencionalnim lijekovima za kemoterapiju u bolesnika sa zloćudnim ginekološkim bolestima. Potreban je oprez kod istovremene

primjene lijekova za koje se zna da ulaze u interakciju sa standardnim oblikom doksorubicinklorida. Pegilirani liposomski doksorubicin, kao i drugi pripravci doksorubicinklorida, može pojačati toksičnost drugih antitumorskih terapija. Za vrijeme kliničkih ispitivanja u bolesnika sa solidnim tumorima (uključujući karcinom dojke i jajnika), koje su istovremeno primale ciklofosamid ili taksane, nisu primijećeni nikakvi dodatni znakovi toksičnosti. U bolesnika s AIDS-om, pogoršanje hemoragijskog cistitisa izazvanog ciklofosamidom i pojačanje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina zabilježeni su uz primjenu standardnog doksorubicinklorida. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni drugih citotoksičnih lijekova, osobito onih mijelotoksičnih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala doksorubicinklorida (vidjeti dio 5.3), žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom i tijekom 8 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarcima se preporučuje primjena učinkovite kontracepcije i izbjegavanje začeća djeteta dok primaju pegilirani liposomski doksorubicin i tijekom 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Postoji sumnja da doksorubicinklorid uzrokuje ozbiljne urođene mane kada se primjenjuje tijekom trudnoće. Stoga se pegilirani liposomski doksorubicin ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće osim ako ne postoji jasna potreba.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pegilirani liposomski doksorubicin u majčino mlijeko ljudi. Zbog toga što se mnogi lijekovi, uključujući antracikline, izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene djece, majke moraju prekinuti dojenje prije početka liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ženama s HIV infekcijom liječnici preporučuju da ne doje svoju djecu ni u kojim okolnostima, kako bi izbjegle prijenos HIV-a.

Plodnost

Učinak doksorubicinklorida na plodnost u ljudi nije procijenjen (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pegilirani liposomski doksorubicin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u do sada provedenim kliničkim ispitivanjima omaglica i somnolencija su bile nečesto povezane (< 5%) s primjenom pegiliranog liposomskog doksorubicina. Bolesnici koji pate od ovih simptoma moraju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su neutropenija, mučnina, leukopenija, anemija i umor.

Teške nuspojave (nuspojave 3./4. stupnja koje su se javile u $\geq 2\%$ bolesnika) bile su neutropenija, PPE, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitis, umor, proljev, povraćanje, mučnina, pireksija, dispneja i upala pluća. Manje česte teške nuspojave uključivale su upalu pluća prouzročenu mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii*, bol u abdomenu, citomegalovirusnu infekciju uključujući citomegalovirusni koriorretinitis, asteniju, srčani zastoj, zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, plućnu emboliju, tromboflebitis, vensku trombozu, anafilaktičku reakciju, anafilaktoidnu reakciju, toksičnu epidermalnu nekrolizu i Stevens-Johnsonov sindrom.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 5 sažeto su prikazane nuspojave lijeka koje su se javile u 4231 bolesnika koji je primao pegilirani liposomski doksorubicin za liječenje karcinoma dojke, karcinoma jajnika, multiplog mijeloma ili Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om. Nuspojave zabilježene nakon stavljanja

lijeka u promet također su uključene i označene s „b“. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, gdje je relevantno, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave u bolesnika koji su primali pegilirani liposomski doksorubicin

Klasifikacija organskih sustava	Svi stupnjevi učestalosti	Nuspojava na lijek
Infekcije i infestacije	Često	sepsa
		upala pluća
		upala pluća prouzročena <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		citomegalovirusna infekcija, uključujući citomegalovirusni korioretinitis
		infekcija kompleksom <i>Mycobacterium avium</i>
		kandidijaza
		herpes zoster
		infekcija mokraćnih puteva
		infekcija
		infekcija gornjih dišnih putova
		oralna kandidijaza
		folikulitis
		faringitis
		nazofaringitis
	Manje često	herpes simpleks
	Rijetko	gljivična infekcija
		oportunistička infekcija (uključujući sljedećim mikroorganizmima: <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
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	akutna mijeloična leukemija ^b
		mijelodisplastični sindrom ^b
		neoplazma u ustima ^b
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	leukopenija
		neutropenija
		limfopenija
		anemija (uključujući hipokromnu anemiju)
	Često	trombocitopenija
		febrilna neutropenija
	Manje često	pancitopenija
		trombocitoza
	Rijetko	zatajenje koštane srži
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost
		anafilaktička reakcija
	Rijetko	anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit
	Često	kaheksija
		dehidracija
		hipokalijemija
		hiponatrijemija
		hipokalcijemija
	Manje često	hiperkalijemija

Psihijatrijski poremećaji	Često	hipomagnezijemija
		stanje konfuzije
		anksioznost
		depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često	nesanica
		periferna neuropatija
		periferna senzorna neuropatija
		neuralgija
		parestezija
		hipoestezija
		disgeuzija
		glavobolja
		letargija
		omaglica
	Manje često	polineuropatija
		konvulzije
		sinkopa
		dizestezija
		somnolencija
Poremećaji oka	Često	konjunktivitis
	Manje često	zamagljen vid
		pojačano suzenje
	Rijetko	retinitis
Srčani poremećaji ^a	Često	tahikardija
	Manje često	palpitacije
		srčani zastoj
		zatajenje srca
		kongestivno zatajenje srca
		kardiomiopatija
		kardiotoksičnost
	Rijetko	ventrikularna aritmija
		blok desne grane snopa
		poremećaj provođenja
		atrioventrikularni blok
		cijanoza
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
		hipotenzija
		navale crvenila
	Manje često	plućna embolija
		nekroza na mjestu primjene infuzije (uključujući nekrozu mekog tkiva i nekrozu kože)
		flebitis
		ortostatska hipotenzija
	Rijetko	tromboflebitis
		venska tromboza
		vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja
		dispneja pri naporu
		epistaksa
		kašalj
	Manje često	astma
		nelagoda u prsima
	Rijetko	stezanje u grlu
	Nepoznato	intersticijska bolest pluća

Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	stomatitis
		mučnina
		povraćanje
		proljev
		konstipacija
	Često	gastritis
		aftozni stomatitis
		ulceracije u ustima
		dispepsija
		disfagija
		ezofagitis
		bol u abdomenu
		bol u gornjem dijelu abdomena
		bol u ustima
		suha usta
	Manje često	flatulencija
		gingivitis
	Rijetko	glositis
		ulceracije na usnama
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije ^a
		osip (uključujući eritematozni, makulopapularni i papularni osip)
		alopecija
	Često	ljuštenje kože
		mjehurići
		suha koža
		eritem
		pruritus
		hiperhidroza
		hiperpigmentacija kože
	Manje često	dermatitis
		eksfolijativni dermatitis
		akne
		kožni ulkus
		alergijski dermatitis
		urtikarija
		promjene boje kože
		petehije
		poremećaj pigmentacije
		poremećaj noktiju
	Rijetko	toksična epidermalna nekroliza
		multiformni eritem
		bulozni dermatitis
		lihenoidna keratoza
	Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ^b
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	mišićno-koštana bol (uključujući mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u leđima, bol u ekstremitetima)
	Često	mišićni grčevi
		mialgija
		artralgija
		bol u kostima
	Manje često	mišićna slabost
Poremećaji bubrega	Često	dizurija

i mokraćnog sustava	Nepoznato	Lokalizirana bubrežna trombotična mikroangiopatija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	bol u dojkama
	Rijetko	vaginalna infekcija
		eritem skrotuma
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	pireksija
		umor
	Često	reakcija na infuziju
		bol
		bol u prsištu
		bolest nalik gripi
		zimica
		upala sluznice
		astenija
		malaksalost
		edem
		periferni edem
	Manje često	ekstravazacija na mjestu primjene
		reakcija na mjestu primjene injekcije
		edem lica
		hipertermija
	Rijetko	poremećaj sluznice
Pretrage	Često	smanjenje tjelesne težine
	Manje često	smanjena ejakcijska frakcija
	Rijetko	odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze)
		povišene vrijednosti kreatinina u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	odzivna radijacijska upalna reakcija ^a

^a Vidjeti Opis odabranih nuspojava

^b Nuspojava zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Palmaro-plantarna eritrodizestezija

Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma dojke/jajnika bila je palmaro-plantarna eritrodizestezija (PPE). Ukupna prijavljena incidencija PPE-a iznosila je 41,3% u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma jajnika odnosno 51,1% u kliničkim ispitivanjima kod karcinoma dojke. Učinci su većinom bili blagi, a teški slučajevi (3. stupnja) zabilježeni su u 16,3% odnosno 19,6% bolesnika. Prijavljena incidencija po život opasnih slučajeva (4. stupnja) iznosila je < 1%. PPE nije često doveo do trajnog prekida liječenja (u 1,9% i 10,8% slučajeva). PPE je prijavljen u 16% bolesnika s multiplim mijelomom liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom u kombinaciji s borteomibom. PPE 3. stupnja prijavljen je u 5% bolesnika, a nije prijavljen nijedan događaj PPE-a 4. stupnja. Stopa PPE-a bila je znatno niža u populaciji bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om (1,3% događaja bilo kojeg stupnja, 0,4% događaja 3. stupnja PPE-a, nijedan događaj 4. stupnja). Vidjeti dio 4.4.

Oportunističke infekcije

Nuspojave u dišnom sustavu bile su česte u kliničkim ispitivanjima pegiliranog liposomskog doksorubicina i mogu biti povezane s oportunističkim infekcijama u populaciji bolesnika s AIDS-om. Oportunističke infekcije primijećene su u bolesnika s Kaposijevim sarkomom nakon primjene

pegiliranog liposomskog doksorubicina, a često se bilježe u bolesnika s imunodeficijencijom prouzročenom HIV-om. Najčešće oportunističke infekcije opažene u kliničkim ispitivanjima bile su kandidijaza, citomegalovirusna infekcija, herpes simpleks, upala pluća prouzročena mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii* i infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*.

Kardiotoksičnost

Povećana incidencija kongestivnog zatajenja srca povezana je s liječenjem doksorubicinom u doživotnim kumulativnim dozama $> 450 \text{ mg/m}^2$ ili pri nižim dozama u bolesnika s rizičnim čimbenicima za srčanu bolest. Biopsije endomiokarda u devet od deset bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om koji su primili kumulativnu dozu pegiliranog liposomskog doksorubicina veću od 460 mg/m^2 nisu pokazale prisutnost antraciklinom prouzročene kardiomiopatije. Preporučena doza pegiliranog liposomskog doksorubicina za bolesnike s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om iznosi 20 mg/m^2 svaka dva do tri tjedna. Kumulativna doza pri kojoj bi kardiotoksičnost bila razlog za zabrinutost u ovih bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om ($> 400 \text{ mg/m}^2$) bila bi doza primljena u više od 20 ciklusa liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom tijekom 40 do 60 tjedana.

Dodatno su učinjene biopsije endomiokarda u 8 bolesnika sa solidnim tumorima koji su primili kumulativne doze antraciklina od 509 mg/m^2 – 1680 mg/m^2 . Prema Billinghamovoj ljestvici bodovanja kardiotoksičnost je bila stupnja 0 – 1,5. Ovi stupnjevi odgovaraju stanju odsutnosti srčane toksičnosti ili blage srčane toksičnosti.

U pivotalnom ispitivanju faze III usporedbe s doksorubicinom, 58/509 (11,4%) randomiziranih ispitanika (10 liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom u dozi od 50 mg/m^2 /svaka 4 tjedna nasuprot 48 liječenih doksorubicinom u dozi od 60 mg/m^2 /svaka 3 tjedna) ispunilo je za vrijeme liječenja ili praćenja kriterije za kardiotoksičnost definirane planom ispitivanja. Kardiotoksičnost je bila definirana kao smanjenje za 20 ili više bodova u odnosu na početno stanje ako je vrijednost ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) u mirovanju i dalje bila u normalnom rasponu, ili kao smanjenje za 10 ili više bodova ako je došlo do promjene LVEF-a (ispod donje granice normale). Niti jedan od 10 ispitanika liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom, koji su pokazivali znakove kardiotoksičnosti prema LVEF kriterijima, nije razvio znakove i simptome kroničnog zatajenja srca. Nasuprot tomu, 10 od 48 ispitanika liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom koji su pokazivali znakove kardiotoksičnosti prema LVEF kriterijima razvilo je i znakove i simptome kroničnog zatajenja srca.

U bolesnika sa solidnim tumorima, uključujući podskupinu bolesnika s karcinomom dojke i jajnika, liječenih dozom od 50 mg/m^2 po ciklusu uz doživotnu kumulativnu dozu antraciklina do 1532 mg/m^2 , incidencija klinički značajno poremećene srčane funkcije bila je niska. Od 418 bolesnika liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom u dozi od 50 mg/m^2 po ciklusu, kojima je na početku ispitivanja izmjeren LVEF i učinjeno najmanje jedno MUGA mjerenje tijekom praćenja, 88 bolesnika primilo je kumulativnu dozu antraciklina od $> 400 \text{ mg/m}^2$, što predstavlja razinu izloženosti povezanu s povećanim rizikom od kardiovaskularne toksičnosti kod konvencionalnog doksorubicina. Samo je 13 od ovih 88 bolesnika (15%) imalo najmanje jednu klinički značajnu promjenu u LVEF nalazu, koja je definirana kao vrijednost LVEF manja od 45% ili smanjenje LVEF za najmanje 20 bodova u odnosu na početno stanje. Nadalje, samo je u jednog bolesnika (kumulativna doza antraciklina od 944 mg/m^2) prekinuto ispitivano liječenje zbog kliničkih simptoma kongestivnog zatajenja srca.

Odzivna radijacijska upalna reakcija

Odzivna kožna reakcija zbog prethodne terapije zračenjem javlja se manje često uz primjenu pegiliranog liposomskog doksorubicina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje doksorubicinkloridom pogoršava toksične učinke mukozitisa, leukopenije i trombocitopenije. Liječenje akutnog predoziranja teško mijelosuprimiranih bolesnika sastoji se od hospitalizacije, antibiotika, transfuzija trombocita i granulocita i simptomatskog liječenja mukozitisa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citotoksični antibiotici (antraciklini), ATK oznaka: L01DB01.

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar je doksorubicinklorid, citotoksični antraciklinski antibiotik koji se dobiva iz *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Točan mehanizam antitumorskog djelovanja doksorubicina nije poznat. Općenito se vjeruje da je inhibicija sinteze DNA, RNA i proteina odgovorna za većinu citotoksičnih učinaka. To je vjerojatno rezultat interkalacije antraciklina između susjednih parova baza u dvostrukoj uzvojnici DNA, čime se sprječava njihovo razdvajanje kod replikacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano ispitivanje faze III u kojem je pegilirani liposomski doksorubicin uspoređivan s doksorubicinom u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke doврšilo je 509 bolesnica. Cilj određen planom ispitivanja bio je pokazati neinferiornost pegiliranog liposomskog doksorubicina u odnosu na doksorubicin te je i postignut, a omjer hazarda (HR) za preživljenje bez napredovanja bolesti iznosio je 1,00 (95% interval pouzdanosti (CI) za HR=0,82 – 1,22). Omjer hazarda za preživljenje bez napredovanja bolesti pri liječenju, nakon prilagođivanja na prognostičke varijable bio je u skladu s preživljenjem bez napredovanja bolesti u cjelokupne populacije uključene u ispitivanje (ITT populacija).

Primarna analiza kardiotoksičnosti pokazala je da je rizik od razvoja srčanog poremećaja kao posljedice kumulativne doze antraciklina bio značajno niži uz pegilirani liposomski doksorubicin nego doksorubicin (HR=3,16, $p < 0,001$). U kumulativnim dozama većima od 450 mg/m² nije bilo srčanih poremećaja uz pegilirani liposomski doksorubicin.

Komparativno ispitivanje faze III u kojem je pegilirani liposomski doksorubicin uspoređivan s topotekanom u bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika nakon neuspješne prve linije kemoterapije na bazi platine, doврšile su 474 bolesnice. Postojala je korist za ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) u bolesnica liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom u odnosu na bolesnice liječene topotekanom, kako je pokazao omjer hazarda (HR) od 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478), $p=0,050$. Postotak preživljenja bolesnica koje su primale pegilirani liposomski doksorubicin na kraju 1. godine ispitivanja iznosio je 56,3%, na kraju 2. godine 34,7%, a na kraju 3. godine 20,2% u usporedbi s postotkom preživljenja od 54,0%, 23,6% odnosno 13,2% u bolesnica liječenih topotekanom.

U podskupini bolesnica koje su reagirale na platinu, razlika je bila veća: HR od 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923), $p=0,017$. Postotci preživljenja bolesnica koje su primale pegilirani liposomski doksorubicin iznosili su 74,1% na kraju 1. godine, 51,2% na kraju 2. godine i 28,4% na kraju 3. godine u usporedbi s 66,2%, 31,0% i 17,5% u bolesnica liječenih topotekanom.

Liječenje je bilo slično u podskupini bolesnica otpornih na platinu: HR od 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387), $p=0,618$. Postotci preživljenja bolesnica koje su primale pegilirani liposomski doksorubicin iznosili su 41,5% na kraju 1. godine, 21,1% na kraju 2. godine i 13,8% na kraju 3. godine u usporedbi s preživljenjem od 43,2%, 17,2% i 9,5% u bolesnica liječenih topotekanom.

Randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III otvorenog tipa na usporednim skupinama kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene kombiniranog liječenja pegiliranim liposomskim doksorubicinom i bortezomibom s monoterapijom bortezomibom u bolesnika s multiplim mijelomom

koji su prethodno primili barem 1 liniju liječenja i u kojih bolest nije napredovala za vrijeme liječenja antraciklinima, uključilo je 646 bolesnika. U bolesnika liječenih kombiniranom terapijom pegiliranog liposomskog doksorubicina i borteomibom nastupilo je značajno poboljšanje vremena do napredovanja bolesti (engl. *time to progression*, TTP) kao mjere primarnog ishoda ispitivanja u usporedbi s bolesnicima liječenima monoterapijom borteomibom, kao što je pokazalo smanjenje rizika (engl. *risk reduction*, RR) od 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$, na temelju 407 TTP događaja. Medijan za TTP iznosio je 6,9 mjeseci u bolesnika liječenih monoterapijom borteomibom u usporedbi s 8,9 mjeseci u bolesnika liječenih kombinacijom pegiliranog liposomskog doksorubicina i borteomiba. Planom ispitivanja definirana interim analiza (na temelju 249 TTP događaja) potaknula je prijevremeni prekid ispitivanja zbog djelotvornosti. Ova interim analiza pokazala je smanjenje rizika za TTP od 45% (95% CI: 29-57%), $p < 0,0001$. Medijan za TTP iznosio je 6,5 mjeseci kod bolesnika liječenih monoterapijom borteomibom u usporedbi s 9,3 mjeseca kod bolesnika liječenih kombinacijom pegiliranog liposomskog doksorubicina i borteomiba. Ovi rezultati, premda nisu konačni, čine završnu analizu određenu planom ispitivanja. Konačna analiza za ukupno preživljenje (OS) napravljena nakon medijana praćenja u trajanju od 8,6 godina nije pokazala značajnu razliku u OS-u između dviju liječenih skupina. Medijan OS-a bio je 30,8 mjeseci (95% CI: 25,2-36,5 mjeseci) za bolesnike na monoterapiji borteomibom i 33,0 mjeseci (95% CI: 28,9-37,1 mjeseci) za bolesnike na kombiniranom liječenju pegiliranim liposomskim doksorubicinom s borteomibom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pegilirani liposomski doksorubicin je pegilirani liposomalni oblik doksorubicinklorida koji se dugo zadržava u krvotoku. Na površini pegiliranih liposoma nalaze se vezani segmenti hidrofilnog polimera metoksipolietilenglikola (MPEG). Ove linearne skupine MPEG-a pružaju se s površine liposoma, stvarajući zaštitni omotač koji smanjuje interakcije između dvoslojne lipidne membrane i komponenata plazme. To omogućuje liposomima pegiliranog liposomskog doksorubicina da dulje vrijeme cirkuliraju krvotokom. Pegilirani liposomi dovoljno su mali (prosječni promjer od približno 100 nm) da neoštećeni prođu (ekstravazacija) kroz krhke krvne žile koje opskrbljuju tumor. Prodiranje pegiliranih liposoma iz krvnih žila i njihov ulazak i nakupljanje u tumoru dokazano je u miševa s C-26 karcinomima debelog crijeva i u transgeničnih miševa s lezijama nalik Kaposijevom sarkomu. Osim toga, pegilirani liposomi imaju slabo propusni lipidni matriks i unutarnji vodeni puferski sustav koji zajedno čine omotač oko doksorubicinklorida i čuvaju ga dok se liposomi nalaze u krvotoku.

Farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina u plazmi u ljudi značajno se razlikuje od farmakokinetike standardnih pripravaka doksorubicinklorida zabilježene u literaturi. Farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina u nižim dozama ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$) je linearna. U rasponu doza od $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$, farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina je nelinearna. Standardni doksorubicinklorid opsežno se raspodjeljuje u tkiva (volumen raspodjele: 700 do 1100 l/m^2) i brzo eliminira klirensom ($24 \text{ do } 73 \text{ l/h/m}^2$). Nasuprot tomu, farmakokinetički profil pegiliranog liposomskog doksorubicina pokazuje da je pegilirani liposomski doksorubicin uglavnom ograničen na vaskularni volumen tekućine i da klirens doksorubicina u krvi ovisi o liposomalnom nosaču. Doksorubicin se oslobađa nakon što liposomi izađu iz krvotoka i uđu u tkivo.

U ekvivalentnim dozama, vrijednosti plazmatske koncentracije i AUC-a pegiliranog liposomskog doksorubicina koje uglavnom predstavljaju pegilirani liposomalni doksorubicinklorid (sadrži 90% do 95% izmjerene doksorubicina), značajno su veće od onih koje se postižu standardnim pripravcima doksorubicinklorida.

Pegilirani liposomski doksorubicin ne smije se međusobno zamjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Populacijska farmakokinetika

Farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina procijenjena je pristupom populacijske farmakokinetike u 120 bolesnika u 10 različitim kliničkim ispitivanjima. Farmakokinetiku pegiliranog liposomskog doksorubicina u rasponu doza od 10 mg/m^2 do 60 mg/m^2 najbolje opisuje nelinearni model u dva odjeljka s brzinom unosa prema kinetici nultog reda i eliminacijom prema Michaelis-Mentenovoj kinetici. Srednja vrijednost intrinzičkog klirensa pegiliranog liposomskog doksorubicina bila je $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (raspon $0,008 \text{ do } 0,152 \text{ l/h/m}^2$), a srednja vrijednost centralnog volumena

raspodjele bila je $1,93 \text{ l/m}^2$ (raspon $0,96 - 3,85 \text{ l/m}^2$) i približavala se vrijednosti plazmatskog volumena. Prividni poluvijek kretao se u rasponu 24 - 231 sat, uz srednju vrijednost od 73,9 sati.

Bolesnice s karcinomom dojke

Farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina utvrđena u 18 bolesnica s karcinomom dojke bila je slična farmakokinetici utvrđenoj u većoj populaciji od 120 bolesnika s raznim karcinomima. Srednja vrijednost intrinzičkog klirensa bila je $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (raspon $0,008 - 0,027 \text{ l/h/m}^2$), srednja vrijednost centralnog volumena raspodjele bila je $1,46 \text{ l/m}^2$ (raspon $1,10 - 1,64 \text{ l/m}^2$). Srednja vrijednost prividnog poluvijeka bila je 71,5 sati (raspon 45,2 – 98,5 sati).

Bolesnice s karcinomom jajnika

Farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina utvrđena u 11 bolesnica s karcinomom jajnika bila je slična farmakokinetici utvrđenoj u većoj populaciji od 120 bolesnika s raznim karcinomima. Srednja vrijednost intrinzičkog klirensa bila je $0,021 \text{ l/h/m}^2$ (raspon $0,009 - 0,041 \text{ l/h/m}^2$), a srednja vrijednost centralnog volumena raspodjele bila je $1,95 \text{ l/m}^2$ (raspon $1,67 - 2,40 \text{ l/m}^2$). Srednja vrijednost prividnog poluvijeka bila je 75,0 sati (raspon 36,1 – 125 sati).

Bolesnici s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om

Farmakokinetika pegiliranog liposomskog doksorubicina u plazmi utvrđena je u 23 bolesnika s Kaposijevim sarkomom koji su primili jednokratnu dozu od 20 mg/m^2 primijenjenu infuzijom u trajanju od 30 minuta. Farmakokinetički parametri pegiliranog liposomskog doksorubicina (koji primarno predstavljaju pegilirani liposomski doksorubicinklorid i niske razine neinkapsuliranog doksorubicinklorida) izmjereni nakon doze od 20 mg/m^2 prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Farmakokinetički parametri bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom

Parametar	Srednja vrijednost $\pm$ standardna pogreška 20 mg/m^2 (n=23)
Maksimalna koncentracija u plazmi* ($\mu\text{g/ml}$)	$8,34 \pm 0,49$
Klirens iz plazme (l/h/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Volumen raspodjele (l/m^2)	$2,72 \pm 0,120$
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	$590,00 \pm 58,7$
λ_1 poluvijek (sati)	$5,2 \pm 1,4$
λ_2 poluvijek (sati)	$55,0 \pm 4,8$

* Mjereno na kraju 30-minutne infuzije

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze na životinjama, profil toksičnosti pegiliranog liposomskog doksorubicina čini se vrlo sličnim profilu zabilježenom u ljudi koji dugotrajno primaju infuzije standardnog doksorubicinklorida. Kod pegiliranog liposomskog doksorubicina, inkapsuliranost doksorubicinklorida u pegiliranim liposomima rezultira različitom jačinom ovih učinaka, kako je dalje navedeno.

Kardiotoksičnost

Ispitivanja u kunića pokazala su da je pegilirani liposomski doksorubicin manje kardiotoksičan nego konvencionalni pripravci doksorubicinklorida.

Toksični učinci na kožu

U ispitivanjima provedenima nakon ponovljene primjene pegiliranog liposomskog doksorubicina u štakora i pasa, ozbiljne kožne upale i stvaranje ulkusa opažene su uz klinički značajne doze. U ispitivanju na psima, nastanak i težina tih lezija smanjili su se sniženjem doze ili produljenjem razmaka između primjene doza. Slične lezije na koži, koje su opisane kao palmarno-plantarna eritrodizestezijska, uočene su i u bolesnika nakon dugotrajne intravenske infuzije (vidjeti dio 4.8).

Anafilaktoidni odgovor

Za vrijeme ispitivanja toksičnosti ponovljene doze u pasa, nakon primjene pegiliranih liposoma (placebo) primijećen je akutni odgovor karakteriziran hipotenzijom, bljedom sluznica, salivacijom, povraćanjem i razdobljima hiperaktivnosti nakon kojih su slijedile hipoaktivnost i letargija. Sličan, ali manje težak odgovor bio je primijećen i u pasa liječenih pegiliranim liposomskim doksorubicinom i standardnim doksorubicinom. Premedikacija antihistaminicima smanjila je jačinu hipotenzivnog odgovora. Međutim, reakcija nije bila opasna po život i psi su se brzo oporavili nakon prekida liječenja.

Lokalna toksičnost

Ispitivanja supkutane podnošljivosti pokazuju da pegilirani liposomski doksorubicin, nasuprot standardnom doksorubicinkloridu, uzrokuje blažu lokalnu nadraženost ili oštećenje tkiva nakon eventualne ekstrasvazacije.

Mutagenost i kancerogenost

Premda ova ispitivanja nisu provedena s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, doksorubicinklorid, farmakološki djelatna tvar pegiliranog liposomskog doksorubicina, mutagen je i kancerogen. Pegilirani placebo liposomi niti su mutageni niti genotoksični.

Reproduktivna toksičnost

Pegilirani liposomski doksorubicin izazvao je blagu do umjerenu atrofiju jajnika i testisa u miševa nakon jednokratne doze od 36 mg/kg. Smanjena težina testisa i hipospermija bile su prisutne u štakora nakon ponovljenih doza $\geq 0,25$ mg/kg na dan, a difuzna degeneracija sjemenih kanalića i izrazito smanjenje spermatogeneze uočeno je u pasa nakon ponovljene doze od 1 mg/kg na dan (vidjeti dio 4.6).

Nefrotoksičnost

Ispitivanje je pokazalo da pegilirani liposomski doksorubicin u jednokratnoj intravenskoj dozi koja je više nego dvaput veća od kliničke doze toksično djeluje na bubrege u majmuna. Bubrežna toksičnost uočena je čak i uz niže jednokratne doze doksorubicinklorida u štakora i kunića. Budući da analiza baze podataka o sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuje na značajnu mogućnost nefrotoksičnosti pegiliranog liposomskog doksorubicina, navedeni nalazi dobiveni u majmuna možda nisu važni za procjenu rizika u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil- sn-glicero-3-fosfoetanolamin,
natrijeva sol (MPEG 2000-DSPE)
hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje
kolesterol
amonijev sulfat (E 517)
saharoza (E 473)
histidin
kloridna kiselina, koncentrirana (E 507) (za prilagodbu pH)
natrijev hidroksid (E 524) (za prilagodbu pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
18 mjeseci.

Nakon razrjeđivanja

- Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.
- S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika, a lijek se ne smije držati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Djelomično iskorištene bočice moraju se odbaciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I sa silikoniziranim sivim brombutilnim čepom i aluminijskim prstenom, s volumenom lijeka za primjenu od 10 ml (20 mg) ili 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal je dostupan u pakiranjima s jednom ili deset bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nemojte koristiti materijal koji pokazuje znakove taloženja ili sadrži neke druge čestice.

Potreban je oprez kod rukovanja disperzijom lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal. Obvezatno je korištenje rukavica. Ako ZOLSKETIL pegylated liposomal dođe u dodir s kožom ili sluznicama, odmah ga temeljito isperite vodom i sapunom. Način rukovanja lijekom ZOLSKETIL pegylated liposomal i njegovo zbrinjavanje moraju biti sukladni načinu rukovanja i zbrinjavanja drugih antitumorskih lijekova sukladno nacionalnim propisima.

Odredite dozu lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal koju ćete primijeniti (na temelju preporučene doze i površine tijela bolesnika). Izvucite odgovarajući volumen lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal u sterilnu štrcaljku. Morate se strogo pridržavati aseptične tehnike, budući da ZOLSKETIL pegylated liposomal ne sadrži nikakav konzervans niti bakteriostatsko sredstvo. Odgovarajuća doza lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal mora se prije primjene razrijediti u otopini 50 mg/ml (5 %) glukoze za infuziju. Za doze < 90 mg, razrijedite ZOLSKETIL pegylated liposomal u 250 ml, a za doze ≥ 90 mg, razrijedite ZOLSKETIL pegylated liposomal u 500 ml. Doza se može primijeniti infuzijom u trajanju od 60 ili 90 minuta, kako je opisano u dijelu 4.2.

Uporaba bilo kojeg drugog otapala osim otopine 50 mg/ml (5 %) glukoze za infuziju ili prisutnost bilo kakvog bakteriostatskog sredstva, kao što je benzilni alkohol, može izazvati taloženje lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Preporučuje se spajanje linije za infuziju lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal preko postraničnog ulaza na cijev za intravensku infuziju 50 mg/ml (5 %) glukoze. Infuzija se može dati kroz perifernu venu. Nemojte koristiti infuzijske cijevi s ugrađenim filtrima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 20 mg/10 ml****1. NAZIV LIJEKA**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju
doksorubicinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži 2 mg doksorubicinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje, N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin, natrijeva sol (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, amonijev sulfat, histidin, saharoza, voda za injekcije, koncentrirana kloridna kiselina, natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica

10 bočica

20 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte međusobno zamjenjivati s drugim formulacijama doksorubicinklorida.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

Djelomično upotrijebljene bočice treba baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1629/001 (1 bočica)

EU/1/22/1629/002 (10 bočica)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 50 mg/25 ml****1. NAZIV LIJEKA**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju
doksorubicinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka Zolsketil pegylated liposomal sadrži 2 mg doksorubicinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje, N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin, natrijeva sol (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, amonijev sulfat, histidin, saharoza, voda za injekcije, koncentrirana kloridna kiselina, natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica

10 bočica

50 mg/25 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte međusobno zamjenjivati s drugim formulacijama doksorubicinklorida.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično

Djelomično upotrijebljene bočice treba baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1629/003 (1 bočica)

EU/1/22/1629/004 (10 bočica)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA BOČICU 20 mg/10 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinklorid
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/10 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BOČICU 50 mg/25 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinklorid
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/25 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju doksorubicinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ZOLSKETIL pegylated liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Kako primjenjivati ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ZOLSKETIL pegylated liposomal i za što se koristi

ZOLSKETIL pegylated liposomal je antitumorski lijek.

ZOLSKETIL pegylated liposomal se primjenjuje u liječenju raka dojke u bolesnica s rizikom za srčane tegobe. ZOLSKETIL pegylated liposomal se primjenjuje i u liječenju raka jajnika. Primjenjuje se za uništavanje stanica raka, smanjenje veličine tumora, usporavanje rasta tumora i produljenje života.

ZOLSKETIL pegylated liposomal se također primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom, bortezomibom, u liječenju multiplog mijeloma (raka krvi) kod bolesnika koji su prethodno primili barem 1 liniju liječenja.

ZOLSKETIL pegylated liposomal se također primjenjuje za poboljšanje stanja kod Kaposijevog sarkoma gdje može izravnati, posvijetliti i čak smanjiti rak. Drugi simptomi Kaposijevog sarkoma, kao što su oticanje oko tumora, također se mogu smanjiti ili nestati.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži djelatnu tvar koja djeluje na stanice tako da selektivno ubija stanice raka. Doksorubicinklorid u lijeku ZOLSKETIL pegylated liposomal smješten je unutar sitnih kuglica koje se zovu pegilirani liposomi i koje pomažu da lijek iz krvi uđe u tkivo raka, a ne u normalno zdravo tkivo.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ZOLSKETIL pegylated liposomal

Nemojte primjenjivati ZOLSKETIL pegylated liposomal

- ako ste alergični na doksorubicinklorid, kikiriki ili soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Morate reći svom liječniku o sljedećem:

- ako uzimate neki lijek zbog bolesti srca ili bolesti jetre;

- ako imate šećernu bolest, zato što ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži šećer, zbog čega će Vam možda biti potrebno prilagoditi liječenje šećerne bolesti;
- ako imate Kaposijev sarkom i uklonili su Vam slezenu;
- ako primijetite ranice, promjenu boje ili bilo kakvu nelagodu u ustima;
- ako Vam koštana srž ne proizvodi dovoljnu količinu krvnih stanica;
- ako imate rak kod kojeg koštana srž proizvodi abnormalne krvne stanice;
- ako imate bolan, makularni crveni osip na koži;
- ako dođe do curenja nadražujućih tekućina ili lijekova iz vene u okolno tkivo;
- ako imate sindrom šaka-stopalo (crvenilo, oticanje i pojava mjehurića (jastučića ispunjenih tekućinom između površinskih slojeva kože) na dlanovima ruku i tabanima).

Strategije za sprječavanje i liječenje sindroma šaka-stopalo uključuju:

- namakanje šaka i/ili stopala u hladnoj vodi kada je moguće (npr. dok gledate televiziju, čitate ili slušate radio);
- ne pokrivanje šaka i stopala (ne nosite rukavice, čarape itd.);
- boravak u hladnim prostorima;
- primjena hladnih kupki tijekom toplog vremena;
- izbjegavanje intenzivnog vježbanja kojim možete ozlijediti stopala (npr. trčanje);
- izbjegavanje izlaganja kože jako vrućoj vodi (npr. jacuzzi, sauna);
- izbjegavanje uske obuće ili cipela s visokim potpeticama.

Piridoksin (vitamin B6):

- vitamin B6 izdaje se bez recepta;
- uzimajte 50-150 mg na dan čim se pojave prvi znakovi crvenila ili trnci.

Uočeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su primali pegilirani liposomalni doksorubicin, uključujući smrtno slučajeve. Simptomi intersticijske bolesti pluća su kašalj i nedostatak zraka, ponekad praćeni vrućicom, koji nisu potaknuti tjelesnom aktivnošću. Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite simptome koji mogu biti znakovi intersticijske bolesti pluća.

Djeca i adolescenti

ZOLSKETIL pegylated liposomal se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata, jer nije poznato kako će lijek djelovati na njih.

Drugi lijekovi i ZOLSKETIL pegylated liposomal

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika

- ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta;
- o svakom drugom lijeku za liječenje raka koji uzimate ili ste uzimali, zato što je potreban osobit oprez kad se radi o lijekovima koji smanjuju broj bijelih krvnih stanica jer ovaj lijek može prouzročiti daljnje smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Ako niste sigurni koje ste lijekove primali ili koje ste bolesti imali, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Budući da djelatna tvar doksorubicinklorid u lijeku ZOLSKETIL pegylated liposomal može prouzročiti urođene mane, važno je da obavijestite liječnika ako mislite da ste trudni. Žene moraju paziti da ne zatrudne i koristiti kontracepciju dok primaju ZOLSKETIL pegylated liposomal te tijekom osam mjeseci nakon prekida primjene lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal. Muškarci moraju koristiti kontracepciju dok primaju ZOLSKETIL pegylated liposomal te tijekom šest mjeseci nakon prekida primjene lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal, kako njihova partnerica ne bi zatrudnila.

Budući da doksorubicinklorid može biti štetan za dojenju djecu, žene moraju prekinuti dojenje prije početka liječenja lijekom ZOLSKETIL pegylated liposomal. Liječnici preporučuju ženama zaraženima HIV-om da ne doje svoju djecu ni pod kojim okolnostima kako bi izbjegle prijenos HIV-a.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ni koristiti alate ili strojeve ako zbog liječenja lijekom ZOLSKETIL pegylated liposomal osjećate umor ili pospanost.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži sojino ulje i natrij

ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal je jedinstveni oblik lijeka. Ne smije se međusobno zamjenjivati s drugim oblicima doksorubicinklorida.

Koliko lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal se daje

Ako se liječite zbog raka dojke ili raka jajnika, ZOLSKETIL pegylated liposomal ćete primati u dozi od 50 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine). Doza se ponavlja svaka 4 tjedna sve dok nema napredovanja bolesti i dok Vi dobro podnosite liječenje.

Ako se liječite zbog multiplog mijeloma, a već ste prethodno primili najmanje 1 liniju liječenja, ZOLSKETIL pegylated liposomal ćete primati u dozi od 30 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine) u obliku jednosatne infuzije u venu 4. dana trodnevnog ciklusa liječenja bortezomibom, neposredno nakon infuzije bortezomiba. Doza se ponavlja sve dok imate zadovoljavajući odgovor na liječenje i dobro ga podnosite.

Ako se liječite zbog Kaposijevog sarkoma, ZOLSKETIL pegylated liposomal ćete primati u dozi od 20 mg po kvadratnom metru površine tijela (na temelju Vaše tjelesne visine i težine). Doza se ponavlja svaka 2 do 3 tjedna tijekom 2 - 3 mjeseca, a potom onoliko često koliko je potrebno da se održi poboljšano stanje.

Kako se ZOLSKETIL pegylated liposomal daje

ZOLSKETIL pegylated liposomal će Vam davati liječnik putem dripa (infuzije) u venu. Ovisno o dozi i indikaciji, infuzija može trajati od 30 minuta do više od jednog sata (tj. 90 minuta).

Ako primijenite više lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal nego što ste trebali

Akutno predoziranje pogoršava nuspojave poput ranica u ustima ili smanjenja broja bijelih krvnih stanica i krvnih pločica. Liječenje će uključivati primjenu antibiotika, transfuziju krvnih pločica, primjenu čimbenika koji potiču proizvodnju bijelih krvnih stanica i simptomatsko liječenje ranica u ustima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Za vrijeme infuzije lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal mogu Vam se javiti sljedeće reakcije:

- teške alergijske reakcije, koje mogu uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; otežano gutanje ili disanje; osip koji svrbi (koprivnjača)
- upaljeni i suženi dišni putovi u plućima, što uzrokuje kašalj, piskanje pri disanju i nedostatak zraka (astma)
- navale crvenila, znojenje, zimica ili vrućica
- bol ili nelagoda u prsima

- bol u leđima
- visok ili nizak krvni tlak
- ubrzani otkucaji srca
- napadaji (konvulzije)

Može doći do istjecanja injekcijske tekućine iz vene u potkožno tkivo. Ako infuzija peče ili boli dok primete dozu lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- ako dobijete vrućicu, osjećate umor ili imate znakove modrica ili krvarenja (vrlo često)
- crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, uglavnom na šakama ili stopalima (tzv. sindrom šaka-stopalo). Ovi su učinci primijećeni vrlo često, a ponekad su i teški. U teškim slučajevima ti učinci mogu ometati neke svakodnevne aktivnosti, a mogu potrajati 4 tjedna ili dulje prije nego što se potpuno povuku. Liječnik će možda htjeti odgoditi početak i/ili smanjiti dozu u sljedećem ciklusu liječenja (pogledajte „Strategije za sprječavanje i liječenje sindroma šaka-stopalo“, iznad)
- ranice u ustima, jak proljev ili povraćanje ili mučninu (vrlo često)
- infekcije (često), uključujući infekcije pluća (upalu pluća) ili infekcije koje mogu utjecati na vid
- nedostatak zraka (često)
- jake bolove u trbuhu (često)
- izrazitu slabost (često)
- tešku alergijsku reakciju koja može uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla; poteškoće s gutanjem ili disanjem, osip koji svrbi (koprivnjača) (manje često)
- srčani zastoj (srce prestaje kucati); zatajenje srca, kod kojega srce ne pumpa dovoljno krvi u ostatak tijela, što uzrokuje nedostatak zraka i može dovesti do oticanja nogu (manje često)
- krvni ugrušak koji se kreće prema plućima i uzrokuje bol u prsima i nedostatka zraka (manje često)
- oticanje, toplinu ili osjetljivost na dodir u mekim tkivima na nogama, ponekad uz bol koja se pojačava pri stajanju ili hodanju (rijetko)
- težak ili po život opasan osip praćen mjehurićima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) ili po većem dijelu tijela (toksična epidermalna nekroliza) (rijetko)

Ostale nuspojave

Između infuzija može nastati sljedeće:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može povećati vjerojatnost infekcije. U rijetkim slučajevima, nizak broj bijelih krvnih stanica može dovesti do teške infekcije. Anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica) može prouzročiti umor, a smanjen broj krvnih pločica može povećati rizik od krvarenja. Zbog mogućih promjena u broju krvnih stanica redovito ćete obavljati krvne pretrage.
- smanjen tek
- zatvor
- kožni osipi, uključujući crvenilo kože, alergijski kožni osip, crveni ili izdignuti kožni osip
- gubitak kose
- bol, uključujući bol u mišićima i mišićima prsišta, zglobovima, rukama ili nogama
- izrazit umor

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije, uključujući teške infekcije po cijelom tijelu (sepsa), infekcije pluća, virusnu infekciju herpes zoster, jednu vrstu bakterijske infekcije (infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*), infekciju mokraćnih putova, gljivičnu infekciju (uključujući infekciju kandidom i infekciju kandidom u ustima), infekciju korijena dlake, upaljeno ili nadraženo grlo, infekciju nosa, sinusa ili grla (prehlada)
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila), praćen vrućicom

- izrazit gubitak težine i gubitak mišićne mase, nedostatak vode u tijelu (dehidracija), niske razine kalija, natrija ili kalcija u krvi
- smetenost, tjeskoba, depresija, poteškoće sa spavanjem
- oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta boli, bolovi u živcima, neobični osjeti na koži (trnci ili mravinjanje), smanjeni osjeti ili osjetljivost, osobito kože
- promjena osjeta okusa, glavobolja, jaka pospanost uz sniženu razinu energije, omaglica
- upala očiju (konjunktivitis)
- ubrzani otkucaji srca
- visok ili nizak krvni tlak, navale crvenila
- nedostatak zraka koji može izazvati tjelesna aktivnost, krvarenje iz nosa, kašalj
- upaljena sluznica želuca ili jednjaka, čirevi (ranice) u ustima, probavne tegobe, poteškoće s gutanjem, bol u ustima, suha usta
- kožne tegobe, uključujući perutavu ili suhu kožu, crvenilo kože, mjehuriće ili ulceracije (ranice) na koži, svrbež, tamne mrlje na koži
- prekomjerno znojenje
- mišićni grčevi ili bolovi u mišićima
- bol, uključujući bol u mišićima, kostima ili leđima
- bol pri mokrenju
- alergijska reakcija na infuziju lijeka, bolest nalik gripi, zimica, upaljene sluznice tjelesnih šupljina i kanala kao što su nos, usta ili dušnik, osjećaj slabosti, opće loše osjećanje, oticanje zbog nakupljanja tekućine u tijelu, oticanje šaka, zglobova ili stopala
- gubitak težine

Kada se ZOLSKETIL pegylated liposomal primjenjuje u monoterapiji, vjerojatnost pojave nekih ovih učinaka je manja, a neki se uopće ne javljaju.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- virusna infekcija herpes simpleks (herpes na usnama ili genitalni herpes), gljivična infekcija
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica, povećan broj trombocita (stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi)
- alergijska reakcija
- visoka razina kalija u krvi, niska razina magnezija u krvi
- oštećenje živaca koje zahvaća više dijelova tijela
- napadaji (konvulzije), nesvjestica
- neugodni ili bolni osjeti, osobito na dodir, pospanost
- zamagljen vid, suzne oči
- osjećaj ubrzanog ili nepravilnog kucanja srca (palpitacije), bolest srčanog mišića, oštećenje srca
- oštećenje tkiva (nekroza) na mjestu primjene injekcije, upala vena koja može uzrokovati oticanje i bol, omaglica pri sjedanju iz ležećeg položaja ili ustajanju iz sjedećeg položaja
- nelagoda u prsnom košu
- vjetrovi, upala desni (gingivitis)
- kožne tegobe ili osipi, uključujući perutanje ili ljuštenje kože, alergijski kožni osip, čireve (ranice) ili koprivnjaču, promjena boje kože, promjenu prirodne boje (pigmenta) kože, male crvene ili ljubičaste mrlje uzrokovane potkožnim krvarenjem, problemi s noktima, akne
- mišićna slabost
- bol u dojka
- nadražnost ili bol na mjestu primjene injekcije
- otečeno lice, visoka tjelesna temperatura
- ponovna pojava simptoma (kao što su upala, crvenilo ili bol) na dijelu tijela na kojem je prethodno primijenjena terapija zračenjem ili je bio oštećen uslijed injekcije kemoterapijskog lijeka u venu

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- infekcija koja se javlja u osoba s oslabljenim imunim sustavom
- nizak broj krvnih stanica koje nastaju u koštanoj srži
- upala mrežnice koja može dovesti do promjena vida ili sljepoće

- poremećaj srčanog ritma, odstupanja u nalazima EKG-a (elektrokardiograma) koja mogu biti praćena usporenim otkucajima srca, srčana tegoba koja utječe na srčane otkucaje i ritam, plavičasta boja kože i sluznica uzrokovana niskom razinom kisika u krvi
- proširenje krvnih žila
- osjećaj stezanja u grlu
- bolan i otečen jezik, čir (ranica) na usni
- kožni osip praćen mjehurićima ispunjenima tekućinom
- infekcija rodnice, crvenilo skrotuma
- tegobe sa sluznicama tjelesnih šupljina i kanala kao što su nos, usta ili dušnik
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, povišena razina „kreatinina“ u krvi

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- rak krvi koji se razvija brzo i zahvaća krvne stanice (akutna mijeloična leukemija), bolest koštane srži koja zahvaća krvne stanice (mijelodisplastični sindrom), rak usta ili usana
- kašalj i nedostatak zraka, koji mogu biti praćeni vrućicom, a nisu potaknuti tjelesnom aktivnošću (intersticijska bolest pluća)
- začepljenje vrlo malih krvnih žila u bubrezima (lokalizirana bubrežna trombotična mikroangiopatija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ZOLSKETIL pegylated liposomal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika, a lijek se ne smije držati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Djelomično iskorištene bočice moraju se odbaciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite znakove taloženja ili bilo kakve druge čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži

- Djelatna tvar je doksorubicinklorid. Jedan ml lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal sadrži 2 mg doksorubicinklorida u obliku pegiliranih liposoma.
- Pomoćne tvari su: hidrogenirani fosfatidilkolin iz soje, N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin, natrijeva sol (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, amonijev sulfat, histidin, saharoza, voda za injekcije, koncentrirana kloridna kiselina (za prilagodbu pH), natrijev hidroksid (za prilagodbu pH). Pogledajte dio 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: bočice koje sadrže 10 ml (20 mg) ili 25 ml (50 mg).

Kako ZOLSKETIL pegylated liposomal izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je prozirna disperzija crvene boje u prozirnoj staklenoj bočici. ZOLSKETIL pegylated liposomal dostupan je u staklenim bočicama u pakiranjima od jedne ili deset bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka promet

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039, Barcelona,

Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200

Poljska

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Grčka

<Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima (vidjeti dio 3.):

Potreban je oprez kod rukovanja disperzijom lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal. Potrebno je koristiti rukavice. Ako ZOLSKETIL pegylated liposomal dođe u dodir s kožom ili sluznicama, odmah temeljito isperite vodom i sapunom. Način rukovanja lijekom ZOLSKETIL pegylated liposomal i njegovo zbrinjavanje moraju biti sukladni načinu rukovanja i zbrinjavanja drugih antitumorskih lijekova.

Odredite dozu lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal koja će se primijeniti (na temelju preporučene doze i površine tijela bolesnika). Izvucite odgovarajući volumen lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal u sterilnu štrcaljku. Morate se strogo pridržavati aseptične tehnike, budući da ZOLSKETIL pegylated liposomal ne sadrži nikakav konzervans niti bakteriostatsko sredstvo. Odgovarajuća doza lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal mora se razrijediti u otopini 50 mg/ml (5 %) glukoze za

infuziju prije primjene. Za doze < 90 mg, razrijedite ZOLSKETIL pegylated liposomal u 250 ml, a za doze ≥ 90 mg, razrijedite ZOLSKETIL pegylated liposomal u 500 ml.

Da bi se minimalizirao rizik od reakcije na infuziju, početna doza primjenjuje se brzinom koja nije veća od 1 mg u minuti. Ako se ne primijeti nikakva reakcija na infuziju, daljnje infuzije lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta.

U ispitivanom programu liječenja raka dojke, prilagodba infuzije bila je dopuštena za one bolesnice koje su imale reakcije na infuziju i to na sljedeći način: 5% ukupne doze dano je infuzijom polako tijekom prvih 15 minuta. Ako se to podnijelo bez reakcije, brzina infuzije je udvostručena tijekom sljedećih 15 minuta. Ako se i to podnijelo, infuzija je dovršena tijekom sljedećih sat vremena tako da je ukupno trajanje infuzije bilo 90 minuta.

Ako bolesnik osjeti rane simptome ili znakove reakcije na infuziju, odmah prekinite infuziju, primijenite odgovarajuću premedikaciju (antihistaminik i/ili kratkodjelujući kortikosteroid) i nastavite infuziju uz smanjenu brzinu protoka.

Uporaba bilo kojeg drugog otapala osim otopine 50 mg/ml (5 %) glukoze za infuziju ili prisutnost bilo kakvog bakteriostatskog sredstva, kao što je benzilni alkohol, može izazvati precipitaciju lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Preporučuje se da linija za infuziju lijeka ZOLSKETIL pegylated liposomal bude spojena preko postraničnog otvora na cijev za intravensku infuziju 50 mg/ml (5 %) glukoze. Infuzija se može dati kroz perifernu venu. Nemojte primjenjivati putem infuzijske cijevi s ugrađenim filtrima.