

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz pegilált liposzómás formában milliliterenként.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal-ban, amely egy liposzóma-készítmény, a doxorubicin-hidroklorid olyan liposzómákba van zárva, melyeknek a felületére metoxi-polietilénlikolt (MPEG) kapcsolnak. Ez az eljárás, melyet pegilálásnak neveznek, megvédi a liposzómát attól, hogy a mononukleáris fagocitarendszer (MPS) felismerje, s ezáltal lehetővé teszi, hogy a liposzómák hosszabb ideig keringjenek a véráramban.

Ismert hatású segédanyagok

Telített szója foszfatidilkolint (szójababból) tartalmaz – lásd 4.3 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós infúzióhoz

Áttetsző piros színű diszperzió, átlátszó injekciós üvegbe töltve. Megfelelő látási körülmények között vizsgálva gyakorlatilag részecskéktől mentesnek kell lennie.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazása javallott:

- Monoterápiaként metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő betegeknek, fokozott cardialis veszélyeztetettség esetén.
- Előrehaladott ováriumcarcinóma kezelésére azokban az esetekben, amikor az első vonalú platina-alapú kezelés sikertelen volt.
- Bortezomibbal kombinációban, progresszív myeloma multiplex kezelésére olyan betegeknek, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, és már részesültek csontvelő-átültetésben, vagy arra alkalmatlanok.
- AIDS-hez társuló Kaposi-szarkóma (KS) kezelésére, ha a CD4 szám alacsony (kevesebb mint 200 CD4 limfocita/mm³) és kiterjedt mucocutan vagy visceralis elváltozások állnak fenn.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazható, mint első vonalú szisztémás kemoterápia, vagy mint második vonalú kemoterápia AIDS-KS betegeknek, ha az előzőleg alkalmazott vinka-alkaloid, bleomicin és doxorubicin (vagy egyéb antraciklin) közül legalább kettőt tartalmazó kombinációs szisztémás kemoterápia mellett a betegség progrediált, vagy a beteg nem tolerálta azt.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazása felnőtteknél javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ZOLSKETIL pegylated liposomal kizárólag a daganatellenes kemoterápiában jártas onkológus szakorvos felügyelete mellett adható.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal egyedülálló farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik, ezért tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

Adagolás

Emlő-/Ováriaumkarcinóma

A ZOLSKETIL pegylated liposomal dózisa 50 mg/m² négyhetente intravénásan; a kezelést a betegség progressziójáig, ill. addig kell alkalmazni, amíg azt a beteg tolerálja.

Myeloma multiplex

A ZOLSKETIL pegylated liposomal dózisa 30 mg/m² a bortezomib 3 hetes adagolási sémájának 4. napján, 1 órás infúzióban, közvetlenül a bortezomib infúzió után adva. A bortezomib séma 1,3 mg/m² dózissal áll az 1., 4., 8. és 11. napon, 3 hetente ismételve. Az adagolást addig kell folytatni, ameddig a beteg megfelelően reagál és tolerálja a kezelést. Mindkét gyógyszer 4. napi dózisa legfeljebb 48 órával elhalasztható, amennyiben ez orvosilag indokolt. A bortezomib egyes dózisa között legalább 72 órának el kell telnie.

AIDS-hez társuló KS

A ZOLSKETIL pegylated liposomal-t intravénásan kell adni 20 mg/m² dózisban 2 - 3 hetente. Kerülni kell a 10 napnál rövidebb időközönként történő alkalmazását, mert a gyógyszer-felhalmozódás és a toxicitás fokozódása nem zárható ki. A betegeket 2 – 3 hónapon át kezelni kell a megfelelő terápiás válasz elérése érdekében. A kezelést szükség szerint tovább kell folytatni a terápiás válasz fenntartása érdekében.

Minden beteg esetén

Amennyiben a beteg infúziós reakció (lásd 4.4 és 4.8 pont) korai jeleit észleli, azonnal fel kell függeszteni az infúzió adását, megfelelő premedikációban (antihisztamin és/vagy rövid hatású kortikoszteroid) kell részesíteni, majd újraindítani az infúziót kisebb sebességgel.

Útmutatás a ZOLSKETIL pegylated liposomal dózisának módosításához

Mellékhatások, pl. palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE), stomatitis vagy hematológiai toxicitás észlelésekor csökkenthető a gyógyszerdózis, ill. növelhető az egyes dózisok közötti időintervallum. A ZOLSKETIL pegylated liposomal ezen mellékhatások jelentkezése miatt szükségessé váló dózismódosításához a következő táblázatok nyújtanak segítséget. A táblázatokban az NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) alapján minősítették a toxicitás súlyosságát.

A PPE-re (1. táblázat) és stomatitisre (2. táblázat) vonatkozó táblázatokban emlő- vagy ováriaumkarcinómás betegek körében elvégzett klinikai vizsgálatok során alkalmazott (a 4 hetes kezelési ciklusra vonatkozó) dózismódosítási protokollok szerepelnek. Ha ezek a mellékhatások AIDS-hez társuló KS betegeknél jelentkeznek, a javasolt 2 – 3 hetes kezelési ciklusok hasonlóképpen módosíthatók.

A hematológiai toxicitást ismertető táblázatban (3. táblázat) csak az emlő- vagy ováriaumkarcinómás betegekkel elvégzett klinikai vizsgálatok során alkalmazott dózismódosítási protokoll van feltüntetve. Az AIDS-KS betegeknél szükségessé váló dózismódosítást a 4. táblázatot követően találja.

1. táblázat. Palmo-plantaris erythrodysaesthesia

	Az előző pegilált liposzómás doxorubicin dózis beadása óta eltelt hetek száma		
	4 hét	5 hét	6 hét
A toxicitás súlyossági foka a jelenlegi értékelés alapján			
1. fokú (a mindennapi életvitelt nem akadályozó enyhe erythema, duzzanat)	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észlelték 3 - 4. fokú	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észlelték 3 - 4. fokú	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti

vagy hámlás)	toxikus bőrreakciót – ebben az esetben 1 hetes várakozás szükséges	toxikus bőrreakciót – ebben az esetben 1 hetes várakozás szükséges	adagoláshoz
2. fokú (a szokványos fizikai aktivitást csak részben akadályozó erythema, hámlás vagy duzzanat; apró, 2 cm-nél kisebb átmérőjű hólyagok vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz
3. fokú (a járást vagy a mindennapi életvitelt akadályozó hólyag- és fekélyképződés vagy duzzanat; szokásos ruházat viselése nem lehetséges)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni
4. fokú (fertőzéses szövődményhez vezető, ágyhoz kötöttséget okozó, vagy kórházi kezelést igénylő diffúz vagy körülírt folyamatok)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni

2. táblázat. Stomatitis

	Az előző pegilált liposzómás doxorubicin dózis beadása óta eltelt hetek száma		
A toxicitás súlyossági foka a jelenlegi értékelés alapján	4 hét	5 hét	6 hét
1. fokú (fájdalmatlan fekélyek, erythema vagy enyhe érzékenység)	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek 3 - 4. fokú stomatitist – ebben az esetben 1 hét várakozás szükséges	Beadható az esedékes dózis, kivéve, ha korábban már észleltek 3 - 4. fokú stomatitist – ebben az esetben 1 hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz, vagy ha az orvos indokoltnak tartja, a beteg kezelését meg kell szüntetni
2. fokú (fájdalmas, azonban a táplálkozást nem akadályozó erythema, vizenyő vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	25%-kal csökkenteni kell a dózist, és vissza kell térni a négyhetenkénti adagoláshoz, vagy ha az orvos indokoltnak tartja, a beteg kezelését meg kell szüntetni
3. fokú (fájdalmas, a táplálkozást akadályozó erythema, vizenyő vagy fekélyek)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni

4. fokú (enterális vagy parenterális táplálás szükséges)	Egy hét várakozás szükséges	Egy hét várakozás szükséges	A kezelést abba kell hagyni
--	--	--	--

**3. táblázat. Hematológiai toxicitás (abszolút neutrophilszám (ANC) vagy thrombocytaszám) –
emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek kezelése**

Súlyossági fok	ANC	Thrombocytaszám	Módosítás
1. fokú	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
2. fokú	1000 – < 1500	50 000 – < 75 000	Várni, amíg ANC $\geq$ 1500 és a thrombocytaszám $\geq$ 75 000; ezt követően dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
3. fokú	500 – < 1000	25 000 – < 50 000	Várni, amíg ANC $\geq$ 1500 és a thrombocytaszám $\geq$ 75 000; ezt követően dóziscsökkentés nélkül folytatható a kezelés.
4. fokú	< 500	< 25 000	Várni, amíg ANC $\geq$ 1500 és a thrombocytaszám $\geq$ 75 000; ezt követően 25%-kal csökkenteni kell a dózist, vagy növekedési faktor adása mellett folytatni a teljes dózissal történő kezelést.

Azoknál a pegilált liposzómás doxorubicin és borteomib kombinációval kezelt myeloma multiplexes betegeknél, akiknél palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE) vagy stomatitis lép fel, a pegilált liposzómás doxorubicin dózisát sorrendben a fenti 1., illetve 2. táblázat szerint kell módosítani. Az alábbi, 4. táblázat pegilált liposzómás doxorubicin és borteomib kombinációval kezelt myeloma multiplexes betegeknél végzett klinikai vizsgálat során alkalmazott egyéb adagolási rend módosításokat tartalmazza. A borteomib adagolásával és adagolásának módosításával kapcsolatosan részletesebb tájékoztatást a borteomib alkalmazási előírásában talál.

**4. táblázat. Dózismódosítás pegilált liposzómás doxorubicin + borteomib kombinációs
kezeléshez – myeloma multiplexes betegek**

A beteg státusza	Pegilált liposzómás doxorubicin	Borteomib
Láz $\geq$ 38 °C és ANC < 1000/mm ³	Ha a 4. nap előtt fennáll, akkor ebben a ciklusban nem adható; ha a 4. nap után jelentkezik, akkor a következő dózist 25%-kal csökkenteni kell.	A következő dózist 25%-kal csökkenteni kell.
Minden ciklus 1. napja utáni bármelyik gyógyszeradagolási napon: Thrombocytaszám < 25 000/mm ³ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Ha a 4. nap előtt fennáll, akkor ebben a ciklusban nem adható; ha a 4. nap után jelentkezik, akkor a dózist 25%-kal csökkenteni kell a következő ciklusok során, amennyiben a borteomib dózisát haematológiai toxicitás miatt csökkentették.*	Nem adható; ha egy cikluson belül 2 vagy annál több dózist nem adtak be, akkor a következő ciklusok során a dózist 25%-kal csökkenteni kell.

3. vagy 4. fokú nem haematológiai, gyógyszerrel összefüggő toxicitás	Nem adható, ameddig a súlyosság 2. fokúnál enyhébbé nem válik, és az összes további dózist 25%-kal csökkenteni kell.	Nem adható, ameddig a súlyosság 2. fokúnál enyhébbé nem válik, és az összes további dózist 25%-kal csökkenteni kell.
Neuropathiás fájdalom vagy perifériás neuropathia	Dózismódosítás nem szükséges.	Lásd a bortezomib alkalmazási előírását.

*A bortezomib adagolásával és adagolásának módosításával kapcsolatos további információért lásd a bortezomib alkalmazási előírását.

AIDS-KS-ben szenvedő, ZOLSKETIL pegylated liposomal-lal kezelt betegeknél a hematológiai toxicitás a dózis csökkentését, ill. a kezelés felfüggesztését vagy elhalasztását teheti szükségessé. A ZOLSKETIL pegylated liposomal-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha az abszolút neutrophilszám (ANC) $< 1000/\text{mm}^3$ és/vagy a thrombocytaszám $< 50\,000/\text{mm}^3$. Granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF vagy granulocita-makrofág-kolónia stimuláló faktor GM-CSF) adható egyidejű terápiaként a fehérvérsejtszám növelésére, ha az ANC $< 1000/\text{mm}^3$ a következő kezelési ciklusokban.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek

A pegilált liposzómás doxorubicin normálisnál magasabb összbilirubinszintű betegek kis létszámú csoportján meghatározott farmakokinetikai jellemzői nem különböztek a normál bilirubinszintű kísérleti alanyoknál mért értékektől. Mindazonáltal, elegendő tapasztalat megszerzéséig, májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor csökkentett dózisban kell alkalmazni a pegilált liposzómás doxorubicint, az emlő- és ováriumkarcinómás betegekkal elvégzett klinikai vizsgálatok tapasztalata szerint, a következőképpen: a kezelés kezdetekor, 1,2 – 3,0 mg/dl közötti bilirubinszint esetén 25%-kal kell csökkenteni az első dózist. 3,0 mg/dl feletti bilirubinszint esetén 50%-kal kell csökkenteni az első dózist. Ha a beteg a szérumbilirubinszint emelkedése vagy a májenzimek aktivitásának fokozódása nélkül tolerálja az első dózist, a második ciklusban a dózis a következő dózisszintre emelhető. Nevezetesen, 25%-kal csökkentett első dózis alkalmazása után a második ciklusban a teljes dózis, 50%-kal csökkentett első dózis után a teljes dózis 75%-a adható. Ha a beteg tolerálja a kezelést, a későbbi ciklusokban tovább növelhető a dózis a teljes dózis eléréséig. Májáttétek esetén a normál tartomány felső határát legfeljebb négyszeresen meghaladó bilirubinszint és májenzim-aktivitás mellett is adható pegilált liposzómás doxorubicin. A pegilált liposzómás doxorubicin beadása előtt a szokványos klinikai laboratóriumi vizsgálatok elvégzésével – GPT (ALAT)/GOT (ASAT), alkalikus foszfatáz, bilirubinszint – ellenőrizni kell a májműködést.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A doxorubicin a májban metabolizálódik és az epével ürül, ezért dózismódosításra nincs szükség. Populációs farmakokinetikai adatok alapján (a 30 – 156 ml/perc kreatinin-clearance tartományban) a doxorubicin clearance-e nem függ a veseműködéstől. 30 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű betegek körében nem gyűjtöttek adatokat.

AIDS-hez társuló Kaposi-szarkómás, splenectomizált betegek

Mivel splenectomizált betegek esetében nincs tapasztalat ZOLSKETIL pegylated liposomal-kezelést illetően, a ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

Idősek

Populációs vizsgálatok eredményei alapján az életkor (a 21 – 75 éves tartományban) nem befolyásolja számottevően a doxorubicin farmakokinetikai jellemzőit.

Az alkalmazás módja

A ZOLSKETIL pegylated liposomal intravénás infúzióban kerül beadásra. Az elkészítésre vonatkozó részletes utasításokat és a készítmény kezelésével kapcsolatos különleges óvintézkedéseket (lásd 6.6 pont).

A pegilált liposzómás doxorubicint tilos bólus injekcióban vagy hígítatlan oldatban adni. További hígítás elérése, valamint a thrombosis és extravasatio kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében a pegilált liposzómás doxorubicin infúziós szerelékét javasolt egy 50 mg/ml-es (5%-os) intravénás glükóz-oldat infúzió oldalsó portján keresztül csatlakoztatni. Az infúzió beadható perifériás vénán keresztül. Ne alkalmazza szerelékben lévő szűrővel. A pegilált liposzómás doxorubicint tilos intramuscularisan vagy subcutan adni (lásd 6.6 pont).

A 90 mg-nál kisebb dózisokhoz: hígítsa a pegilált liposzómás doxorubicint 250 ml 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos infúzióban.

A 90 mg-os vagy nagyobb dózisokhoz: hígítsa a pegilált liposzómás doxorubicint 500 ml 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos infúzióban.

Emlőrák/Ováriaumkarcinóma/Myeloma multiplex

Az infúziós reakciók kockázatának lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében a kezdő dózis legfeljebb 1 mg/perc sebességgel adható be. Ha nem észlelnek infúziós reakciót, a további pegilált liposzómás doxorubicin infúziók 60 perc alatt adhatók be.

Azoknál a betegeknél, akinél infúziós reakciót észlelnek, az infúzió adagolását az alábbiak szerint kell módosítani:

A teljes dózis 5%-át lassan, az első 15 perc alatt kell beadni. Ha a beteg reakció nélkül tolerálja, akkor az infúzió sebességét a következő 15 percben a kétszeresére lehet növelni. Ha a beteg tolerálja, a fennmaradó infúzió a következő 1 óra alatt beadható, így az infúzió beadásának teljes ideje 90 perc.

AIDS-hez társuló KS

A pegilált liposzómás doxorubicin dózisát 250 ml 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos infúzióban fel kell hígítani, és intravénás infúzióban 30 perc alatt kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, földimogyoróval vagy szójával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Lokális kezeléssel vagy alfa-interferon szisztémás adásával hatékonyan kezelhető AIDS-KS esetén tilos pegilált liposzómás doxorubicint alkalmazni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tekintettel a farmakokinetikai profilokban és az adagolási rendekben lévő különbségekre, a pegilált liposzómás doxorubicint nem szabad más, doxorubicin-hidrokloridot tartalmazó készítményekkel helyettesíteni.

Cardiotoxicitás

Minden pegilált liposzómás doxorubicinnel kezelt beteg szív működését ajánlott gyakran EKG-vizsgálattal ellenőrizni. Az átmeneti/múló jellegű EKG-eltérések, mint pl. T-hullám ellaposodása, ST-depresszió, ill. az ártalmatlan ritmuszavarok nem feltétlenül indokolják a pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés felfüggesztését. A cardiotoxicitás kórjelző tünetének tartják azonban a QRS-komplexum amplitúdójának csökkenését. Ilyen változás megjelenésekor megfontolandó az antraciklin- okozta myocardium-károsodást legbiztosabban igazoló vizsgálat, az endomyocardialis biopszia elvégzése.

A szív működés vizsgálatára és monitorozására alkalmas, az EKG-nál specifikusabb diagnosztikai eljárás, a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) meghatározása echocardiographiával, ill. lehetőleg

MUGA (Multigated Angiography) vizsgálattal. A pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés elkezdése előtt mindig el kell végezni, ill. a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ismételni kell ezeket a vizsgálatokat. Ha a valaha adott antraciklin kumulatív összdózisa meghaladja a 450 mg/m^2 -t, minden egyes további pegilált liposzómás doxorubicin dózis beadása előtt kötelező a bal kamra működésének ellenőrzése.

A szív működés antraciklin-kezelés során végzett monitorozásának imént említett vizsgálatait és eljárásait a következő sorrendben kell alkalmazni: EKG-monitorozás, bal kamrai ejekciós frakció mérése, endomyocardialis biopszia. Ha bármelyik vizsgálat eredménye cardiotoxicitás lehetőségét veti fel, a myocardium-károsodás kockázatát szem előtt tartva, gondosan mérlegelni kell a pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés folytatásának előnyeit.

Kezelést igénylő szív-érrendszeri betegség esetén a pegilált liposzómás doxorubicin csak abban az esetben adható, ha a kezelés előnyei messze meghaladják annak kockázatait.

Károsodott szív működésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni a pegilált liposzómás doxorubicint.

Cardiomyopathia gyanúja esetén (a kezelés előtti értékekhez képest csökkent az LVEF, és/vagy ha annak értéke alacsonyabb a prognosztikai szempontból releváns értéknél [pl. $< 45\%$]) ajánlott elvégezni az endomyocardialis biopsziát, és gondosan mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit az irreverzibilis myocardium-károsodás kialakulásának kockázatával szemben.

Cardiomyopathia okozta pangásos szívelégtelenség felléphet hirtelen, előzetes EKG-eltérések nélkül, és hetekkel a kezelés abbahagyása után is kialakulhat.

Más antraciklin-származékokkal korábban már kezelt betegek esetében körültekintően kell eljárni. A doxorubicin-hidroklorid összdózisának meghatározásakor a korábban (vagy jelenleg) alkalmazott cardiotoxicus szereket, mint pl. más antraciklinek/anthraquinonok, ill. 5-fluorouracil, is figyelembe kell venni. A korábban mediastinum-besugárzással, ill. egyidejűleg ciklofoszfamiddal is kezelt betegeknél 450 mg/m^2 -nél kisebb kumulatív antraciklin dózis esetén is felléphet cardiotoxicitás.

Az emlő- és ováriumkarcinómában egyaránt javasolt adagolási séma (50 mg/m^2) cardialis biztonsági jellemzői hasonlóak az AIDS-KS betegeknél alkalmazott 20 mg/m^2 jellemzőihez (lásd 4.8 pont).

Myelosuppressio

Sok betegnél már a pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés elkezdése előtt tapasztalható myelosuppressio olyan tényezők miatt, mint például HIV-fertőzés, korábban vagy jelenleg szedett számos gyógyszer, vagy a csontvelőt érintő daganatos folyamat. Az 50 mg/m^2 -es dózis hatásait ováriumkarcinómás betegeknél értékelő, meghatározó jelentőségű klinikai vizsgálat során észlelt myelosuppressio enyhe-közepesen súlyos volt, reverzibilis, és nem vezetett neutropéniával járó fertőzés vagy szepszis kialakulásához. Ezenkívül, az egyik, pegilált liposzómás doxorubicint és topotekánt összehasonlító kontrollos klinikai vizsgálat során a pegilált liposzómás doxorubicinnel kezelt ováriumkarcinómás betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a kezeléssel összefüggésbe hozható szepszis kialakulásának gyakorisága. Hasonlóan alacsony volt a myelosuppressio gyakorisága egy klinikai vizsgálatban, melynek során metasztatikus emlőkarcinómás betegek részesültek első vonalú pegilált liposzómás doxorubicin-kezelésben. Az emlő- vagy ováriumkarcinómás betegek körében gyűjtött tapasztalatokkal ellentétben az AIDS-KS betegek esetében úgy tűnik, hogy a myelosuppressio a dózislimitáló mellékhatás (lásd 4.8 pont). A csontvelő-károsodás veszélye miatt a pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés ideje alatt rendszeres gyakorisággal – legalább az egyes pegilált liposzómás doxorubicin dózisok beadása előtt – vérképvizsgálatot kell végezni.

Súlyos, perzisztáló myelosuppressio esetén felülfertőződés és vérzés jelentkezhet.

A doxorubicin hatásait AIDS-hez társuló Kaposi-szarkóma miatt kezelt betegeknél, a

bleomicin/vinkrisztin referencia protokollal összevető kontrollos klinikai vizsgálatok során a doxorubicinnel kezelt betegeknél gyakrabban regisztráltak oportunist fertőzéseket. Ezt a tényt a betegeknél és kezelőorvosainak is szem előtt kell tartaniuk és megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük.

Másodlagos haematológiai malignitások

Más, DNS-károsító daganatellenes szerekhez hasonlóan doxorubicint tartalmazó kombinációkkal kezelt betegeknél is észlelték szekunder akut myeloid leukaemia, ill. myelodysplasia kialakulását. Ennek megfelelően gondosan ellenőrizni kell a pegilált liposzómás doxorubicinnel kezelt betegek hematológiai működéseit.

Másodlagos orális neoplasmák

Másodlagos orális carcinomák nagyon ritka eseteit jelentették a hosszan tartó (több mint egy éves) pegilált liposzómás doxorubicin-expozíciónak kitett betegeknél vagy azoknál, akik 720 mg/m^2 -nél nagyobb kumulatív pegilált liposzómás doxorubicin dózist kaptak. Szekunder orális carcinoma eseteket diagnosztizáltak a pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés alatt, illetve legfeljebb 6 évvel az utolsó dózis után is. A betegeknél rendszeresen vizsgálni kell a szájüregi fekélyek jelenlétét vagy minden olyan orális diszkomfortot, ami szekunder orális carcinomát jelezhet.

Infúziós reakciók

Súlyos, néha életveszélyes infúziós reakciók alakulhatnak ki a pegilált liposzómás doxorubicin-infúzió beadásának megkezdésétől számított pár percen belül, melyek allergiás vagy anaphylactoid jellegű reakciók lehetnek az alábbi tünetekkel: asztma, kipirulás, urticaria-szerű kiütés, mellkasi fájdalom, láz, vérnyomás-emelkedés, tachycardia, bőrviszketés, verejtékezés, nehézlégzés, arcödéma, hidegrázás, hátfájás, szorító érzés a mellkasban és torokban és/vagy vérnyomáscsökkenés. Az infúziós reakciókkal kapcsolatban nagyon ritkán görcsöket is megfigyeltek (lásd 4.8 pont). Az infúzió átmeneti szüneteltetése rendszerint megszünteti ezeket a tüneteket egyéb kezelés nélkül. Mindazonáltal, a tünetek kezelésére alkalmazható gyógyszereknek (antihisztaminok, kortikoszteroidok, adrenalin és antikonvulzánsok), valamint a sürgősségi ellátás eszközeinek rendelkezésre kell állniuk. A kezelés a legtöbb beteg esetében az összes tünet megszűnése után, azok kiújulása nélkül folytatható. Az infúziós reakciók az első kezelési ciklust követően ritkán újulnak ki. Az infúziós reakciók kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében a kezdő dózist legfeljebb 1 mg/perc sebességgel kell beadni (lásd 4.2 pont).

Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPE)

A PPE-t fájdalmas, macularis, vöröses bőrkiütések jellemzik. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen esemény tapasztalható, az rendszerint két vagy három terápiás ciklus után észlelhető. Javulás általában 1-2 héten belül jelentkezik, és bizonyos esetekben a teljes gyógyulás akár 4 hétig vagy még hosszabb ideig is eltarthat. A PPE profilaxisára és kezelésére napi $50\text{-}150 \text{ mg}$ -os dózisban adott piridoxint és kortikoszteroidokat alkalmaztak, ugyanakkor ezeket a kezeléseket a III. fázisú vizsgálatokban nem értékelték. A PPE profilaxisára és kezelésére irányuló egyéb stratégiák közé tartozik a kezek és a lábak hűtése, például hideg vízzel (áztatás, fürdetés, úszás), a túlzott hőhatás/forró víz kerülése, valamint a kezek és lábak fedetlenül tartása (zokni, kesztyű vagy szorosan illeszkedő cipő viselésének kerülése). Úgy tűnik, hogy a PPE elsősorban az adagolási renddel függ össze, és az adagolási intervallum 1-2 hétre történő megnyújtásával csökkenthető (lásd 4.2 pont). Ugyanakkor ez a reakció a betegek egy részénél súlyos gyengeséggel járó állapotot okozhat, és a kezelés abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.8 pont).

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)

Pegilált liposzómás doxorubicint kapó betegeknél esetlegesen akut módon kialakuló interstitialis tüdőbetegséget (interstitial lung disease, ILD) figyeltek meg, köztük halálos eseteket is (lásd 4.8 pont). Ha a betegek a légúti panaszok súlyosbodását tapasztalják, például dyspnoe, száraz köhögés vagy láz jelentkezik, a ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazását fel kell függeszteni, és a beteget haladéktalanul ki kell vizsgálni. Ha az ILD fennállása beigazolódik, a ZOLSKETIL pegylated

liposomal alkalmazását abba kell hagyni, a beteget pedig a megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Extravasatio

Noha az extravasatiót követően lokális nekrozisról nagyon ritkán számoltak be, a pegilált liposzómás doxorubicin irritációt okozónak tekinthető. Állatkísérletek azt mutatják, hogy a liposzómás készítményként adott doxorubicin-hidroklorid csökkenti az extravasatiós károsodás lehetőségét. Ha az extravasatióra utaló bármilyen jel vagy tünet jelentkezik (például szúró fájdalom, erythema), az infúzió adását azonnal be kell fejezni, és adását egy másik vénában kell újratekinteni. Jég alkalmazása az extravasatio helye felett, megközelítőleg 30 percen át, segíthet enyhíteni a lokális reakciót. A pegilált liposzómás doxorubicint tilos intramuscularisan vagy subcutan adni.

Cukorbeteg

A pegilált liposzómás doxorubicin tartalmaz szacharózt, ill. a dózist 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos infúzióval hígítva kell beadni.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A dózismódosítást, illetve a kezelés abbahagyását szükségessé tevő, gyakori mellékhatásokkal kapcsolatban lásd a 4.8 pontot.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pegilált liposzómás doxorubicinnel nem végeztek célzott interakciós vizsgálatokat, bár nőgyógyászati malignomákban szenvedő betegek körében folytattak II. fázisú vizsgálatokat pegilált liposzómás doxorubicin és hagyományos kemoterápiás szerek kombinációival. A hagyományos doxorubicin-hidroklorid készítményekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni. A pegilált liposzómás doxorubicin hasonlóan más doxorubicin-hidroklorid-tartalmú készítményekhez, potencírozhatja más daganatellenes szerek toxikus hatásait. A parenchymás daganat miatt kezelt (többek között emlő- és ováriumkarcinómás) betegek körében elvégzett klinikai vizsgálatok során a kiegészítő ciklofoszfamid- vagy taxán-kezelés mellett nem észleltek újabb, additív toxicitást. AIDS-betegek hagyományos doxorubicin-hidrokloriddal végzett kezelése során a ciklofoszfamid-okozta haemorrhagiás cystitis fellángolásáról, valamint a 6-merkaptopurin májkárosító hatásának fokozódásáról számoltak be. Bármilyen más citosztatikum – különösen a myelotoxikus szerek – egyidejű adásakor körültekintően kell eljárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A doxorubicin-hidroklorid genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 8 hónapig.

A férfiak esetében javasolt, hogy a pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés időtartama alatt és a kezelés befejezését követő 6 hónapig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert és ne nemzzenek gyermeket.

Terhesség

A terhesség alatt alkalmazott doxorubicin-hidroklorid vélhetően súlyos születési rendellenességeket okoz. A pegilált liposzómás doxorubicint a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pegilált liposzómás doxorubicin kiválasztódik-e a humán anyatejjel. Mivel számos gyógyszer, beleértve az antraciklineket is, kiválasztódnak a humán anyatejbe, és mivel súlyos mellékhatások jelentkezhetnek a szoptató nők gyermekeinél, ezért a szoptatást a pegilált

liposzómás doxorubicin alkalmazása előtt fel kell függeszteni. A fertőzés átadásának elkerülése érdekében az egészségügyi szakemberek ajánlása szerint a HIV-fertőzött anyák semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőiket.

Termékenység

A doxorubicin-hidroklorid humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pegilált liposzómás doxorubicin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az eddigi vizsgálatokban azonban szédülés és somnolentia ritkán (< 5%) előfordult a pegilált liposzómás doxorubicin alkalmazásakor. Azok a betegek, akik ilyen tüneteket észlelnek, kerüljék a gépjárművezetést és a gépkezelést.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás ($\geq 20\%$) a neutropenia, a hányinger, a leukopenia, az anémia és a fáradtság volt.

Súlyos mellékhatás (a betegek $\geq 2\%$ -ánál kialakuló, 3/4 fokozatú mellékhatás) volt a neutropenia, a palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE), a leukopenia, a lymphopenia, az anaemia, a thrombocytopenia, a stomatitis, a fáradtság, a hasmenés, a hányás, a hányinger, a láz, a dyspnoe és a pneumonia. A kevésbé gyakran jelentett, súlyos mellékhatások közé tartozott a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, a hasi fájdalom, a cytomegalovírus okozta fertőzés, beleértve a cytomegalovírus chorioretinitist is, a gyengeség, a szívleállás, a szívelégtelenség, a pangásos szívelégtelenség, a pulmonalis embolia, a thrombophlebitis, a vénás thrombosis, az anaphylaxiás reakció, az anaphylactoid reakció, a toxicus epidermalis necrolysis és a Stevens–Johnson-szindróma.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 5. táblázat azokat a gyógyszer okozta mellékhatásokat foglalja össze, amelyek annál a 4231, pegilált liposzómás doxorubicint kapó betegnél fordultak elő, akiket emlőrák, ováriumkarcinoma, myeloma multiplex és AIDS-szel összefüggő KS miatt kezeltek. A táblázat forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatásokat is tartalmaz, amit a „b” jelez. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül, ahol az releváns, a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

5. táblázat Mellékhatások a pegilált liposzómás doxorubicinnel kezelt betegeknél

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság, minden fokozat	A gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Sepsis
		Pneumonia
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia
		Cytomegalovírus okozta fertőzés, beleértve a cytomegalovírus chorioretinitist
		Mycobacterium avium komplex fertőzés
		Candidiasis
		Herpes zoster
		Húgyúti fertőzés
		Fertőzés
		Felső légúti fertőzés

		Orális candidiasis
		Folliculitis
		Pharyngitis
		Nasopharyngitis
	Nem gyakori	Herpes simplex
		Gombás fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Ritka	Opportunista fertőzés (beleértve <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
		Akut myeloid leukaemia ^b
		Mielodiszplázias szindróma ^b
	Nem ismert	Orális neoplasma ^b
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Leukopenia
		Neutropenia
		Lymphopenia
		Anaemia (beleértve a hypochrom anaemiát)
	Gyakori	Thrombocytopenia
		Febrilis neutropenia
	Nem gyakori	Pancytopenia
		Thrombocytosis
	Ritka	Csontvelő-elégtelenség
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység
		Anaphylaxiás reakció
	Ritka	Anaphylactoid reakció
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
	Gyakori	Cachexia
		Dehydratio
		Hypokalaemia
		Hyponatraemia
		Hypocalcaemia
	Nem gyakori	Hyperkalaemia
		Hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Zavart állapot
		Szorongás
		Depresszió
		Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Perifériás neuropathia
		Perifériás szenzoros neuropathia
		Neuralgia
		Paraesthesia
		Hypoaesthesia
		Dysgeusia
		Fejfájás
		Lethargia
		Szédülés
	Nem gyakori	Polyneuropathia
		Görcsroham
		Ájulás
		Dysaesthesia
		Álmosság
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis
	Nem gyakori	Homályos látás
		Fokozott könnyezés

	Ritka	Retinitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek^a	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Szívdobogásérzés
		Szívleállás
		Szívelégtelenség
		Pangásos szívelégtelenség
		Cardiomyopathia
		Cardiotoxicitás
	Ritka	Kamrai szívritmuszavar
		Jobbszár-blokk
		Ingerületvezetési zavar
		Atrioventrikuláris blokk
		Cyanosis
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia
		Hypotonia
		Kipirulás
	Nem gyakori	Tüdőembólia
		Szövetelhalás az infúzió beadásának helyén (beleértve a légyszöveti és bőrelhalást is)
		Phlebitis
		Orthostaticus hypotonia
	Ritka	Thrombophlebitis
		Vénás thrombosis
		Vazodilatáció
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Dyspnoe
		Terheléses dyspnoe
		Epistaxis
		Köhögés
	Nem gyakori	Asthma
		Mellkasi diszkomfortérzés
	Ritka	Szorító érzés a torokban
	Nem ismert	Interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Stomatitis
		Hányinger
		Hányás
		Hasmenés
		Székrekedés
	Gyakori	Gastritis
		Aftás stomatitis
		A szájüreg kifeléyesedése
		Dyspepsia
		Dysphagia
		Oesophagitis
		Hasi fájdalom
		Fájdalom a has felső részén
		Orális fájdalom
		Szájszárazság
	Nem gyakori	Flatulencia
		Fogínygyulladás
	Ritka	Glossitis
		Az ajak kifeléyesedése
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma ^a
		Bőrkiütés (beleértve az erythematosus, a macropapularis és a papularis kiütést)

		Alopecia
	Gyakori	Bőrhámlás
		Hólyagok
		Száraz bőr
		Erythema
		Viszketés
		Verejtékezés
		Hyperpigmentatio
	Nem gyakori	Dermatitis
		Dermatitis exfoliativa
		Acne
		Bőrfekély
		Allergiás dermatitis
		Urticaria
		Bőrelszíneződés
		Petechiák
		Abnormális pigmentáció
		Körömelváltozás
	Ritka	Toxikus epidermális nekrolízis
		Erythema multiforme
		Hólyagos dermatitis
		Lichenoid keratosis
	Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma ^b
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Musculoskeletalis fájdalom (beleértve a musculoskeletalis mellkasi fájdalmat, a hátfájást és a végtagfájdalmat)
	Gyakori	Izomgörcsök
		Myalgia
		Arthralgia
		Csontfájdalom
	Nem gyakori	Izomgyengeség
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Dysuria
	Nem ismert	Vesére korlátozódó tromboticus microangiopathia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Emlőfájdalom
	Ritka	Hüvelyi fertőzés
		Scrotalis erythema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Láz
		Fáradtság
	Gyakori	Infúzióval összefüggő reakciók
		Fájdalom
		Mellkasi fájdalom
		Influenzaszerű betegség
		Hidegrázás
		Nyálkahártya-gyulladás
		Asthenia
		Rossz közérzet
		Ödéma
		Perifériás ödéma
	Nem gyakori	Az alkalmazás helyén észlelt extravasatio
		Az alkalmazás helyén fellépő reakciók
		Arcödéma
		Hyperthermia
	Ritka	Nyálkahártya-rendellenesség
Laboratóriumi és egyéb	Gyakori	Testtömegcsökkenés

vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Csökkent ejekciós frakció
	Ritka	Májfunkciós laboratóriumi eltérések (beleértve az emelkedett bilirubinszintet, az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szintet és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szintet) Emelkedett kreatininszint a vérben
Sérülés, mérgezés, és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Irradiációs recall jelenség ^a

^a Lásd: Kiválasztott mellékhatások leírása

^b Forgalomba hozatal követően jelentett mellékhatások

Kiválasztott mellékhatások leírása

Palmo-plantaris erythrodysaesthesia

Az emlő/ovárium klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a palmo-plantaris erythrodysaesthesia (PPE) volt. A jelentések szerint a PPE teljes előfordulási gyakorisága 41,3% volt a klinikai emlővizsgálatokban, és 51,1% volt a klinikai ováriumvizsgálatokban. Ezek a hatások legtöbbször enyhék voltak, súlyos (3. fokozatú) esetekről a betegek 16,3%-ánál és 19,6%-ánál számoltak be. Az életveszélyes (4. fokozatú) esetek bejelentett előfordulási gyakorisága <1% volt. A PPE nem gyakran a kezelés végleges abbahagyását eredményezte (1,9% és 10,8%). PPE-ről a myeloma multiplexben szenvedő, pegilált liposzómás doxorubicin plusz bortezomib kombinált terápiával kezelt betegek 16%-ánál számoltak be. A betegek 5%-ánál jelentettek 3. fokozatú PPE-t. Nem számoltak be 4. fokozatú PPE-ről. A PPE aránya jelentősen alacsonyabb volt az AIDS-KS populációban (1,3% minden fokozat, 0,4% 3. fokozatú PPE és nem volt 4. fokozatú PPE). Lásd 4.4 pont.

Opportunista fertőzések

Nemkívánatos légzőszervi hatások gyakran fordultak elő a pegilált liposzómás doxorubicin klinikai vizsgálataiban, és opportunista fertőzésekkel lehettek összefüggésben az AIDS-es populációban. Opportunista fertőzéseket észleltek a KS-es betegeknél a pegilált liposzómás doxorubicin alkalmazását követően, és gyakran figyelték meg a HIV indukálta immundeficienciában szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban leggyakrabban észlelt opportunista fertőzés a candidiasis, a cytomegalovírus, a herpes simplex, a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia és a mycobacterium avium komplex volt.

Kardiotoxicitás

A 450 mg/m²-t meghaladó – cardialis rizikó jelenléte esetén ennél kisebb – kumulatív dózisban kapott doxorubicin-kezelés – beleértve bármely életszakaszban kapott kezelést – a pangásos szívelégtelenség előfordulási gyakoriságának növekedésével jár. Tíz, AIDS-KS miatt 460 mg/m² feletti kumulatív dózisu pegilált liposzómás doxorubicinnel kezelt beteg közül 9 esetében az endomyocardialis biopszia szövettani vizsgálata során nem észlelték antraciklin-okozta cardiomyopathia jeleit. A pegilált liposzómás doxorubicin javasolt dózisa AIDS-KS betegek számára 20 mg/m² 2-3 hetente. A kardiotoxicitás veszélyével fenyegető kumulatív dózis (> 400 mg/m²) elérése AIDS-KS betegeknél pegilált liposzómás doxorubicinnel több mint 20 terápiás ciklust igényelne, mintegy 40-60 hét alatt.

Ezen felül 8, parenchymás daganatos betegnél is elvégezték az endomyocardialis biopsziát, akiknél a kumulatív antraciklin dózis 509–1680 mg/m² volt. A Billingham-féle kardiotoxicitási pontszám 0–1,5 volt. Ez a pontszám enyhe fokú kardiotoxicitást, vagy annak teljes hiányát jelenti.

A meghatározó jelentőségű, összehasonlító készítményként doxorubicint alkalmazó, III. fázisú klinikai vizsgálatban 509 randomizált beteg közül 58 (11,4%) (pegilált liposzómás doxorubicin 50 mg/m² 4 hetenkénti adagolása mellett 10, doxorubicin 60 mg/m² 3 hetenkénti adagolása mellett 48) esetében következett be a vizsgálati tervben meghatározott kritériumoknak megfelelő cardialis toxicitás a kezelés idején és/vagy az azt követő időszakban. Cardialis toxicitást akkor állapítottak meg, ha a kiindulási értékhez képest legalább 20 pontos csökkenés következett be a nyugalmi bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) normál tartományon belül maradása mellett, vagy legalább 10 pontos

csökkenést tapasztaltak az LVEF kóros (a normál tartomány alsó szintje alá) csökkenésével együtt. Az LVEF szerinti cardialis toxicitás kritériumát elérő 10, pegilált liposzómás doxorubicinnel kezelt beteg közül egyiknél sem jelentkeztek a pangásos szívelégtelenség tünetei. Ezzel szemben az LVEF szerinti cardialis toxicitás kritériumát elérő 48, doxorubicinnel kezelt beteg közül 10-nél a pangásos szívelégtelenség tünetei is megjelentek.

Parenchymás daganat – többek között emlő- és ováriumkarcinóma – miatt ciklusonként 50 mg/m² dózisokkal kezelt, legfeljebb 1532 mg/m² kumulatív (a valaha kapott összes) dózist elérő betegek esetében alacsony volt a klinikai szempontból számottevő cardialis diszfunkció gyakorisága. Doxorubicin (pegilált liposzómás) 50 mg/m²/ciklus dóziséval kezelt 418 olyan beteg közül, akiknél történt LVEF-meghatározás MUGA-eljárással a kezelés elkezdése előtt és azt követően legalább egy alkalommal, 88 beteg kapott a hagyományos doxorubicin alkalmazása esetén cardiovascularis toxicitás fokozott kockázatával járó, > 400 mg/m² kumulatív antraciklin dózist. A 88 beteg közül mindössze 13 betegnél (15%) észlelték legalább 1 alkalommal az LVEF klinikai szempontból szignifikáns rendellenességét, vagyis 45%-nál kisebb vagy a kezelés előtti értéknél legalább 20 ponttal alacsonyabb LVEF-értéket. Ezenkívül mindössze 1 beteg (kumulatív antraciklin dózis 944 mg/m²) esetében kellett pangásos szívelégtelenség klinikai tüneteinek jelentkezése miatt abbahagyni a vizsgálati kezelést.

Irradiációs recall jelenség

Nem gyakran, de előfordult, hogy korábbi sugárkezelés hatására pegilált liposzómás doxorubicin adása után ismét jelentkezett a bőrreakció.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A doxorubicin-hidroklorid akut túlادagolása esetén a toxikus hatások, mucositis, leukopenia és thrombocytopenia, súlyosabb formában jelentkeznek. Nagyfokú myelosuppressióban szenvedő beteg akut túlادagolásának ellátásához tartozik a kórházi felvétel, antibiotikumok, thrombocyt- és granulocyt-transzfúzió adása, valamint a mucositis tüneti kezelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: citosztatikumok (antraciklinek és származékaik), ATC kód: L01DB01.

Hatásmechanizmus

A hatóanyag a doxorubicin-hidroklorid, citotoxikus hatású antraciklin típusú antibiotikum, melyet a *Streptomyces peucetius* var. *caesius* termel. A doxorubicin daganatellenes hatásának pontos mechanizmusa nem ismert. Általában úgy gondolják, hogy a DNS-replikáció, valamint az RNS és fehérjeszintézis gátlása a felelős a citotoxikus hatások többségéért. Ez feltehetően annak a következménye, hogy az antraciklin a DNS kettős spiráljának egymás melletti bázispárjai közé ékelődve megakadályozza a nukleinsav-szálak replikációhoz szükséges szétválását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálatban a pegilált liposzómás doxorubicint doxorubicinnel hasonlították össze 509, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő beteg részvételével. A vizsgálati tervben megfogalmazott célkitűzés, mely szerint nem lesz különbség a pegilált liposzómás doxorubicin és a doxorubicin között, teljesült; a progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárdja (HR) 1,00 volt (HR 95%-os konfidenciaintervalluma: 0,82 – 1,22). A progressziómentes túlélés

prognosztikai változókkal korrigált relatív kockázata nem mutatott különbséget a kezelés szerinti, illetve a beválasztás szerinti (ITT) elemzéskor.

A cardialis toxicitásra vonatkozó elődleges elemzés azt mutatta, hogy a kumulatív antraciklin dózis függvényében kialakuló cardialis esemény kockázata szignifikánsan alacsonyabb pegilált liposzómás doxorubicin esetében, mint doxorubicin mellett (HR = 3,16; $p < 0,001$). 450 mg/m²-nél nagyobb kumulatív dózis esetében nem volt cardialis esemény pegilált liposzómás doxorubicin-kezelés mellett.

Egy III. fázisú vizsgálattal a pegilált liposzómás doxorubicin és a topotekán hatékonyságát hasonlították össze 474, epithelsejtes ováriumkarcinómában szenvedő, elsővonalban platina-alapú bázisterápiával sikertelenül kezelt betegnél. A doxorubicinnel kezelt betegek teljes túlélése kedvezőbb volt, mint a topotekánnal kezelt betegeké, amit az 1,216 relatív hazard mutat (95%-os konfidenciaintervallum (CI): 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Az 1., 2. és 3. évben doxorubicin esetében a túlélési arány 56,3%, 34,7% és 20,2% volt, míg ez a topotekánnál 54,0%, 23,6% és 13,2% volt.

Platina-szenzitív betegek alcsoportjánál a különbség nagyobb volt: relatív hazard 1,432 (95%-os CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Az 1., 2. és 3. évben pegilált liposzómás doxorubicin esetében a túlélési arány 74,1%, 51,2% és 28,4% volt, míg ez a topotekánnál 66,2%, 31,0% és 17,5% volt.

Platina-refrakter betegek alcsoportjánál a kezelések hasonlóak voltak: relatív hazard 1,069 (95%-os CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Az 1., 2. és 3. évben pegilált liposzómás doxorubicin esetében a túlélési arány 41,5%, 21,1% és 13,8% volt, míg ez a topotekánnál 43,2%, 17,2% és 9,5% volt.

A pegilált liposzómás doxorubicin és bortezomib kombinációs kezelést és a bortezomib-monoterápiát a biztonságosság és hatékonyság szempontjából összehasonlító, III. fázisú, randomizált, párhuzamos-csoportos, nyílt, többcentrumos vizsgálatot végeztek 646, olyan myeloma multiplexes beteg részvételével, akik előzőleg legalább egy kezelést már kaptak, és betegségük nem progrediált az antraciklin-alapú kezelés során. Az elsődleges végpontot jelentő progresszióig eltelt időben (time to progression, TTP) a bortezomib-monoterápiában részesülő betegekhez képest szignifikáns javulás mutatkozott a pegilált liposzómás doxorubicin és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegekénél, amint azt a 35%-os rizikócsökkenés (risk reduction; RR) mutatja (95%-os CI; 21–47%), $p < 0,0001$, 407 TTP eseményre alapozva. A TTP középértéke 6,9 hónap volt a bortezomib-monoterápiában részesülő betegekénél, összehasonlítva a pegilált liposzómás doxorubicin és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegek 8,9 hónapjával. A protokoll által előírt időközi lezárását eredményezte. Ez az időközi analízis 45%-os TTP rizikócsökkenést mutatott (95%-os CI; 29–57%), $p < 0,0001$. A TTP középértéke 6,5 hónap volt a bortezomib-monoterápiában részesülő betegekénél, összehasonlítva a pegilált liposzómás doxorubicin és bortezomib kombinációs kezelésben részesülő betegek 9,3 hónapjával. Ezek a korai eredmények képezik a vizsgálati protokoll által meghatározott végső értékelést. A teljes túlélés (OS) 8,6 éves medián időtartamú követés után végzett végső analízise azt mutatta, hogy a két terápiás kar között nincs szignifikáns különbség a teljes túlélésben. A medián teljes túlélés 30,8 hónap (95%-os CI; 25,2–36,5 hónap) volt a bortezomib-monoterápiával kezelt betegekénél, szemben a pegilált liposzómás doxorubicin plusz bortezomib kombinált kezelést kapó betegekénél észlelt 33,0 hónappal (95%-os CI; 28,9–37,1 hónap).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pegilált liposzómás doxorubicin a doxorubicin-hidrokloridnak a vérkeringésben hosszú ideig perzisztáló, pegilált liposzómás formája. A pegilált liposzómák felszíne hidrofil polimer, metoxi-polietilén-glikol (MPEG) szegmentumokat tartalmaz. A liposzóma felszínéről kinyúló, lineáris MPEG-gyökök védőbevonatot képeznek, mely gátolja a lipid kettős réteg és a vérplazma alkotó elemei közötti kölcsönhatások kialakulását. Ennek következtében a pegilált liposzómás doxorubicin liposzómái hosszú időn keresztül megmaradnak a vérkeringésben. A pegilált liposzómák mérete elegendően kicsi (átlagos átmérőjük kb. 100 nm) ahhoz, hogy épségben kiléphessenek a daganatokat ellátó kóros erek falán keresztül a tumorszövetbe (extravasatio). A pegilált liposzómáknak a vérerek falán történő penetrációját, ill. a tumorszövetbe való behatolását és felhalmozódását C-26 vastagbélrákos egereknél, ill. KS-szerű elváltozásokat mutató transzgenikus egereknél bizonyították. A pegilált liposzómák

alacsony permeabilitású lipidmátrixa és belső, vizes fázisú pufferrendszere együttesen akadályozzák meg, hogy a doxorubicin-hidroklorid kilépjen a vérben keringő liposzómákból.

A pegilált liposzómás doxorubicin farmakokinetikája a humán plazmában számottevően különbözik a hagyományos doxorubicin-hidrokloridról közölt irodalmi adatoktól. Kisebb dózisok ($10 - 20 \text{ mg/m}^2$) esetén a pegilált liposzómás doxorubicin farmakokinetikája lineáris. A $10 - 60 \text{ mg/m}^2$ -es dózistartományban a pegilált liposzómás doxorubicin farmakokinetikája nem lineáris. A hagyományos doxorubicin-hidroklorid jól eloszlik a szövetekben (eloszlási térfogata $700 - 1000 \text{ l/m}^2$) és gyors ütemben eliminálódik (clearance: $24 - 73 \text{ l/óra/m}^2$). Ezzel szemben, a pegilált liposzómás doxorubicin farmakokinetikai profilja azt tükrözi, hogy a pegilált liposzómás doxorubicin javarészt az intravasculáris folyadéktérben található és a doxorubicin clearance-ét a hordozó liposzómák határozzák meg. A doxorubicin csak azt követően szabadul ki a liposzómákból, ha azok az érpályából kilépve a szövetekbe jutottak.

Azonos dózisok esetén a pegilált liposzómás doxorubicin plazmaszintje és AUC-értéke – mely főként pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot jelent (a mért doxorubicin vérszint $90 - 95\%$ -a) – szignifikánsan magasabb a hagyományos doxorubicin-hidrokloridhoz képest. A pegilált liposzómás doxorubicint nem szabad más doxorubicin-hidrokloridot tartalmazó készítményekkel helyettesíteni.

Populációs farmakokinetikai adatok

A pegilált liposzómás doxorubicin farmakokinetikáját 120 betegnél értékelték 10 különböző klinikai vizsgálat eredményeit felhasználva, populációs farmakokinetikai módszerekkel. A pegilált liposzómás doxorubicin farmakokinetikája a $10 - 60 \text{ mg/m}^2$ -es dózistartományban kétkompartmentes, nem lineáris, nulladrendű bevitellel és Michaelis–Menten-féle eliminációs kinetikájú modellel volt leírható. A pegilált liposzómás doxorubicin átlagos intrinsic clearance-e $0,030 \text{ l/óra/m}^2$ (tartomány: $0,008 - 0,152 \text{ l/óra/m}^2$), az átlagos centrális eloszlási térfogat $1,93 \text{ l/m}^2$ ($0,96 - 3,85 \text{ l/m}^2$) volt, ami közel egyezett a plazmatérfogattal. A látszólagos felezési idő $24 - 231$ óra, átlagosan $73,9$ óra volt.

Emlőkarcinómás betegek

A pegilált liposzómás doxorubicin 18 emlőkarcinómás betegnél meghatározott farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a különböző daganatfélések miatt kezelt, 120 fős betegcsoportban észleltekhöz. Az intrinsic clearance átlagosan $0,016 \text{ l/óra/m}^2$ (tartomány: $0,008 - 0,027 \text{ l/óra/m}^2$), a centrális eloszlási térfogat átlagértéke $1,46 \text{ l/m}^2$ (tartomány: $1,10 - 1,64 \text{ l/m}^2$) volt. Az átlagos látszólagos felezési idő $71,5$ óra (tartomány: $45,2 - 98,5$ óra) volt.

Ovário-karcinómás betegek

A pegilált liposzómás doxorubicin 11 ovário-karcinómás betegnél meghatározott farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a különböző daganatfélések miatt kezelt, 120 fős betegcsoportban észleltekhöz. Az intrinsic clearance átlagosan $0,021 \text{ l/óra/m}^2$ (tartomány: $0,009 - 0,041 \text{ l/óra/m}^2$), a centrális eloszlási térfogat átlagértéke $1,95 \text{ l/m}^2$ (tartomány: $1,67 - 2,40 \text{ l/m}^2$) volt. Az átlagos látszólagos felezési idő $75,0$ óra (tartomány: $36,1 - 125$ óra) volt.

AIDS-hez társuló KS betegek

A pegilált liposzómás doxorubicin farmakokinetikai jellemzőit 23, KS miatt egyszeri alkalommal, 30 perces infúzióban adott 20 mg/m^2 dózissal kezelt betegnél vizsgálták. A pegilált liposzómás doxorubicinnek a 20 mg/m^2 dózist követő farmakokinetikai jellemzőit (melyek elsősorban a pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridra, ill. csekély mennyiségű szabad doxorubicin-hidrokloridra vonatkoznak) a 6. táblázat ismerteti.

6. táblázat Farmakokinetikai jellemzők pegilált liposzómás doxorubicinnel kezelt AIDS-KS betegeknél

Átlag $\pm$ Standard hiba	
Paraméter	20 mg/m^2 (n = 23)
Maximális plazmaszint* ($\mu\text{g/ml}$)	$8,34 \pm 0,49$
Plazma-clearance (l/óra/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Eloszlási térfogat (l/m^2)	$2,72 \pm 0,120$

AUC ($\mu\text{g/ml}\times\text{óra}$)	590,00 $\pm$ 58,7
λ_1 felezési idő (óra)	5,2 $\pm$ 1,4
λ_2 felezési idő (óra)	55,0 $\pm$ 4,8

* A 30 perces infúzió beadásának végén mérve.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózisok hatásait értékelő állatkísérletek eredményei alapján a pegilált liposzómás doxorubicin toxicitási profilja a hosszú időtartamú, infúzióban adott, hagyományos doxorubicin-hidrokloriddal kezelt betegeknek észleltéhez hasonló. A pegilált liposzómás doxorubicin esetében a pegilált liposzómákba zárt doxorubicin-hidroklorid ezen hatásai különböző intenzitásúak lesznek az alábbiak szerint.

Cardiotoxicitás

Nyulakkal végzett kísérletek során a pegilált liposzómás doxorubicin cardiotoxicitása enyhébb volt a hagyományos doxorubicin-hidroklorid készítményekénél.

Bőrtoxicitás

Patkányoknál és kutyáknál a pegilált liposzómás doxorubicin klinikailag releváns dózisainak ismételt adása után súlyos bőrgyulladást és fekélyképződést észleltek. A kutyákkal végzett vizsgálatok során a dózis csökkentése vagy az adagolás időközének növelése mérsékelte az elváltozások gyakoriságát és súlyosságát. Hosszan tartó, intravénás infúziós kezelést követően betegeknek is megfigyeltek hasonló elváltozásokat, melyeket palmo-plantaris erythrodysaesthesiának írtak le (lásd 4.8 pont).

Anaphylactoid reakció

Az ismételt dózisok toxikológiai hatásait kutyáknál értékelő vizsgálatok során akut, hypotóniával, a nyálkahártyák halványosságával, nyálzással, hányással, átmeneti hiperaktivitást követő hipoaktivitással majd letargiával járó reakciót figyeltek meg pegilált liposzómák (placebo) adása után. A pegilált liposzómás doxorubicinnel és hagyományos doxorubicinnel kezelt kutyáknál hasonló, ám enyhébb reakció jelentkezett.

A kezelés előtt adott antihisztaminokkal mérsékelhető volt a vérnyomásesés. Mindazonáltal, a hypotonia egyetlen esetben sem bizonyult életveszélyesnek, és a kutyák a kezelés abbahagyása után rövid időn belül felépültek.

Lokális toxicitás

A subcutan tolerálhatóság vizsgálata során kiderült, hogy a pegilált liposzómás doxorubicin esetleges extravasatiója a hagyományos doxorubicin-hidroklorid által előidézettnél enyhébb lokális irritációt és szövetkárosodást okoz.

Mutagenitás és rákkeltő hatás

Bár a pegilált liposzómás doxorubicinnel nem végeztek vizsgálatokat, a készítmény hatóanyaga, a doxorubicin-hidroklorid mutagén és karcinogén hatású. A pegilált placebo liposzómáknak nincs mutagén vagy genotoxikus hatása.

Reprodukciós toxicitás

A pegilált liposzómás doxorubicin egyszeri, 36 mg/ttkg-os dózisaival kezelt egereknél enyhe-közepesen súlyos petefészek- és hereatrófiát figyeltek meg. Patkányoknál $\geq 0,25$ mg/ttkg napi dózisok ismételt adása után a here szervsúlyának csökkenése és oligospermia jelentkezett, kutyáknál az 1 mg/ttkg napi dózisok ismételt adása után a tubuli seminiferi diffúz degenerációját és a spermatogenezis jelentős mértékű csökkenését észlelték (lásd 4.6 pont).

Nefrotoxicitás

Egy vizsgálat során a pegilált liposzómás doxorubicin egyszeri, a terápiás dózis kétszeresét meghaladó intravénás dózisa majmoknál nefrotoxikusnak bizonyult. A vesetoxicitást patkányoknál és nyulaknál a doxorubicin-hidroklorid egyszeri, kisebb dózisa esetén is észlelték. Mivel a pegilált liposzómás doxorubicin forgalomba hozatalát követő gyógyszerbiztonsági adatbázisának kiértékelése nem mutatott

a pegilált liposzómás doxorubicinnel kapcsolatban jelentős nefrotoxicitást, lehet, hogy a májmoknál észlelt ilyen jellegű elváltozásoknak nincs jelentősége a betegek kockázatának felmérésében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

N-(karbonil-metoxi-polietylénglikol-2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfoetanolamin, nátriumsó (MPEG-2000-DSPE);

Hidrogénezett szója foszfatidilkolin (HSPC);

Koleszterin;

Ammónium-szulfát (E 517);

Szacharóz (E 473);

Hisztidin;

Tömény sósav (E 507) (pH-beállításra);

Nátrium-hidroxid (E 524) (pH-beállításra);

Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

18 hónap.

A hígítás után:

- 2 °C – 8° C hőmérsékleten 24 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását.
- Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2° C – 8° C hőmérsékleten.
- A fel nem használt injekciós oldatot meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml (20 mg) vagy 25 ml (50 mg) beadható mennyiséget tartalmazó, I. típusú injekciós üveg, mely szilikonos, szürke brómbutil dugóval és alumíniumkupakkal van lezárva.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal csomagolási egysége 1 injekciós üveg vagy 10 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nem szabad felhasználni a készítményt, ha az oldatban csapadékképződés észlelhető vagy lebegő részecskék láthatók.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal diszperziót körültekintően kell kezelni. Kesztyű használata kötelező. A bőrre vagy nyálkahártyára került ZOLSKETIL pegylated liposomal-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. A ZOLSKETIL pegylated liposomal-t a citosztatikumokra érvényes szabályoknak, ill. a hatályos előírásoknak megfelelően kell kezelni és megsemmisíteni.

Számítsa ki a ZOLSKETIL pegylated liposomal beadandó dózisát (a javasolt dózis és a beteg testfelszíne alapján). Szívja fel a szükséges mennyiségű ZOLSKETIL pegylated liposomal-t egy steril fecskendőbe. A ZOLSKETIL pegylated liposomal nem tartalmaz konzerváló vagy bakteriosztatikus szereket, ezért szigorúan be kell tartani az aszeptikus készítés szabályait. A szükséges mennyiségű ZOLSKETIL pegylated liposomal-t beadás előtt 50 mg/ml-es (5%-os) glükózinfúzióval kell hígítani. A 90 mg-nál kisebb ZOLSKETIL pegylated liposomal dózisokat 250 ml-rel, a 90 mg-os vagy annál nagyobb ZOLSKETIL pegylated liposomal dózisokat 500 ml-rel kell hígítani. Az infúziót 60-90 perc alatt lehet beadni a 4.2 pontban leírtak szerint.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal kicsapódását okozhatja, ha a hígítás nem 50 mg/ml-es (5%-os) glükózinfúzióval történik, illetve ha bármilyen bakteriosztatikus szerrel, pl. benzil-alkohollal érintkezik.

Ajánlott a ZOLSKETIL pegylated liposomal infúziót egy korábban bekötött 50 mg/ml-es (5%-os) glükózinfúzió szerelékébe csatlakoztatni. Az infúzió perifériás vénán keresztül adható be. Az infúziós szerelékbe nem szabad szűrőt iktatni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. május 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ
ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd az I. melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pontját).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR, Periodic safety update report)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv (RMP, Risk Management Plan)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Amennyiben az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásának és a kockázatkezelési terv frissítésének napja egybeesik, egyszerre is be lehet őket nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON 20 mg/10 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz
doxorubicin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hidrogénezett szója foszfatidilkolin, N-(karbonil-metoxi-polietilén-glikol-2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfoetanolamin nátriumsó (MPEG 2000-DSPE), koleszterin, ammónium-szulfát, hisztidin, szacharóz, injekcióhoz való víz, tömény sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
10 injekciós üveg
20 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra, hígítás után.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Citotoxikus.

A részlegesen felhasznált injekciós üveget ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1629/001 (1 injekciós üveg)
EU/1/22/1629/002 (10 injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON 50 mg/25 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz
doxorubicin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg pegilált liposzómás doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hidrogénezett szója foszfatidilkolin, N-(karbonil-metoxi-polietilén-glikol-2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfoetanolamin nátriumsó (MPEG 2000-DSPE), koleszterin, ammónium-szulfát, hisztidin, szacharóz, injekcióhoz való víz, tömény sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
10 injekciós üveg
50 mg/25 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra, hígítás után.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tilos más formulációjú doxorubicin-hidrokloriddal helyettesíteni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Citotoxikus.

A részlegesen felhasznált injekciós üveget ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1629/003 (1 injekciós üveg)
EU/1/22/1629/004 (10 injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 mg/10 ml INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steril koncentrátum
doxorubicin-hidroklorid

iv. hígítást követően alkalmazható

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg /10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 mg/25 ml INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steril koncentrátum
doxorubicin-hidroklorid

iv. hígítást követően alkalmazható

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/25 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrárum diszperziós infúzióhoz doxorubicin-hidroklorid

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZOLSKETIL pegylated liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a ZOLSKETIL pegylated liposomal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZOLSKETIL pegylated liposomal-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ZOLSKETIL pegylated liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ZOLSKETIL pegylated liposomal egy daganatellenes készítmény.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal olyan emlődaganatos betegek kezelésére alkalmazható, akik a szívbetegségek kialakulása szempontjából veszélyeztetettek. A ZOLSKETIL pegylated liposomal a petefészek-daganat kezelésére is alkalmazható. Ezt a gyógyszert a daganatos sejtek elpusztítására, a daganat kisebbitésére, növekedésének késleltetésére és a betegek túlélésének meghosszabbítására alkalmazzák.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal egy másik gyógyszerrel, a bortezomibbal kombinációban adható a mielóma multiplex (a vér daganatos megbetegedésének egy típusa) kezelésére olyan betegeknek, akik korábban már legalább egy kezelést kaptak.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal kedvezően hat a Kaposi-szarkómában is, csökken a bőrelváltozás elődomborodása, festenyzettsége, sőt akár kisebbedhet is az elváltozás. A Kaposi-szarkóma egyéb tünetei – mint például a daganatot övező duzzanat – is enyhülhetnek, vagy akár meg is szűnhetnek.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal olyan hatóanyagot tartalmaz, amely oly módon képes kölcsönhatásba lépni a sejtekkel, hogy csak a daganatos sejteket pusztítja el. A ZOLSKETIL pegylated liposomal apró gömböcskékbe, pegilált liposzómákba zárva tartalmazza a doxorubicin-hidrokloridot, amelyek elősegítik, hogy a hatóanyag a vérkeringésből csak a rosszindulatú daganatba és ne az ép szövetekbe jusson.

2. Tudnivalók a ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a ZOLSKETIL pegylated liposomal-t

- ha allergiás a doxorubicin-hidrokloridra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb

összetevőjére, illetve földimogyoróra vagy szójára.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha Önt szívbetegséggel vagy májbetegséggel kezelik;
- ha Ön cukorbeteg, mert a ZOLSKETIL pegylated liposomal cukrot tartalmaz, ami az Ön cukorbetegsége elleni kezelés módosítását tenné szükségessé;
- ha Önnek Kaposi-szarkómája van és korábbi kezelése során eltávolították a lépét;
- ha fekélyeket, elszíneződést vagy bármilyen kellemetlenséget észlel a szájüregében;
- ha a csontvelője nem állít elő elegendő vörsejtet;
- ha olyan típusú daganata van, melyben a csontvelő kóros vörsejteket állít elő;
- ha fájdalmas, foltokban jelentkező, vörös bőrkiütései vannak;
- ha a vénáiból az infúzióban beadott folyadékok és gyógyszerek a környező szövetekbe szivárognak;
- ha kéz-láb szindrómája van (a tenyerek és a talpak vörössége, duzzanata és hólyagosodása [folyadékkal telt „zsebek” a bőr felső rétegei közt]).

A kéz-láb szindróma megelőzésének és kezelésének módszerei közé tartozik:

- lehetőség szerint áztassa kezét és/vagy lábait hideg vizes lavórban (például tévézés, olvasás vagy rádióhallgatás közben);
- kezét és lábait tartsa fedetlenül (ne húzzon kesztyűt, zoknit stb.);
- tartózkodjon hideg helyeken;
- meleg időben vegyen hideg fürdőt;
- kerülje az intenzív testmozgást, amely a lábfejek sérülését eredményezheti (például kocogás);
- kerülje a bőr nagyon meleg víznek való kitettségét (például jakuzzik, szaunák);
- kerülje a szoros lábbelik vagy magassarkú cipők viselését.

Piridoxin (B₆-vitamin):

- a B₆-vitamin vény nélkül elérhető;
- vegyen be naponta 50–150 mg-ot a vörösség vagy bizsergés első jeleinek megjelenésekor.

Pegilált liposzómás doxorubicint kapó betegeknél intersticiális tüdőbetegséget figyeltek meg, köztük halálos eseteket is. Az intersticiális tüdőbetegség tünetei közé tartozik a nem fizikai aktivitással összefüggő köhögés és légszomj, melyet esetenként láz is kísér. Az intersticiális tüdőbetegségre utaló tünetek jelentkezése esetén haladéktalanul forduljon orvoshoz!

Gyermekek és serdülők

A ZOLSKETIL pegylated liposomal nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél, mivel nem ismert, milyen hatással lesz rájuk a gyógyszer.

Egyéb gyógyszerek és a ZOLSKETIL pegylated liposomal

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is;
- ha Ön egyéb daganat elleni gyógyszereket is szed vagy szedett, mivel a fehérvérsejtek számát csökkentő szereket különösen körültekintően kell alkalmazni, ugyanis tovább csökkenthetik a fehérvérsejtek számát. Ha nem emlékszik pontosan, hogy milyen gyógyszerekkel kezelték vagy milyen egyéb betegsége volt, forduljon kezelőorvosához.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mivel a ZOLSKETIL pegylated liposomal hatóanyaga, a doxorubicin-hidroklorid veleszületett rendellenességeket okozhat, ezért feltétlenül figyelmeztesse kezelőorvosát, ha azt gyanítja, hogy Ön terhes.

A nőknek el kell kerülniük a teherbeesést, és fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a ZOLSKETIL pegylated liposomal alkalmazása alatt, illetve a ZOLSKETIL pegylated liposomal-kezelés befejezése

után még nyolc hónapig. A férfiaknak fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a ZOLSKETIL pegylated liposomal-kezelés alatt, illetve a ZOLSKETIL pegylated liposomal-kezelés befejezése után még hat hónapig, hogy a partnerük ne essen teherbe.

Mivel a doxorubicin-hidroklorid ártalmas lehet az anyatejjel táplált csecsemő számára, a szoptató anyáknak a ZOLSKETIL pegylated liposomal-kezelés elkezdése előtt abba kell hagyniuk a szoptatást. A HIV-fertőzés átadásának elkerülése érdekében az egészségügyi szakemberek ajánlása szerint a HIV-fertőzött anyák semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőiket.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és gépeket se kezeljen, ha a ZOLSKETIL pegylated liposomal-kezeléstől fáradtnak vagy álmosnak érzi magát.

A ZOLSKETIL szójaolajat és nátriumot tartalmaz

A ZOLSKETIL pegylated liposomal szójaolajat tartalmaz. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a ZOLSKETIL pegylated liposomal-t?

A ZOLSKETIL pegylated liposomal különleges készítmény, amit nem szabad más doxorubicin-hidroklorid tartalmú gyógyszerekkel helyettesíteni.

Mennyi ZOLSKETIL pegylated liposomal-t adnak be?

Ha Önt emlődaganat vagy petefészek-daganat miatt kezelik, a ZOLSKETIL pegylated liposomal adagja 50 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki). Ezt az adagot négyhetente ismétlik mindaddig, amíg betegsége nem rosszabbodik és Ön képes tolerálni a kezelést.

Ha Önt mielóma multiplex miatt kezelik, és korábban már legalább egy kezelést kapott, a ZOLSKETIL pegylated liposomal adagja 30 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki), 1 órás intravénás infúzióban, a 3 hetes bortezomib adagolási séma 4. napján, közvetlenül a bortezomib infúzió után. Az adagolást addig folytatják, ameddig Ön megfelelően reagál, és tolerálja a kezelést.

Ha Önt Kaposi-szarkóma miatt kezelik, a ZOLSKETIL pegylated liposomal adagja 20 mg testfelszín-négyzetméterenként (melyet testmagassága és testtömege alapján számolnak ki). A kezelést 2 - 3 hetente ismétlik, 2 - 3 hónapon keresztül, majd az elért javulás fenntartásához szükséges gyakorisággal adagolják tovább.

Hogyan adják be a ZOLSKETIL pegylated liposomal-t?

A ZOLSKETIL pegylated liposomal-t kezelőorvosa fogja beadni Önnek egy vénába adott cseppinfúzióban.

Az adagtól és a javallattól függően ez 30 perctől több mint egy órán keresztül (azaz 90 percig) tarthat.

Ha az előírtnál több ZOLSKETIL pegylated liposomal-t alkalmazott

Heveny túlادagolás esetén súlyosbodnak a gyógyszer mellékhatásai, például a szájnyálkahártya kifeléelyesedése vagy a vér fehérvérsejt és vérlemezke számának csökkenése. Ezek kezeléséhez tartoznak az antibiotikumok, vérlemezke-transzfúzió, fehérvérsejtek termelését serkentő készítmények alkalmazása, valamint a szájnyálkahártya-fekélyek tüneti kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal infúzió beadása közben a következő reakciók fordulhatnak elő:

- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, a nehezített nyelés vagy nehézlégzés, a viszkető bőrkiütés (csalánkiütés);
- gyulladt és beszűkült légutak a tüdőkben, ami köhögést, sípoló légzést és légszomjat okoz (asztma);
- kipirulás, verejtékezés, hidegrázás vagy láz;
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés;
- hátfájás;
- magas vagy alacsony vérnyomás;
- gyors szívverés;
- görcsrohamok.

Előfordulhat az injekciós folyadék a vénából a bőr alatti szövetekbe történő kiszivárgása. Ha a ZOLSKETIL pegylated liposomal infúzió alkalmazása közben csípő érzést vagy fájdalmat érez, azonnal figyelmeztesse erre kezelőorvosát.

Azonnal kezelőorvosához kell fordulnia, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- belázasodik, fáradtnak érzi magát, vagy ha véraláfutás vagy vérzés okozta tüneteket észlel (nagyon gyakori);
- főként a kezek vagy a lábak kivörösödése, duzzanata, hámlása vagy érzékenysége („kéz-láb szindróma”). Ezeket a hatásokat nagyon gyakran észlelték, és ezek néha súlyosak. Súlyos esetekben ezek a hatások befolyásolhatnak néhány mindennapi tevékenységet, és 4 hétig vagy hosszabb ideig is eltarthatnak, mielőtt teljesen megszűnnek. Az orvos kérheti, hogy halassza el a következő kezelés kezdetét, és/vagy csökkentse annak adagját (lásd feljebb: A kéz-láb szindróma megelőzésének és kezelésének módszerei).
- szájüregi fekélyek, súlyos hasmenés, hányás vagy hányinger (nagyon gyakori);
- fertőzések (gyakori), beleértve a tüdő fertőzését is (tüdőgyulladás), vagy olyan fertőzések melyek befolyásolhatják a látását;
- légszomj (gyakori);
- erős hasi fájdalom (gyakori);
- kifejezett gyengeség (gyakori);
- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, a nehezített nyelés vagy nehézlégzés, a viszkető bőrkiütés (csalánkiütés) (nem gyakori);
- szívleállás (a szív megszűnik dobogni), szívelégtelenség, amelyben a szív nem pumpál elegendő vért a tüdők és a szervezet többi része felé, amitől légszomja lesz, és ami a lábak megdagadásához vezethet (nem gyakori);
- a tüdőbe sodródó vérrög, ami mellkasi fájdalmat okoz, és amitől légszomja lesz (nem gyakori);
- lábának lágyrészei duzzadtá, meleggé vagy érzékennyé válnak, néha fájdalommal együtt, ami álláskor, illetve járáskor rosszabbodhat (ritka);
- súlyos vagy életveszélyes, a bőr felhólyagosodásával és hámlásával járó bőrkiütés, különösen a száj, az orr, a szemek és a nemiszervek körül (Stevens–Johnson-szindróma), vagy a test legnagyobb részén (toxikus epidermális nekrolízis) (ritka).

További mellékhatások

Az egyes adagok alkalmazása közötti időszakokban a következők fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése, ami növelheti a fertőzések esélyét. Ritka esetekben az alacsony fehérvérsejtszám súlyos fertőzéshez vezethet. Vércsejtség (a vörösvértestek számának csökkenése) fáradtságot okozhat, és a vérlemezkeszám csökkenése a vérben növelheti a vérzés kockázatát. A vérsejtek számában bekövetkező lehetséges változások miatt

- rendszeresen vörvizsgálaton kell részt vennie.
- csökkent étvágy;
- székrekedés;
- bőrkiütések, beleértve a bőr kivörösödését, az allergiás bőrkiütést, a bőrön lévő vörös vagy kiemelkedő kiütéseket is;
- hajhullás;
- fájdalom, beleértve az izmok, a légzőizmok, az ízületek, a karok és a lábak fájdalmát is;
- nagyfokú fáradtság.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzések, beleértve a testszerte jelentkező súlyos fertőzéseket (vérmérgezés), tüdőfertőzések, Herpes zoster vírus okozta fertőzések (övsömör), egy baktériumok okozta fertőzés típus (mikobaktérium átvium komplex fertőzés), húgyúti fertőzés, gombás fertőzések (beleértve a hüvelyi kandidiázist és a szájpenészt is), a szőrtüszők fertőzése, fertőzött vagy irritált torok, orrüregi, arcüregi vagy garatfertőzés (nátha);
- a fehérvérsejtek egy típusának (neutrofilek) csökkent száma, lázzal együtt;
- komoly fogyás és izomtömegvesztés, kevés víz a szervezetben (kiszáradás), a kálium, nátrium vagy kalcium alacsony szintje a vérben;
- zavartság, szorongás, depresszió, alvászavar;
- idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást, fájdalmat vagy a fájdalomérzés elvesztését okozhatja, szokatlan érzés a bőrön (mint például a bizsergés vagy a hangyamászás érzése), csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrön;
- az ízérzés megváltozása, fejfájás, kifejezett álomosság érzése alacsony energiaszinttel, szédülés;
- gyulladt szemek (kötőhártyagyulladás);
- gyors szívverés;
- magas vagy alacsony vérnyomás, kipirulás;
- légszomj, amit fizikai aktivitás idézhet elő, orrvérzés, köhögés;
- a gyomornyálkahártya vagy a nyelőcső-nyálkahártya gyulladása, fekélyek a szájüregben, emésztési zavarok, nehezített nyelés, szájfájdalom, szájszárazság;
- bőrproblémák, beleértve a pikkelyes vagy száraz bőrt, a bőr kivörösödését, a hólyagképződést vagy kifelékelődést a bőrön, a viszketést, a sötét színű bőrfoltokat;
- fokozott verejtékezés;
- izomgörcsök vagy izomfájdalom;
- fájdalom, beleértve az izom-, a csont- és a hátfájdalmat is;
- vizeletürítés közben jelentkező fájdalom;
- allergiás reakció a gyógyszer infúziójára, influenzaszerű betegség, hidegrázás, a szervezetben lévő üregeket és csöveket, mint például az orrüreg, szájüreg, légcsövet borító hártya gyulladása, gyengeségérzés, általános rossz közérzet, a szervezetben kialakuló folyadékfelhalmozódás okozta vizenyő, a kezek, bokák vagy lábak feldagadása;
- fogyás.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal-t önmagában alkalmazva e mellékhatások előfordulásának valószínűsége kisebb, némelyik egyáltalán nem jelentkezett.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- herpesz simplex vírus okozta fertőzés (ajakherpesz vagy a nemi szervek herpesze), gombás fertőzés;
- az összes vérsejt-típus alacsony száma, a vérlemezkék megnövekedett száma (a véralvadást elősegítő sejtek);
- allergiás reakció;
- magas káliumszint a vérben, alacsony magnéziumszint a vérben;
- a szervezet egynél több területét érintő idegkárosodás;
- görcsrohamok, ájulás;
- kellemetlen vagy fájdalmas érzés, különösen érintésre, álomosság érzése;
- homályos látás, könnyezés;
- gyors vagy szabálytalan szívverés érzése (szívdobogásérzés), szívizombetegség, szívkárosodás;
- szövetkárosodás (szövetelhalás) az injekció beadása helyén, vénagyulladás, ami duzzanatot és

- fájdalmat okoz, felüléskor vagy felálláskor jelentkező szédülés;
- kellemetlen érzés a mellkasban;
- bélgáz távozása, gyulladt fogíny (gingivitisz);
- bőrproblémák vagy bőrkiütések, beleértve a pikkelyes vagy hámló bőrt, az allergiás bőrkiütést, a fekélyt vagy csalánkiütést a bőrön, az elszíneződött bőrt, a bőr természetes színének (pigment) a megváltozását, kicsi vörös vagy bíbor színű foltok, amit bőr alatti bevérzés okoz, körömbetegségek, pattanás (acne);
- izomgyengeség;
- emlőfájdalom;
- irritáció vagy fájdalom az injekció beadása helyén;
- az arc megduzzadása, magas testhőmérséklet;
- a tünetek (például a gyulladás, vörösség vagy fájdalom) visszatérése a szervezet egy olyan részén, amit korábban sugárkezelés ért, vagy korábban egy vénába adott kemoterápiás injekció károsított.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzés, ami a gyenge immunrendszerű embereknél jelentkezik;
- a csontvelőben képződő vérsejtek alacsony száma;
- gyulladt ideghártya, ami a látás megváltozását vagy vakságot okozhat;
- szívritmuszavar, a szív kóros EKG-görbéje (elektrokardiogram), esetleg lassú szívveréssel, szívbetegség, ami befolyásolja a szívverést és a szívritmust, a bőr és a nyálkahártya kékes elszíneződése, amit a vér alacsony oxigénszintje okoz;
- az erek kitágulása;
- szorító érzés a torokban;
- fekélyes és feldagadt nyelv, az ajak kifeléyesedése;
- bőrkiütés, folyadékkal telt hólyagokkal;
- hüvelyi fertőzés, a herezacskó vörössége;
- a szervezetben lévő üregeket és csöveket, mint például az orrüreget, szájüreget, légcsövet borító hártya betegségei;
- a májműködést jelző, kóros vérvizsgálati eredmények, magas kreatininszint a vérben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- vér daganatos megbetegedése, ami gyorsan alakul ki, és a vérsejteket érinti (akut mieloid leukémia), csontvelőbetegség, ami a vérsejteket érinti (mielodiszpláziás szindróma), a szájüreg vagy az ajak rosszindulatú daganata;
- esetlegesen lázzal kísért köhögés és légszomj, melyet nem fizikai aktivitás idéz elő (intersticiális tüdőbetegség);
- nagyon kis véregek elzáródása a vesében (vesére korlátozódó trombotikus mikroangiopátia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ZOLSKETIL pegylated liposomal-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C). Nem fagyasztható!

A hígítás után:

2 °C–8 °C hőmérsékleten 24 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C–8 °C hőmérsékleten. A fel nem használt injekciós oldatot meg kell semmisíteni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha csapadékképződés észlelhető, vagy lebegő részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ZOLSKETIL pegylated liposomal?

- A készítmény hatóanyaga a doxorubicin-hidroklorid. A ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg doxorubicin-hidrokloridot tartalmaz, pegilált liposzómás formában milliliterenként.
- Egyéb összetevő(k): hidrogénezett szója foszfátidilkolin, N-(karbonil-metoxi-polietilén-glikol-2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfoetanolamin nátriumsó (MPEG 2000-DSPE), koleszterin, ammónium-szulfát, hisztidin, szacharóz, injekcióhoz való víz, tömény sósav (pH-beállításra), nátrium-hidroxid (pH-beállításra). Lásd 2. pont.

ZOLSKETIL pegylated liposomal koncentrátum diszperziós infúzióhoz: 10 ml-es (20 mg-os) vagy 25 ml-es (50 mg-os) injekciós üvegben.

Milyen a ZOLSKETIL pegylated liposomal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer egy átlátszó, piros színű diszperzió, átlátszó injekciós üvegbe töltve. A ZOLSKETIL pegylated liposomal-t 1 vagy 10 injekciós üveget tartalmazó kiserelési egységben forgalmazzák. Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {YYYY/MM}.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak (lásd 3. pont):

A ZOLSKETIL pegylated liposomal oldatot körültekintően kell kezelni. Kesztyű használata előírás. A bőrre vagy nyálkahártyára került ZOLSKETIL pegylated liposomal-t haladéktalanul és alaposan le kell mosni szappanos vízzel. A ZOLSKETIL pegylated liposomal-t a citosztatikumokra érvényes szabályoknak megfelelően kell kezelni és megsemmisíteni.

Számítsa ki a ZOLSKETIL pegylated liposomal beadandó dózisát (a javasolt dózis és a beteg testfelszíne alapján). Szívja fel a szükséges mennyiségű ZOLSKETIL pegylated liposomal-t egy steril fecskendőbe. A ZOLSKETIL pegylated liposomal nem tartalmaz konzerváló vagy bakteriosztatikus szereket, ezért szigorúan be kell tartani az aseptikus készítés szabályait. A szükséges mennyiségű ZOLSKETIL pegylated liposomal-t 50 mg/ml (5%-os) glükózinfúzióval kell hígítani beadása előtt. A 90 mg-nál kisebb ZOLSKETIL pegylated liposomal dózisokat 250 ml-rel, a 90 mg-os vagy nagyobb ZOLSKETIL pegylated liposomal dózisokat 500 ml-rel kell hígítani.

Az infúziós reakciók kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében a kezdő dózis legfeljebb 1 mg/perc sebességgel adható be. Ha ez nem vált ki reakciót, a további ZOLSKETIL pegylated liposomal infúziók 60 perc alatt adhatók be.

Az emlődaganyatos klinikai vizsgálat során, ha a betegeknek infúziós reakció lépett fel, a következő adagolásmódosítást engedélyezték: a teljes dózis 5%-át lassan, 15 perc alatt kellett beadni. Ha nem lépett fel reakció, az infúzió sebességét kétszeresére növelték a következő 15 percben. Ha a beteg tolerálta, a fennmaradó dózist a következő 1 óra alatt adták be, így a teljes infúziós idő 90 perc volt.

Amennyiben a beteg infúziós reakció korai jeleit észleli, azonnal fel kell függeszteni az infúzió adását, megfelelő előkezelésben (antihisztamin és/vagy rövid hatású kortikoszteroid) kell részesíteni, majd az infúziót kisebb sebességgel kell újraindítani.

A ZOLSKETIL pegylated liposomal kicsapódását okozhatja, ha a hígítás nem 50 mg/ml-es (5%-os) glükózinfúzióval történik, illetve ha bármilyen bakteriosztatikus szerrel, pl. benzil-alkohollal érintkezik.

Ajánlott a ZOLSKETIL pegylated liposomal infúziót korábban bekötött 50 mg/ml-es (5%-os) glükózinfúzió szerelékébe csatlakoztatni. Az infúzió perifériás vénába beadható. Az infúziós szerelékbe nem szabad szűrőt iktatni.