

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny w pegylowanych liposomach.

ZOLSKETIL pegylated liposomal jest produktem liposomalnym, zawierającym chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest metoksypolietylenoglikolem (MPEG). Proces ten nazywany jest pegylacją i zabezpiecza liposomy przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych (MPS), co powoduje, że lek dłużej znajduje się w krwiobiegu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawiera całkowicie uwodornioną fosfatydylocholinę sojową (z nasion soi) – patrz punkt 4.3.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji.

Półprzezroczysta, czerwona dyspersja we fiolce z przezroczystego szkła. Przy kontroli w odpowiednich warunkach widoczności produkt powinien praktycznie nie zawierać cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal jest wskazany:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia pierwszego rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują
- w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. *Kaposi's sarcoma*, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (< 200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych.

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii skojarzonej, złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny), obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal wskazany jest do stosowania u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal wykazuje unikalne właściwości farmakokinetyczne. Nie wolno go stosować zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi chlorowodoru doksorubicyny.

Dawkowanie

Rak piersi lub rak jajnika

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie, o ile choroba nie postępuje i tak długo jak pacjent toleruje leczenie.

Szpiczak mnogi

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal podawany jest dożylnie w dawce 30 mg/m² pc. w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1-godzinnej wlewu, podanego niezwłocznie po wlewie bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Dzień leczenia skojarzonego (4. dzień cyklu) może być odroczone do 48 godzin, jeżeli wystąpią wskazania medyczne. Jednak przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu nie może być mniejsza niż 72 godziny.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal podawany jest dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. co 2 do 3 tygodni. Należy unikać przerw krótszych niż 10 dni, gdyż nie można wykluczyć kumulacji leku i nasilenia toksyczności. W celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej zaleca się prowadzenie leczenia przez 2 do 3 miesięcy. Leczenie kontynuować w miarę potrzeb tak, aby utrzymać odpowiedź terapeutyczną.

Wszystkie grupy pacjentów

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew (patrz punkty 4.4 i 4.8), podawanie należy natychmiast przerwać, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i (lub) krótko działające kortykosteroidy) i ponowić wlew z mniejszą szybkością.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal

W celu opanowania działań niepożądanych, takich jak erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*, PPE), zapalenie jamy ustnej lub toksyczność hematologiczna, dawka może być zmniejszona lub podana później. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal w związku z działaniami niepożądanymi podano w tabelach poniżej. Stopnie toksyczności przedstawione w tabelach oparte zostały na kryteriach toksyczności Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC).

Tabele dotyczące PPE (tabela 1) i zapalenia jamy ustnej (tabela 2) przedstawiają schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniach klinicznych leczenia raka piersi i raka jajnika (modyfikacja zalecanego 4-tygodniowego cyklu leczenia). Jeśli wymienione objawy toksyczności wystąpią u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, zalecany 2 lub 3-tygodniowy cykl leczenia może być zmodyfikowany w podobny sposób.

Tabela dotycząca toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy (tabela 3) przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany tylko w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka piersi i raka jajnika. Sposób modyfikacji dawkowania u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 1. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (PPE)

	Tydzień po poprzedniej dawce doksorubicyny w pegylowanych liposomach		
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	4. tydzień	5. tydzień	6. tydzień
Stopień 1. (łagodny rumień, obrzęk lub łuszczenie się nieograniczające codziennej aktywności)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła, należy odczekać dodatkowy tydzień	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skórna stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiła, należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy
Stopień 2. (rumień, łuszczenie się lub obrzęk utrudniający leczenie, uniemożliwiający normalną aktywność fizyczną; małe pęcherze lub owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 2 cm)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy
Stopień 3. (tworzenie się pęcherzy, owrzodzeń lub obrzęków utrudniających chodzenie lub normalną codzienną aktywność; niemożliwe noszenie normalnej odzieży)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (rozległe lub miejscowe procesy powodujące powikłania związane z zakażeniami lub wymagające pozostania w łóżku bądź hospitalizacji)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

Tabela 2. Zapalenie jamy ustnej

	Tydzień po poprzedniej dawce dokсорubicyny w pegylowanych liposomach		
Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	4. tydzień	5. tydzień	6. tydzień
Stopień 1. (bezbolesne owrzodzenie, rumień lub niewielka bolesność)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiło, należy odczekać dodatkowy tydzień	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiło poprzednio zapalenie jamy ustnej stopnia 3. lub 4.; jeśli wystąpiło, należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 2. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie, ale z możliwością jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 3. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie bez możliwości jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (wymaga żywienia parenteralnego lub dojelitowego)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

Tabela 3. Toksyczność hematologiczna [bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) lub płytek] – postępowanie dotyczące pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika

STOPIEŃ	ANC	PŁYTKI	MODYFIKACJA
Stopień 1.	1500–1900	75 000–150 000	Wznówić leczenie bez zmniejszenia dawki.
Stopień 2.	1000– < 1500	50 000– < 75 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC $\geq$ 1500 i płytek $\geq$ 75 000; podać ponownie bez zmniejszenia dawki
Stopień 3.	500– < 1000	25 000– < 50 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC $\geq$ 1500 i płytek $\geq$ 75 000; podać ponownie bez zmniejszenia dawki
Stopień 4.	< 500	< 25 000	Należy odczekać do osiągnięcia ANC $\geq$ 1500 i płytek $\geq$ 75 000; zmniejszyć dawkę o 25% lub kontynuować leczenie pełną dawką, podając czynnik wzrostu

W przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych dokсорubicyną w pegylowanych liposomach w skojarzeniu z bortezomibem, u których stwierdzono PPE lub zapalenie błony śluzowej, dawka dokсорubicyny w pegylowanych liposomach powinna być zmodyfikowana zgodnie z opisami w tabeli 1 oraz tabeli 2. Tabela 4 przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących dokсорubicynę w pegylowanych liposomach i bortezomib w leczeniu skojarzonym. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące dawkowania bortezomibu oraz dostosowania dawki zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego bortezomib.

Tabela 4. Modyfikacja doksorubicyny w pegylowanych liposomach w trakcie leczenia skojarzonego z bortezomibem – pacjenci ze szpiczakiem mnogim

Stan Pacjenta	Doksorubicyna w pegylowanych liposomach	bortezomib
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz ANC $< 1000/\text{mm}^3$	Nie podawać należy dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia; jeśli po 4. dniu, kolejną dawkę należy zmniejszyć o 25%.	Zmniejszyć kolejną dawkę o 25%.
W którymkolwiek dniu podania produktu po 1. dniu każdego cyklu: liczba płytek $< 25\,000/\text{mm}^3$; hemoglobina $< 8\text{ g/dl}$; ANC $< 500/\text{mm}^3$	Nie podawać należy dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. dniem cyklu leczenia. Jeśli objawy wystąpiły po 4. dniu, należy zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnych cyklach w przypadku, gdy dawka bortezomibu jest zmniejszona z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy*.	Nie podawać należy dawki. Jeśli w cyklu leczenia doszło do odstąpienia od podania 2 lub więcej dawek produktu, w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę o 25%.
Wystąpienie 3. lub 4. stopnia toksyczności pozahematologicznej	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia $< 2.$ i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia $< 2.$ i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.
Ból neuropatyczny lub neuropatia obwodowa	Bez modyfikacji dawki.	Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego bortezomib.

*W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania bortezomibu lub modyfikacji dawki, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego bortezomib.

U pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS leczonych produktem leczniczym ZOLSKETIL pegylated liposomal z powodu toksyczności hematologicznej może być konieczne zmniejszenie dawki lub tymczasowe przerwanie bądź opóźnienie leczenia. Leczenie produktem leczniczym ZOLSKETIL pegylated liposomal należy tymczasowo przerwać, gdy bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) jest $< 1000/\text{mm}^3$ i (lub) liczba płytek jest $< 50\,000/\text{mm}^3$. Równocześnie, w celu zwiększenia liczby krwinek, gdy ANC jest $< 1000/\text{mm}^3$, w kolejnych cyklach można podawać G-CSF (lub GM-CSF).

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Farmakokinetyka doksorubicyny w pegylowanych liposomach zbadana w nielicznej grupie pacjentów ze zwiększonym całkowitym stężeniem bilirubiny nie różni się od obserwowanej u pacjentów z prawidłowym całkowitym stężeniem bilirubiny. Jednakże, do czasu uzyskania dalszych danych, dawkowanie doksorubicyny w pegylowanych liposomach u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszać w następujący, ustalony na podstawie doświadczeń pochodzących z programu badań klinicznych dotyczących nowotworu piersi i jajnika, sposób: początek leczenia – jeśli stężenie bilirubiny mieści się w granicach 1,2–3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 25%. Jeśli stężenie bilirubiny jest $> 3,0\text{ mg/dl}$, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 50%. Jeśli pacjent toleruje pierwszą dawkę bez zwiększenia stężenia bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, dawka w drugim cyklu może zostać zwiększona do następnego poziomu dawkowania, tj. jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 25%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do pełnej wartości; jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 50%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do 75% pełnej wartości. Jeśli jest tolerowana, dawka może zostać zwiększona do pełnej wartości w następnych cyklach. Doksorubicynę w pegylowanych liposomach można podawać pacjentom z przerzutami do wątroby z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych do 4-krotnego przekroczenia górnej granicy wartości prawidłowych. Przed

rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ZOLSKETIL pegylated liposomal należy dokonać oceny czynności wątroby, stosując standardowe kliniczne testy laboratoryjne, takie jak oznaczenie aktywności AlAT i AspAT, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Ponieważ doksorubicyna jest metabolizowana przez wątrobę i wydalana z żółcią modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Wyniki badań dotyczących farmakokinetyki populacyjnej (w zakresie badanego klirensu kreatyniny 30–156 ml/min) wskazują, że klirens doksorubicyny nie zależy od czynności nerek. Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

Pacjenci z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS po splenektomii

Ze względu na brak doświadczenia nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal u pacjentów po splenektomii.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza populacyjna wykazała brak istotnego wpływu wieku pacjentów w badanym zakresie wieku (21–75 lat) na farmakokinetykę doksorubicyny.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal podaje się w infuzji dożyłnej. Dodatkowe instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania (patrz punkt 6.6).

Doksorubicyny w pegylowanych liposomach nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub nierozcieńczonym roztworze. Zaleca się, aby zestaw do wlewu doksorubicyny w pegylowanych liposomach był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z dożylnym wlewem 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy, w celu uzyskania dalszego rozcieńczenia i zminimalizowania ryzyka powstania zakrzepu i wynaczynienia. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać wbudowanych filtrów infuzyjnych. Doksorubicyny w pegylowanych liposomach nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną (patrz punkt 6.6).

Dawki < 90 mg: doksorubicynę w pegylowanych liposomach rozcieńczyć w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.

Dawki ≥ 90 mg: doksorubicynę w pegylowanych liposomach rozcieńczyć w 500 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów.

Rak piersi/ Rak jajnika/ Szpiczak mnogi

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na wlew pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie wystąpi reakcja na wlew, kolejne wlewy doksorubicyny w pegylowanych liposomach mogą być podawane w ciągu 60 minut.

U pacjentów, u których wystąpi reakcja na wlew, należy następująco zmodyfikować sposób jego podawania:

w ciągu pierwszych 15 minut należy podać 5% dawki całkowitej w powolnym wlewie. Jeśli wlew jest tolerowany bez reakcji, w ciągu kolejnych 15 minut można zwiększyć dwukrotnie szybkość podawania. Jeśli wlew jest nadal tolerowany, można go zakończyć w ciągu kolejnej godziny, tak aby całkowity czas wlewu wynosił 90 minut.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Dawkę doksorubicyny w pegylowanych liposomach rozcieńcza się w 250 ml 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy do wlewów i podaje we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Doksorubicyny w pegylowanych liposomach nie należy stosować w leczeniu pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, u których może być skuteczne leczenie miejscowe lub systemowe alfa-interferonem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania doksorubicyny w pegylowanych liposomach nie należy stosować zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

Kardiotoksyczność

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący doksorubicynę w pegylowanych liposomach byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG. Przemijających zmian w zapisie EKG, takich jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST i łagodne zaburzenia rytmu, nie uważa się za bezwzględne wskazanie do przerwania leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach. Jednakże obniżenie amplitudy zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoksyczności. Jeśli wystąpi taka zmiana, koniecznie należy rozważyć wykonanie najbardziej jednoznacznego testu określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, tj. biopsji mięśnia sercowego.

Bardziej specyficznymi w porównaniu z zapisem EKG, metodami oceny i monitorowania czynności serca są: echokardiograficzny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, lub lepiej angiografia metodą wielobramkową (ang. *multiple gated angiography*, MUGA). Metody te muszą być stosowane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach i powtarzane okresowo podczas leczenia. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem doksorubicyny w pegylowanych liposomach, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m² pc. w ciągu życia.

Wymienione wyżej badania i metody oceny pracy serca podczas leczenia antracykliną należy stosować w następującej kolejności: zapis EKG, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca, biopsja endomiokardialna. Jeśli wynik badania wskazuje na możliwe uszkodzenie serca związane z leczeniem doksorubicyną w pegylowanych liposomach, należy dokonać dokładnej oceny korzyści wynikających z kontynuowania leczenia wobec ryzyka wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego.

U pacjentów z chorobami serca wymagającymi leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach można stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko dla pacjenta.

Należy zachować ostrożność, stosując doksorubicynę w pegylowanych liposomach u pacjentów z niewydolnością serca.

Każdorazowo w przypadku podejrzenia kardiomiopatii, tj. kiedy frakcja wyrzutowa lewej komory jest zmniejszona w stosunku do wartości sprzed leczenia i (lub) frakcja wyrzutowa lewej komory jest mniejsza niż wartość istotna prognostycznie (np. < 45%), zaleca się rozważenie wykonania biopsji mięśnia sercowego. Należy jednocześnie dokonać wnikliwej oceny korzyści z kontynuowania leczenia wobec ryzyka powstania nieodwracalnych uszkodzeń mięśnia sercowego.

Zastoinowa niewydolność serca spowodowana kardiomiopatią może wystąpić nagle, bez wcześniejszych zmian w zapisie EKG, może także wystąpić w kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Należy wykazać ostrożność u pacjentów otrzymujących inne antracykliny. Całkowita dawka chlorowodoru doksorubicyny musi uwzględniać każde wcześniejsze (lub równoległe) leczenie

związkami kardiotoksycznymi, takimi jak inne antracykliny czy antrachinony, lub np. 5-fluorouracyl. Kardiotoksyczność może wystąpić także po podaniu skumulowanej dawki antracyklin, mniejszej niż 450 mg/m² pc. u pacjentów poddanych wcześniej napromienianiu śródpiersia lub otrzymujących równocześnie cyklofosfamid.

Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do serca dla schematu dawkowania zalecanego w leczeniu raka piersi i raka jajnika (50 mg/m² pc.) jest podobny do profilu dla dawkowania 20 mg/m² pc. u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności szpiku (mielosupresja)

Wielu pacjentów leczonych dokсорubicyną w pegylowanych liposomach ma zaburzoną podstawową czynność szpiku z powodu takich czynników jak: wcześniej istniejące zakażenie HIV, liczne, stosowane równocześnie lub wcześniej leki, lub nowotwory z zajęciem szpiku kostnego. W podstawowym badaniu u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących dawkę 50 mg/m² pc. zaburzenie czynności szpiku miało nasilenie niewielkie lub umiarkowane, było odwracalne i nie towarzyszyły mu epizody zakażeń z neutropenią lub posocznicą. Ponadto w kontrolowanym badaniu klinicznym, oceniającym dokсорubicynę w pegylowanych liposomach wobec topotekanu, częstość występowania posocznicy, związanej z leczeniem była istotnie mniejsza u pacjentek z rakiem jajnika leczonych dokсорubicyną w pegylowanych liposomach niż w grupie otrzymującej topotekan. Podobnie niski wskaźnik zaburzeń czynności szpiku obserwowano u pacjentek otrzymujących dokсорubicynę w pegylowanych liposomach z powodu raka piersi z przerzutami w badaniu klinicznym w pierwszej linii leczenia. W przeciwieństwie do pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika zahamowanie czynności szpiku wydaje się być działaniem niepożądanym, ograniczającym wielkość dawki u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz punkt 4.8). Ze względu na możliwość zaburzenia czynności szpiku w czasie leczenia dokсорubicyną w pegylowanych liposomach należy często oznaczać liczbę krwinek. Badanie powinno być wykonywane przynajmniej przed podaniem każdej dawki dokсорubicyny w pegylowanych liposomach.

Przetrwale ciężkie zaburzenie czynności szpiku może prowadzić do nadkażeń i krwotoków.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wobec schematu bleomycyna/winkrystyna, zakażenia oportunistyczne były wyraźnie częstsze w czasie leczenia dokсорubicyną w pegylowanych liposomach. Pacjenci i lekarze muszą być świadomi tej większej częstości i podejmować odpowiednie działania.

Wtórne hematologiczne nowotwory złośliwe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z dokсорubicyną w pegylowanych liposomach obserwowano wtórne, ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący dokсорubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

Wtórne nowotwory złośliwe jamy ustnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wtórnego raka jamy ustnej u pacjentów narażonych na długotrwałe (ponad rok) działanie dokсорubicyny w pegylowanych liposomach oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę dokсорubicyny w pegylowanych liposomach większą niż 720 mg/m² pc. Przypadki wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano zarówno podczas terapii dokсорubicyną w pegylowanych liposomach oraz do 6 lat po podaniu ostatniej dawki. Należy regularnie badać pacjentów czy nie występują u nich owrzodzenia jamy ustnej ani jakiegokolwiek dyskomfort w jamie ustnej co mogłoby wskazywać na wtórny raka jamy ustnej.

Reakcje związane z wlewem

W kilka minut po rozpoczęciu wlewu dokсорubicyny w pegylowanych liposomach mogą wystąpić poważne i czasami zagrażające życiu, reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne z objawami takimi jak: astma, nagłe zaczerwienienie, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, gorączka, nadciśnienie, tachykardia, świąd, potliwość, skrócony oddech, obrzęk twarzy, dreszcze, ból pleców, ucisk w klatce piersiowej i gardle i (lub) niedociśnienie. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano także drgawki (patrz punkt 4.8). Czasowe wstrzymanie wlewu zwykle

powoduje ustanie tych objawów bez konieczności dalszego ich leczenia. Jednakże leki niezbędne do leczenia tych objawów (np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, adrenalina i przeciwdrgawkowe), jak również sprzęt pierwszej pomocy muszą być dostępne do natychmiastowego użycia. U większości pacjentów, po ustąpieniu wszystkich objawów bez nawrotu, można wznowić podawanie doksorubicyny. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę (patrz punkt 4.2).

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE)

Zespół PPE charakteryzuje się bolesnymi, plamistymi, zaczerwienionymi wykwitami skórnymi. U pacjentów, u których występuje to zdarzenie, jest ono na ogół widoczne po dwóch lub trzech cyklach leczenia. Do poprawy zazwyczaj dochodzi w ciągu 1–2 tygodni, ale w niektórych przypadkach objawy całkowicie ustępują dopiero po 4 tygodniach lub później. W profilaktyce i leczeniu zespołu PPE stosowana była pyrydoksyna w dawce 50–150 mg na dobę oraz kortykosteroidy, jednak nie były one przedmiotem badań III fazy. Inne strategie zapobiegania i leczenia zespołu PPE to: chłodzenie rąk i stóp za pomocą zimnej wody (moczenie, kąpiele lub pływanie), unikanie kontaktu rąk i stóp z nadmiernym ciepłem i gorącą wodą oraz nieokrywanie ich (nienakładanie skarpet, rękawic czy ciasnych butów). Zespół PPE wydaje się być przede wszystkim związany z harmonogramem dawkowania, a jego nasilenie można zmniejszyć przez wydłużenie okresu między dawkami o 1–2 tygodnie (patrz punkt 4.2). Jednak u niektórych pacjentów reakcja ta może być ciężka i wyczerpująca, przez co może być konieczne przerwanie leczenia.

Śródmiąższowa choroba płuc

Śródmiąższowa choroba płuc, która może mieć ostry początek, była obserwowana u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, w tym notowano przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeżeli pacjenci doświadczają pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego, takich jak duszność, suchy kaszel i gorączka, należy przerwać podawanie produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal, a pacjenta należy niezwłocznie zbadać. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal należy odstawić i odpowiednio leczyć pacjenta.

Wynaczynienie

Chociaż przypadki miejscowej martwicy w następstwie wynaczynienia zgłaszano bardzo rzadko, doksorubicynę w pegylowanych liposomach uważa się za substancję drażniącą. Badania na zwierzętach sugerują, że podawanie chlorowodoru doksorubicyny w postaci produktu liposomalnego zmniejsza ryzyko uszkodzenia spowodowanego wynaczynieniem. W razie wystąpienia oznak lub objawów wynaczynienia (np. klucie, rumień) należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć ją ponownie w innej żyłę. W złagodzeniu reakcji miejscowej może pomóc przyłożenie w miejscu wynaczynienia lodu przez około 30 minut. Doksorubicyny w pegylowanych liposomach nie wolno podawać domięśniowo ani podskórnio.

Pacjenci z cukrzycą

Doksorubicyna w pegylowanych liposomach zawiera sacharozę, a dawka jest podawana w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do wlewów.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce i jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Częste działania niepożądane, które wymagają modyfikacji dawki lub przerwania leczenia – patrz punkt 4.8.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano właściwych badań interakcji doksorubicyny w pegylowanych liposomach, chociaż wykonano badania II fazy nad leczeniem skojarzonym z konwencjonalną chemioterapią u pacjentek ze złośliwymi nowotworami narządów płciowych. Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcje ze standardowym chlorowodorkiem doksorubicyny.

Doksorubicyna w pegylowanych liposomach, podobnie jak inne produkty chlorowodoru doksorubicyny, może nasilać toksyczność innych schematów leczenia przeciwnowotworowego. Podczas badań klinicznych u pacjentów z guzami litymi (włącznie z rakiem piersi i rakiem jajnika), leczonych równocześnie cyklofosfamidem lub taksanami, nie stwierdzono dodatkowej toksyczności. Istnieją doniesienia, że u pacjentów z AIDS standardowy chlorowodorek doksorubicyny pogłębiał indukowane cyklofosfamidem krwotoczne zapalenia pęcherza oraz nasilał hepatotoksyczność 6-merkaptopuryny. Należy zachować ostrożność stosując w tym samym czasie jakikolwiek inny lek cytotoksyczny, szczególnie uszkadzający czynność szpiku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na genotoksyczne działanie chlorowodoru doksorubicyny (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach oraz przez 8 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji i powstrzymanie się od płodzenia dziecka podczas przyjmowania doksorubicyny w pegylowanych liposomach oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Przypuszcza się, że chlorowodorek doksorubicyny stosowany w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Z tego powodu doksorubicyny w pegylowanych liposomach nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy doksorubicyna w pegylowanych liposomach przenika do mleka. Ponieważ wiele leków, w tym antracykliny, przenika do mleka kobiecego i ze względu na potencjalne, ciężkie działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią, matki muszą przerwać karmienie przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach. Specjaliści zalecają, żeby kobiety zakażone HIV w żadnym przypadku nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć zakażenia dziecka HIV.

Płodność

Nie badano wpływu chlorowodoru doksorubicyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doksorubicyna w pegylowanych liposomach nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, w badaniach klinicznych podanie doksorubicyny w pegylowanych liposomach było niekiedy związane (< 5%) z występowaniem zawrotów głowy i senności. Pacjenci odczuwający takie działania muszą unikać prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: neutropenia, nudności, leukopenia, niedokrwistość i zmęczenie.

Jako ciężkie działania niepożądane (działania niepożądane stopnia 3./4. występujące u $\geq 2\%$ pacjentów) zgłoszono: neutropenię, zespół PPE, leukopenię, limfopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, biegunkę, wymioty, nudności, gorączkę, duszność i zapalenie płuc. Ciężkie działania niepożądane, które zgłaszano rzadziej, to: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, ból brzucha, zakażenie wirusem cytomegalii, w tym cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki i naczyńówki, astenia, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył,

zakrzepica żylna, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna, toksyczna nekroliza naskórka i zespół Stevensa-Johnsona.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 5 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u 4231 pacjentów, którym doksorubicynę w pegylowanych liposomach podawano w leczeniu raka piersi, raka jajnika, szpiczaka mnogiego i mięsaka Kaposiego związanego z AIDS. Uwzględniono również działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu, co zaznaczono przypisem „b”. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, w stosownych przypadkach, działania niepożądane są przedstawiane w kolejności według malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość Wszystkie stopnie	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	posocznica
		zapalenie płuc
		zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		zakażenie wirusem cytomegalii, w tym zapalenie naczyń i siatkówki wywołane wirusem cytomegalii
		zakażenie <i>Mycobacterium avium</i>
		kandydoza
		półpasiec
		zakażenie dróg moczowych
		zakażenie
		zakażenie górnych dróg oddechowych
		kandydoza jamy ustnej
		zapalenie mieszków włosowych
		zapalenie gardła
		zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
	niezbyt często	zakażenie wirusem opryszczki
	niezbyt często	zakażenie grzybicze
	rzadko	zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> i <i>Histoplasma</i> , pasożytami z rodzaju <i>Isospora</i> , bakteriami z rodzaju <i>Legionella</i> , mikrosporydiami, bakteriami z rodzaju <i>Salmonella</i> i <i>Staphylococcus</i> , pierwotniakami z rodzaju <i>Toxoplasma</i> , gruźlica) ^a
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	częstość nieznana	ostra białaczka szpikowa ^b
		zespół mielodysplastyczny ^b
		nowotwór jamy ustnej ^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	leukopenia
		neutropenia
		limfopenia

		niedokrwistość (w tym hipochromiczna)
	często	trombocytopenia
		gorączka neutropeniczna
	niezbyt często	pancytopenia
		trombocytoza
	rzadko	niewydolność szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	nadwrażliwość
		reakcja anafilaktyczna
	rzadko	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zmniejszone łaknienie
	często	kacheksja
		odwodnienie
		hipokaliemia
		hiponatremia
		hipokalcemia
	niezbyt często	hiperkaliemia
		hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	często	stan splątania
		lęk
		depresja
		bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	często	neuropatia obwodowa
		obwodowa neuropatia czuciowa
		nerwoból
		parestezja
		niedoczulica
		zaburzenia smaku
		ból głowy
		letarg
		zawroty głowy
	niezbyt często	polineuropatia
		drgawki
		omdlenie
		dyszestezja
		senność
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek
	niezbyt często	niewyraźne widzenie
		zwiększone łzawienie
	rzadko	zapalenie siatkówki
Zaburzenia serca	często	tachykardia
	niezbyt często	kołatanie serca
		zatrzymanie akcji serca
		niewydolność serca
		zastoinowa niewydolność serca

		kardiomiopatia
		kardiotoksyczność
		arytmia komorowa
		blok prawej odnogi pęczka Hisa
		zaburzenia przewodzenia
		blok przedsionkowo-komorowy
		sinica
Zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie
		niedociśnienie
		napady czerwienienia się
	niezbyt często	zatorowość płucna
		martwica w miejscu podania (w tym martwica tkanek miękkich i martwica skóry)
		zapalenie żył
		niedociśnienie ortostatyczne
	rzadko	zakrzepowe zapalenie żył
		zakrzepica żył
		rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	duszność
		duszność wysiłkowa
		krwawienie z nosa
		kaszel
	niezbyt często	astma
		ucisk w klatce piersiowej
	rzadko	ucisk w gardle
	częstość nieznana	śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	zapalenie jamy ustnej
		nudności
		wymioty
		biegunka
		zaparcie
	często	zapalenie żołądka
		aftowe zapalenie jamy ustnej
		owrzodzenie jamy ustnej
		niestrawność
		dysfagia
		zapalenie przełyku
		ból brzucha
		ból nadbrzusza
		ból jamy ustnej
		suchość w ustach
	niezbyt często	wzdęcia
		zapalenie dziąseł
	rzadko	zapalenie języka

		owrzodzenie warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ^a
		wysypka (w tym rumieniowa, plamisto-grudkowa i grudkowa)
		łysienie
	często	złuszczenie skóry
		pęcherze
		sucha skóra
		rumień
		świąd
		nadpotliwość
		hiperpigmentacja
	niezbyt często	zapalenie skóry
		złuszczające zapalenie skóry
		trądzik
		wrzód skórny
		alergiczne zapalenie skóry
		pokrzywka
		przebarwienia skóry
		wybroczyny
		zaburzenia pigmentacji
		zmiany na paznokciach
	rzadko	toksyczna nekroliza naskórka
		rumień wielopostaciowy
		pęcherzowe zapalenie skóry
		rogowacenie liszajowate
	częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona ^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy (ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej, ból pleców, ból kończyn)
	często	skurcze mięśni
		ból mięśni
		ból stawów
		ból kości
	niezbyt często	osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	dyzuria
	częstość nieznana	mikroangiopatia zakrzepowa ograniczona do nerek: częstość występowania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	ból piersi
	rzadko	zakażenie pochwy
		rumień moszny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	gorączka
		zmęczenie
	często	reakcja związana z infuzją

		ból
		ból w klatce piersiowej
		choroba grypopodobna
		dreszcze
		zapalenie błony śluzowej
		astenia
		złe samopoczucie
		obrzęk
		obrzęk obwodowy
	niezbyt często	wynacznienie w miejscu podania
		reakcja w miejscu wstrzyknięcia
		obrzęk twarzy
		hipertermia
	rzadko	zaburzenia błony śluzowej
Badania diagnostyczne	często	zmniejszenie masy ciała
	niezbyt często	zmniejszona frakcja wyrzutowa
	rzadko	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej)
		zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	niezbyt często	nawrót objawów po wcześniejszej radioterapii ^a

^a Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.

^b działanie niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentek z nowotworem piersi/jajnika był zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej (PPE). Całkowita częstość zgłoszonych przypadków zespołu PPE wynosiła 41,3% w badaniach klinicznych z udziałem pacjentek z nowotworem piersi i 51,1% w badaniach klinicznych z udziałem pacjentek z nowotworem jajnika. Działania te miały na ogół przebieg łagodny, a odsetek przypadków o ciężkim przebiegu (stopień 3.) wynosił, odpowiednio, 16,3% i 19,6% pacjentek. Częstość przypadków zagrażających życiu (stopień 4.) wynosiła < 1%. Zespół PPE rzadko prowadził do trwałego zaprzestania leczenia (1,9% i 10,8%). Zespół PPE stwierdzono u 16% pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach w skojarzeniu z bortezomibem. Zespół PPE stopnia 3. stwierdzono u 5% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku zespołu PPE stopnia 4. Odsetek przypadków zespołu PPE był znacznie mniejszy w populacji pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (1,3% przypadków wszystkich stopni łącznie, 0,4% przypadków stopnia 3., brak przypadków stopnia 4.). Patrz punkt 4.4.

Zakażenia oportunistyczne

Działania niepożądane dotyczące układu oddechowego często występowały w badaniach klinicznych dotyczących doksorubicyny w pegylowanych liposomach i mogą być związane z zakażeniami oportunistycznymi w populacji pacjentów z AIDS. Zakażenia oportunistyczne są obserwowane u pacjentów z mięsakiem Kaposiego leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach i są często obserwowane u pacjentów z indukowanym HIV niedoborem odporności. Najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych zakażeniami oportunistycznymi były: kandydoza, cytomegalia, opryszczka zwykła, zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii* i zakażenia *Mycobacterium avium*.

Toksyczność kardiologiczna

Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki $> 450 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, otrzymujących skumulowane dawki doksorubicyny w pegylowanych liposomach większe niż $460 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka doksorubicyny w pegylowanych liposomach u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wynosi $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 2-3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardiotoxyczność stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów ($> 400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach przez 40 do 60 tygodni.

Wykonano także biopsję serca u 8 pacjentów z guzami litymi po skumulowanych dawkach antracyklin, od $509 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $1680 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Według skali Billingham kardiotoxyczność wyniosła od 0 do 1,5 stopnia, co odpowiada brakowi lub łagodnej kardiotoxyczności.

W głównym porównawczym badaniu przedrejestracyjnym III fazy 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoxyczności w czasie leczenia i (lub) w okresie obserwacji. Kardiotoxyczność zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, który spełnił kryterium kardiotoxyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure*, CHF). Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoxyczności LVEF, rozwinęły się także objawy CHF.

U pacjentów z guzami litymi, włączając podgrupę pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika, leczonych dawką $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na cykl ze skumulowaną dawką antracyklin w ciągu życia do $1532 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, częstość klinicznie istotnych zaburzeń czynności serca była mała. Spośród 418 pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na cykl, mających zmierzoną wyjściową wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz co najmniej jeden kontrolny pomiar za pomocą angiografii metodą wielobramkową MUGA (ang. *multiple gated angiography*), 88 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę antracykliny $>400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$; dawka taka przy konwencjonalnej postaci doksorubicyny była związana z podwyższonym ryzykiem kardiotoxyczności. Jedynie u 13 spośród 88 pacjentów (15%) obserwowano co najmniej jedną klinicznie istotną zmianę w LVEF, zdefiniowaną jako wartość LVEF poniżej 45% lub zmniejszenie wartości wyjściowej o co najmniej 20 punktów. Ponadto 1 pacjent (który otrzymał dawkę skumulowaną $944 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) przerwał badanie ze względu na objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca.

Nawrót objawów po wcześniejszej radioterapii

Ponowne pojawienie się zmian skórnych spowodowanych wcześniejszą radioterapią występowało niezbyt często w czasie leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie chlorowodoru dokсорubicyny pogłębia toksyczne działania w postaci zapalenia błon śluzowych, leukopenii i małopłytkowości. Leczenie ostrego przedawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku obejmuje hospitalizację, podanie antybiotyków, przetoczenie płytek i granulocytów oraz objawowe leczenie zapalenia błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne), kod ATC: L01DB01.

Mechanizm działania

Substancją czynną jest chlorowodorek dokсорubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy, otrzymywany z *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie III fazy, w którym dokсорubicynę w pegylowanych liposomach badano wobec dokсорubicyny u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, ukończyło 509 pacjentek. Określony w protokole cel badania, którym było wykazanie równoważności dokсорubicyny w pegylowanych liposomach względem dokсорubicyny (badania typu non-inferiority), został osiągnięty. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dotyczący czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wynosił 1,00 (przedział ufności CI 95% dla HR=0,82-1,22). Po uwzględnieniu zmiennych prognostycznych współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji choroby był zgodny ze współczynnikiem ryzyka przeżycia w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent to treat*, ITT)

Pierwotna analiza kardiotoxyczności wykazała, że ryzyko niepożądanych zdarzeń, dotyczących serca w zależności od całkowitej dawki antracyklin, było istotnie niższe po podaniu dokсорubicyny w pegylowanych liposomach niż dokсорubicyny (HR=3,16; $p < 0,001$). Po podaniu dawki skumulowanej dokсорubicyny w pegylowanych liposomach większej niż 450 mg/m² pc. nie stwierdzono niepożądanych zdarzeń dotyczących serca.

Porównawcze badanie III fazy dokсорubicyny w pegylowanych liposomach i topotekanu u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu związkami platyny, zakończono u 474 pacjentek. Stwierdzono przedłużenie czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) u pacjentek leczonych dokсорubicyną w pegylowanych liposomach w porównaniu z pacjentkami leczonymi topotekanem, na co wskazuje współczynnik ryzyka (HR) wynoszący 1,216 (95% CI; 1,000; 1,478), $p=0,050$. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 56,3%; 34,7% i 20,2% w grupie otrzymującej dokсорubicynę w pegylowanych liposomach w porównaniu do 54,0%; 23,6% i 13,2% w grupie otrzymującej topotekan.

W podgrupie pacjentek reagujących na związki platyny różnica była większa: HR wynosiło 1,432 (95% CI; 1,066; 1,923), $p=0,017$. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 74,1%; 51,2% i 28,4% w grupie otrzymującej dokсорubicynę w pegylowanych liposomach w porównaniu do 66,2%; 31,0% i 17,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Wyniki leczenia były podobne w podgrupie pacjentek nie reagujących na związki platyny: HR wynosiło 1,069 (95% CI; 0,823; 1,387), $p=0,618$. Odsetki przeżycia po 1, 2 i 3 latach wynosiły, odpowiednio, 41,5%; 21,1% i 13,8% w grupie otrzymującej dokсорubicynę w pegylowanych liposomach w porównaniu do 43,2%; 17,2% i 9,5% w grupie otrzymującej topotekan.

Do randomizowanego, przeprowadzonego w równoległych grupach, otwartego, wielośrodkowego badania III fazy, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność doksorubicyny w pegylowanych liposomach, stosowanej w leczeniu skojarzonym z bortezomibem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy w dotychczasowym leczeniu otrzymali co najmniej 1 linię leczenia oraz u których nie stwierdzono progresji choroby w trakcie stosowania leczenia opartego o antracykliny, włączono 646 pacjentów. W badaniu stwierdzono znamienne poprawę pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone doksorubicyną w pegylowanych liposomach z bortezomibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii, na co wskazywała redukcja ryzyka (ang. *risk reduction*, RR) o 35% (95% CI; 21-47%), $p < 0,0001$, w oparciu o analizę 407 przypadków. Mediana TTP wynosiła 6,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 8,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach w skojarzeniu z bortezomibem. Określona protokołem okresowa ocena (przeprowadzona na podstawie 249 zdarzeń TTP) narzuciła konieczność wczesnego zakończenia badania skuteczności. Analiza ta wykazała zmniejszenie ryzyka TTP o 45% (95% CI; 29-57%), $p < 0,0001$. Mediana TTP wynosiła 6,5 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach w leczeniu skojarzonym z bortezomibem. Wyniki analizy, jakkolwiek niepełne, stanowią końcowy wynik analizy określonej protokołem badania. Analiza końcowa całkowitego przeżycia (OS), przeprowadzona po obserwacji z medianą czasu 8,6 roku, wykazała brak znaczącej różnicy w OS pomiędzy obydwoma ramionami badania. Mediana OS wyniosła 30,8 miesiąca (95% CI; 25,2-36,5 miesięcy) u pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii i 33,0 miesiące (95% CI; 28,9-37,1 miesięcy) u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach w leczeniu skojarzonym z bortezomibem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doksorubicyna w pegylowanych liposomach jest pegylowaną, liposomalną postacią chlorowodorku doksorubicyny, długo przebywającą w układzie krążenia. Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksypolietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów doksorubicyny w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylowanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich wnikania i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznych z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposiego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

Farmakokinetyka doksorubicyny w pegylowanych liposomach w osoczu ludzi znacznie odbiega od opisywanej w literaturze dla standardowych produktów doksorubicyny. Po podaniu mniejszych dawek (10–20 mg/m² pc.) doksorubicyna w pegylowanych liposomach wykazuje farmakokinetykę liniową. W zakresie dawek 10–60 mg/m² pc. farmakokinetyka doksorubicyny w pegylowanych liposomach była nieliniowa. Standardowy chlorowodorek doksorubicyny w znacznym stopniu ulega dystrybucji do tkanek (objętość dystrybucji 700 do 1100 l/m² pc.) i szybkiej eliminacji (24 do 73 l/godz/m² pc.). W przeciwieństwie do tego profil farmakokinetyczny doksorubicyny w pegylowanych liposomach wskazuje, że pozostaje ona głównie w objętości płynu naczyniowego i że klirens doksorubicyny z krwi jest zależny od nośnika liposomalnego. Doksorubicyna staje się dostępna po opuszczeniu przez liposomy naczyń i przejściu do kompartmentu tkankowego.

Po podaniu równoważnych dawek wartości stężenia w osoczu i AUC dla doksorubicyny w pegylowanych liposomach, które odpowiadają głównie chlorowodorkowi doksorubicyny w postaci pegylowanych liposomów (zawierających 90% do 95% oznaczanej doksorubicyny), są znacznie większe niż wartości uzyskiwane po standardowych produktach chlorowodorku doksorubicyny.

Doksorubicyny w pegylowanych liposomach nie należy stosować wymiennie z innymi produktami chlorowodoru doksorubicyny.

Farmakokinetyka populacyjna

Farmakokinetykę doksorubicyny w pegylowanych liposomach oceniano u 120 pacjentów z 10 różnych badań klinicznych, stosując zasady farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetykę doksorubicyny w pegylowanych liposomach w zakresie dawek od 10 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. najlepiej opisywały dwukompartamentowy nieliniowy model wchłaniania zerowego rzędu i eliminacja Michaelisa-Mentena. Średni wewnętrzny klirens doksorubicyny w pegylowanych liposomach wyniósł 0,030 l/godz/m² pc. (zakres 0,008 do 0,152 l/godz/m² pc.), natomiast średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła 1,93 l/m² pc. (zakres 0,96-3,85 l/m² pc.) zbliżając się do objętości osocza. Okres półtrwania wynosił od 24 do 231 godzin, ze średnią 73,9 godziny.

Pacjentki z rakiem piersi

Farmakokinetyka doksorubicyny w pegylowanych liposomach oznaczona u 18 pacjentów z rakiem piersi była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł 0,016 l/godz/m² pc. (zakres 0,008-0,027 l/godz/m² pc.), średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła 1,46 l/m² pc. (zakres 1,10-1,64 l/m² pc.). Średni okres półtrwania wyniósł 71,5 godz. (zakres 45,2-98,5 godz.).

Pacjentki z rakiem jajnika

Farmakokinetyka doksorubicyny w pegylowanych liposomach, oznaczona u 11 pacjentek z rakiem jajnika, była podobna do oznaczonej w większej populacji 120 pacjentów z różnymi typami raka. Średni wewnętrzny klirens wyniósł 0,021 l/godz/m² pc. (zakres 0,009-0,041 l/godz/m² pc.), średnia objętość dystrybucji centralnej wyniosła 1,95 l/m² pc. (zakres 1,67-2,40 l/m² pc.). Średni okres półtrwania wyniósł 75,0 godz. (zakres 36,1-125 godz.).

Pacjenci z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS

Farmakokinetykę doksorubicyny w pegylowanych liposomach w osoczu oceniano u 23 pacjentów z mięsakiem Kaposiego, którzy otrzymali pojedyncze dawki 20 mg/m² pc., podawane w 30-minutowym wlewie. Parametry farmakokinetyczne doksorubicyny w pegylowanych liposomach (głównie chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach oraz niewielkie ilości chlorowodoru doksorubicyny niezamkniętego w liposomach) określone po podaniu dawki 20 mg/m² pc. przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach

	Średnia ± błąd standardowy
Parametr	20 mg/m ² pc. (n=23)
Maksymalne stężenie w osoczu* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Klirens osoczowy (l/godz./m ² pc.)	0,041 ± 0,004
Objętość dystrybucji (l/m ² pc.)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h.)	590,00 ± 58,7
λ ₁ okres półtrwania (godz.)	5,2 ± 1,4
λ ₂ okres półtrwania (godz.)	55,0 ± 4,8

* zmierzone w chwili zakończenia 30-minutowego wlewu

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach po wielokrotnym podaniu, wykonanych na zwierzętach, uzyskany profil toksykologiczny doksorubicyny w pegylowanych liposomach jest bardzo podobny do obserwowanego u ludzi, otrzymujących długotrwale wlewy standardowego chlorowodoru doksorubicyny. W przypadku doksorubicyny w pegylowanych liposomach, w wyniku zamknięcia chlorowodoru doksorubicyny w pegylowanych liposomach, te same działania występują z inną siłą, jak podano niżej.

Kardiotoksyczność

Badania na królikach wykazały, że kardi toksyczność doksorubicyny w pegylowanych liposomach jest zmniejszona w porównaniu z konwencjonalnymi produktami chlorowodoru doksorubicyny.

Toksyczności dermatologiczne

W badaniach, które wykonano po wielokrotnym podaniu doksorubicyny w pegylowanych liposomach szczurom i psom w dawkach podobnych do dawek klinicznych, obserwowano ciężkie zmiany zapalne skóry i tworzenie owrzodzeń. W badaniu na psach, częstość występowania i stopień ciężkości tych zmian były mniejsze dzięki zmniejszeniu dawki lub wydłużeniu przerwy między dawkami. Podobne zmiany skórne, które są opisywane jako erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, obserwowano u pacjentów po długotrwałym wlewie dożylnym (patrz punkt 4.8).

Reakcja rzekomoanafilaktyczna

Podczas badań toksykologicznych u psów, dotyczących wielokrotnego podania pegylowanych liposomów (placebo), obserwowano ostre reakcje charakteryzujące się niedociśnieniem, bładością błon śluzowych, ślinieniem, wymiotami i okresami nadmiernej, a następnie zmniejszonej aktywności ruchowej i letargu. Podobne, lecz słabiej nasilone reakcje wystąpiły również u psów, którym podawano doksorubicynę w pegylowanych liposomach i standardowy chlorowodorek doksorubicyny.

Wielkość niedociśnienia zmniejszano stosując premedykację środkami przeciwhistaminowymi. Jednakże reakcja ta nie zagrażała życiu i stan psów szybko się poprawiał po przerwaniu podawania leku.

Toksyczność miejscowa

Badania tolerancji po podaniu podskórnym wykazały, że doksorubicyna w pegylowanych liposomach, w porównaniu ze standardowym chlorowodorkiem doksorubicyny, powoduje słabsze podrażnienie miejscowe lub uszkodzenia tkanek w przypadku wynaczynienia.

Mutagenność i rakotwórczość

Mimo braku badań z doksorubicyną w pegylowanych liposomach wiadomo, że chlorowodorek doksorubicyny, czynny farmakologicznie składnik produktu, jest mutageny i rakotwórczy. Same pegylowane liposomy (placebo) nie są mutagenne ani rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Doksorubicyna w pegylowanych liposomach, po podaniu pojedynczej dawki 36 mg/kg mc. myszom, powodowała łagodną do umiarkowanej atrofii jajników i jąder. Zmniejszenie masy jąder i hipospermia występowały u szczurów po wielokrotnych dawkach $\geq 0,25$ mg/kg mc./dobę. U psów, po wielokrotnym podaniu dawki 1 mg/kg mc./dobę, obserwowano rozległą degenerację kanalików nasiennych i wyraźne zmniejszenie spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Nefrotoksyczność

W badaniu wykazano, że doksorubicyna w pegylowanych liposomach w jednorazowej dożylniej dawce ponad dwukrotnie większej od dawki terapeutycznej powoduje wystąpienie nefrotoksyczności u małp. Nefrotoksyczność była również obserwowana po zastosowaniu nawet niższych jednorazowych dawek chlorowodoru doksorubicyny u szczurów i królików. Ponieważ ocena danych, zebranych po wprowadzeniu do obrotu produktów z doksorubicyną w pegylowanych liposomach, dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów, nie wskazuje na znaczącą nefrotoksyczność doksorubicyny w pegylowanych liposomach, wyniki uzyskane u małp mogą nie mieć istotnego związku z oceną ryzyka u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sól sodowa *N*-(karbonylometoksypolietylenoglikolo-2000)-1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfoetanoloaminy (MPEG 2000-DSPE)
fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona (HSPC)

cholesterol
amonu siarczan (E 517)
sacharoza (E 473)
histydyna
kwas solny stężony (E 507) (do regulacji pH)
sodu wodorotlenek (E 524) (do regulacji pH)
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

18 miesięcy

Po rozcieńczeniu:

- wykazano stabilność fizyczną i chemiczną produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C
- z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny
- częściowo zużyte fiolki wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana ze szkła typu I zamykana silikonowanym szarym korkiem bromobutylovym i kapslem aluminiowym, o objętości 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg)

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy stosować produktu wykazującego oznaki wytrącenia osadu lub zawierającego jakiegokolwiek stałe cząstki.

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania dyspersji produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal. Konieczne jest używanie rękawiczek. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych leków przeciwnowotworowych, zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Należy ustalić dawkę produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal przeznaczoną do podania (na podstawie zalecanego dawkowania i powierzchni ciała pacjenta). Pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal do jałowej strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek < 90 mg produkt należy rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥ 90 mg należy go rozcieńczyć w 500 ml. Roztwór może być podawany we wlewie przez 60 lub 90 minut, zgodnie ze szczegółowymi informacjami zawartymi w punkcie 4.2.

Zastosowanie jakiegokolwiek innego roztworu niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzylowego, może spowodować wytrącenie produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Zaleca się, aby zestaw do wlewu produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z wlewem dożylnym 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie używać filtrów wbudowanych w linię infuzyjną.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 maja 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road, Athens,
32009 Lamia, Schimatari,
Grecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli terminy przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie i planu zarządzania ryzykiem są takie same, oba dokumenty można złożyć jednocześnie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE 20 mg/10 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji
chlorowodorek doksorubicyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona, sól sodowa
N-(karbonylometoksypolietylenoglikolo-2000)-1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminy
(MPEG 2000-DSPE), cholesterol, amonu siarczan, histydyna, sacharoza, woda do wstrzykiwań, kwas
solny stężony, sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
10 fiolek
20 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować zamiennie z innymi produktami chlorowodoru doksorubicyny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Produkt cytotoksyczny
Fiolki z niewykorzystaną pozostałością leku należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1629/001 (1 fiolka)
EU/1/22/1629/002 (10 fiolek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE 50 mg/25 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji
chlorowodorek doksorubicyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona, sól sodowa
N-(karbonylometoksypolietylenoglikolo-2000)-1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminy
(MPEG 2000-DSPE), cholesterol, amonu siarczan, histydyna, sacharoza, woda do wstrzykiwań, kwas
solny stężony, sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
10 fiolek
50 mg/25 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować zamiennie z innymi produktami chlorowodoru doksorubicyny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Produkt cytotoksyczny
Fiolki z niewykorzystaną pozostałością leku należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1629/003 (1 fiolka)
EU/1/22/1629/004 (10 fiolek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA**

20 mg/10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat jałowy

chlorowodorek doksorubicyny

IV po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg/10 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA**

50 mg/25 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat jałowy
chlorowodorek doksorubicyny

IV po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/25 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji chlorowodorek doksorubicyny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZOLSKETIL pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Jak stosować lek ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ZOLSKETIL pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje

ZOLSKETIL pegylated liposomal jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal stosowany jest w leczeniu raka piersi u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia powikłań ze strony serca. Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal stosowany jest także w leczeniu raka jajnika. Lek niszczy komórki rakowe, zmniejsza wielkość guza i opóźnia jego rozrost oraz wydłuża czas przeżycia pacjenta.

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal jest również stosowany w połączeniu z lekiem bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego, czyli choroby nowotworowej krwi u pacjentów, którzy dotychczas otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia.

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal stosowany jest także w łagodzeniu przebiegu mięsaka Kaposiego, powodując spłaszczenie, rozjaśnienie, a nawet zanikanie guza. Inne objawy mięsaka Kaposiego, takie jak obrzęk wokół guza, również mogą zmniejszać się lub ustąpić.

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera składnik, który wybiórczo niszczy komórki rakowe. Chlorowodorek doksorubicyny występujący w leku ZOLSKETIL pegylated liposomal jest zamknięty w małych kulkach zwanych pegyłowymi liposomami, co ułatwia dotarcie leku z krwią do tkanek zmienionych rakowo, zamiast do normalnych, zdrowych tkanek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZOLSKETIL pegylated liposomal

Kiedy nie stosować leku ZOLSKETIL pegylated liposomal

- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorowodorek doksorubicyny, orzeszki ziemne lub soję, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ZOLSKETIL pegylated liposomal należy omówić z lekarzem:

- jeśli pacjent jest leczony z powodu chorób serca lub wątroby;
- jeśli pacjent jest chory na cukrzycę, ponieważ lek ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera

- cukier, co może wymagać modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego;
- gdy pacjent z mięśniakiem Kaposiego ma usuniętą śledzionę;
- jeśli pacjent zauważy rany i (lub) owrzodzenia, zmiany zabarwienia lub odczuwa jakikolwiek dyskomfort w jamie ustnej;
- jeśli szpik kostny u pacjenta nie wytwarza wystarczającej liczby komórek krwi;
- jeśli pacjent ma nowotwór złośliwy, w przebiegu którego szpik kostny wytwarza nieprawidłowe komórki krwi;
- jeśli pacjent ma bolesną, plamistą, zaczerwienioną wysypkę skórą;
- jeśli u pacjenta doszło do wycieku płynów lub leków z żyły do otaczających tkanek;
- jeśli pacjent ma objawy zespołu dłoniowo-podeszwowego (zaczerwienienie, obrzęk i pęcherze z płynem pomiędzy górnymi warstwami skóry na dłoniach i podeszwach stóp).

Strategie profilaktyki i leczenia zespołu dłoniowo-podeszwowego:

- moczenie dłoni i (lub) stóp w zimnej wodzie, kiedy jest to możliwe (np. podczas oglądania telewizji, słuchania radia bądź czytania),
- nieokrywanie dłoni i stóp (niezakładanie rękawiczek, skarpet itp.),
- przebywanie w chłodnych pomieszczeniach,
- zimne kąpiele w czasie upałów,
- niewykonywanie intensywnych ćwiczeń, które mogą powodować uszkodzenia stóp (np. bieganie),
- niewystawianie skóry na działanie bardzo gorącej wody (np. w jacuzzi, saunie),
- nienoszenie ciasnego obuwia lub obuwia na wysokim obcasie.

Pirydoksyna (witamina B₆):

- witamina B₆ jest dostępna bez recepty;
- po wystąpieniu pierwszych objawów zaczerwienienia lub mrowienia przyjmować od 50 mg do 150 mg na dobę.

Przypadki śródmiąższowej choroby płuc były obserwowane u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, w tym notowano przypadki śmiertelne. Objawami śródmiąższowej choroby płuc są kaszel i skrócone oddechu, niekiedy z gorączką, które nie są spowodowane przez aktywność fizyczną. W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o śródmiąższowej chorobie płuc należy niezwłocznie zasięgnąć pomocy medycznej.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku ZOLSKETIL pegylated liposomal u dzieci i młodzieży, gdyż nie wiadomo jak ten lek będzie na nich działał.

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi:

- o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty
- o obecnie lub w przeszłości stosowanym leczeniu przeciwnowotworowym. Szczególnie należy zwrócić uwagę na leki, które zmniejszają liczbę białych krwinek, ponieważ może to spowodować dalsze zmniejszenie liczby białych krwinek. W przypadku wątpliwości dotyczących stosowanego wcześniej leczenia lub jakiegokolwiek przebytej choroby, należy zasięgnąć porady lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży, ponieważ lek ZOLSKETIL pegylated liposomal może powodować wady wrodzone. Kobiety muszą unikać zajścia w ciążę i stosować antykoncepcję podczas przyjmowania leku ZOLSKETIL pegylated liposomal oraz przez osiem miesięcy po zakończeniu leczenia produktem ZOLSKETIL pegylated liposomal. Mężczyźni muszą stosować antykoncepcję podczas przyjmowania leku ZOLSKETIL pegylated liposomal i przez

sześć miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem ZOLSKETIL pegylated liposomal, aby ich partnerka nie zaszła w ciążę.

Ponieważ chlorowodorek doksorubicyny może być szkodliwy dla niemowląt, kobiety muszą przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia lekiem ZOLSKETIL pegylated liposomal. Według opinii specjalistów, kobiety zakażone HIV nie powinny w żadnym przypadku karmić piersią, aby uniknąć przekazania HIV niemowlęciu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami, jeśli leczenie lekiem ZOLSKETIL pegylated liposomal wywołuje zmęczenie lub senność.

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera olej sojowy i sól

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, więc jest „zasadniczo wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek ZOLSKETIL pegylated liposomal

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal jest lekiem o unikalnej postaci. Nie może być używany zamiennie z innymi lekami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

Ile leku ZOLSKETIL pegylated liposomal się podaje

W przypadku leczenia raka piersi lub raka jajnika lek ZOLSKETIL pegylated liposomal będzie podawany w dawce 50 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała). Dawka jest powtarzana co 4 tygodnie, tak długo jak lek powstrzymuje postęp choroby, a leczenie jest dobrze znoszone przez pacjenta.

W przypadku leczenia szpiczaka mnogiego, gdy w dotychczasowym leczeniu zastosowany był co najmniej jeden rzut leczenia, lek ZOLSKETIL pegylated liposomal będzie podawany w dawce 30 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała) w postaci 1-godzinnego dożylnego wlewu w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu podawania bortezomibu, niezwłocznie po zakończeniu wlewu dożylnego bortezomibu. Dawka jest powtarzana tak długo jak uzyskiwana jest zadowalająca odpowiedź kliniczna, a leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjenta.

W przypadku leczenia mięsaka Kaposiego lek ZOLSKETIL pegylated liposomal będzie podawany w dawce 20 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (ustalonej na podstawie wzrostu i masy ciała). Dawka jest powtarzana co 2-3 tygodnie przez 2-3 miesiące, a następnie tak często jak to jest konieczne do utrzymania osiągniętej poprawy.

Jak podaje się lek ZOLSKETIL pegylated liposomal

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal będzie podawany przez lekarza w postaci dożylnego wlewu (kroplówki). W zależności od dawki i wskazania wlew może trwać od 30 minut do ponad godziny (tj. 90 minut).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ZOLSKETIL pegylated liposomal

Ostre przedawkowanie nasila takie działania niepożądane jak owrzodzenia jamy ustnej lub zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi. Leczenie polega na podaniu antybiotyków, przetoczeniu płytek i białych krwinek, podaniu czynników, które pobudzają tworzenie białych krwinek oraz objawowym leczeniu owrzodzeń jamy ustnej.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas wlewu leku ZOLSKETIL pegylated liposomal wystąpić mogą następujące objawy niepożądane:

- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu lub oddychaniu; swędząca wysypka (pokrzywka)
- zapalenie i zwężenie dróg oddechowych w płucach, powodujące kaszel, sapanie i duszność (astma)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, pocenie się, dreszcze lub gorączka
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej
- ból pleców
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- szybkie bicie serca
- drgawki

Może dojść do wycieku wstrzykiwanego płynu z żył do tkanek pod skórą. Jeśli podczas podawania leku ZOLSKETIL pegylated liposomal wystąpi pieczenie i ból, należy o tym natychmiast poinformować lekarza.

Natychmiast należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- gorączka, uczucie zmęczenia, zasinienia lub krwawienia (bardzo często)
- zaczerwienienie, obrzęk, złuszczenie się lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach (zespół ręka-stopą). Te objawy są bardzo często spotykane i czasami są ciężkie. W ciężkich przypadkach działania te mogą przeszkadzać w wykonywaniu niektórych codziennych czynności i mogą trwać przez 4 tygodnie lub dłużej, zanim całkowicie ustąpią. Lekarz może chcieć opóźnić przyjęcie i (lub) zmniejszyć kolejną dawkę leku (patrz poniżej "Strategie zapobiegania i leczenia zespołu ręka-stopą").
- owrzodzenia w jamie ustnej, ciężka biegunka, wymioty lub nudności (bardzo częste)
- zakażenia (często), w tym zapalenie płuc lub zakażenia, które mogą mieć wpływ na wzrok
- brak oddechu (często)
- silny ból brzucha (często)
- znaczne osłabienie (często)
- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła; trudności w połykaniu lub oddychaniu; swędząca wysypka (pokrzywka) (niezbyt często)
- zatrzymanie akcji serca; niewydolność serca, w której serce nie pompuje wystarczającej ilości krwi do reszty ciała, co powoduje brak oddechu i może prowadzić do obrzęku nóg (niezbyt często)
- zakrzep krwi, który przemieszcza się do płuc, powoduje ból w klatce piersiowej i powoduje duszność (niezbyt często)
- obrzęk, podwyższona temperatura i tkliwość tkanek miękkich nóg, niekiedy z bólem, który zwiększa się w czasie stania lub chodzenia (rzadko)
- ciężka lub zagrażająca życiu wysypka z pęcherzami i łuszczącą się skórą, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona) lub na większej powierzchni ciała (toksyczna nekroliza naskórka) (rzadko)

Inne działania niepożądane

Między wlewami mogą wystąpić:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększyć prawdopodobieństwo zakażenia. W rzadkich przypadkach, mała liczba białych krwinek może prowadzić do ciężkiego zakażenia.
- niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych) może powodować zmęczenie, a zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi może zwiększyć ryzyko krwawienia. To właśnie ze względu na potencjalne zmiany w krwinkach przeprowadza się regularne badania krwi.

- zmniejszony apetyt;
- zaparcia
- wysypki skórne, w tym zaczerwienienie skóry, alergiczna wysypka skórna, czerwona lub uniesiona wysypka na skórze
- wypadanie włosów
- ból, w tym mięśni i klatki piersiowej, stawów, ramion lub nóg
- uczucie dużego zmęczenia.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- zakażenia, w tym ciężkie zakażenia całego ciała (sepsa), zakażenia płuc, zakażenia wirusem opryszczki, rodzaj zakażenia bakteryjnego (zakażenie *mycobacterium avium*), zakażenie dróg moczowych, zakażenia grzybicze (w tym pleśniawka i pleśniawka w jamie ustnej) zakażenie mieszków włosowych, zakażenie lub podrażnienie gardła, zakażenie jamy nosowej, zatok lub gardła (przeziębienie)
- mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek (neutrofili), z gorączką
- znaczne zmniejszenie masy ciała i utrata mięśni, niewystarczająca ilość wody w organizmie (odwodnienie), małe stężenie potasu, sodu lub wapnia we krwi
- uczucie zagubienia, niepokoju, depresji, trudności w zasypianiu
- uszkodzenia nerwów, które mogą prowadzić do mrowienia, drętwienia, bólu lub utraty czucia bólu, bóle neuropatyczne, nietypowe uczucie na skórze (np. mrowienie lub uczucie pełzania), zmniejszone czucie lub wrażliwość, szczególnie w skórze
- zmiana zmysłu smaku, ból głowy, uczucie głębokiej senności z brakiem energii, zawroty głowy;
- zapalenie spojówek
- szybkie bicie serca
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi, napady zaczerwienienia się
- duszności, które mogą być wywołane przez aktywność fizyczną, krwawienia z nosa, kaszel
- stan zapalny błony śluzowej żołądka lub przewodu pokarmowego, wrzody (owrzodzenia) w jamie ustnej, niestrawność, trudności z przełykaniem, ból w jamie ustnej, suchość w ustach
- problemy skórne, w tym łuszcząca się lub sucha skóra, zaczerwienienie skóry, pęcherz lub wrzód na skórze, swędzenie, ciemne plamy na skórze
- nadmierne pocenie się
- skurcze lub bóle mięśni
- ból, w tym mięśni, kości lub pleców
- ból przy oddawaniu moczu
- reakcja alergiczna na wlew leku, choroba grypopodobna, dreszcze, podrażnienia błony śluzowej jam i dróg oddechowych, np. nosa, jamy ustnej lub tchawicy, uczucie osłabienia, ogólne złe samopoczucie, obrzęk spowodowany gromadzeniem się płynów w organizmie, obrzęk dłoni, kostek lub stóp
- utrata masy ciała.

W przypadku, gdy lek ZOLSKETIL pegylated liposomal jest stosowany jako jedyny lek, niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą występować znacznie rzadziej, a niektóre wcale nie występują.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (opryszczka przeziębieniowa lub opryszczka narządów płciowych), zakażenia grzybicze
- mała liczba wszystkich rodzajów komórek krwi, zwiększona liczba „płytek krwi” (komórek, które pomagają krwi krzepnąć).
- reakcja alergiczna
- duże stężenie potasu we krwi, małe stężenie magnezu we krwi
- uszkodzenia nerwów dotyczące więcej niż jednego obszaru ciała
- drgawki, omdlenia
- nieprzyjemne lub bolesne doznania, szczególnie w dotyku, uczucie senności
- niewyraźne widzenie, łzawienie oczu
- szybkie lub nierównomierne bicie serca (kołatanie serca), choroba mięśnia sercowego, uszkodzenie serca

- uszkodzenie tkanek (martwica) w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył powodujące obrzęk i ból, uczucie zawrotów głowy na siedząco lub na stojąco
- dyskomfort w klatce piersiowej
- gazy, zapalenie dziąseł
- problemy lub wysypki skórne, w tym złuszcząca się skóra, alergiczna wysypka skórna, wrzód lub pokrzywka na skórze, przebarwienia skóry, zmiana naturalnej barwy skóry, małe czerwone lub fioletowe plamki spowodowane krwawieniem pod skórą, zmiany na paznokciach, trądzik
- osłabienie mięśni
- ból piersi
- podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- obrzęk twarzy, wysoka temperatura ciała
- nawrót objawów (takich jak stan zapalny, zaczerwienienie lub ból) w części ciała, która była wcześniej poddawana radioterapii lub została wcześniej uszkodzona w wyniku wstrzyknięcia chemioterapii do żyły.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób)

- zakażenie, które występuje u osób z osłabionym układem odpornościowym
- mała liczba komórek krwi wytwarzanych w szpiku kostnym
- zapalenie siatkówki, które może powodować zmiany w widzeniu lub ślepotę
- zaburzenia rytmu serca, zmiany zapisu EKG (elektrokardiogram) i mogą być z wolnym rytmem serca, zaburzeniami pracy serca wpływającymi na rytm serca, siny kolor skóry i błony śluzowej spowodowany małym natlenieniem krwi
- poszerzenie naczyń krwionośnych
- uczucie ścisku w gardle
- ból i obrzęk języka, owrzodzenie warg
- wysypka skórna z pęcherzami wypełnionymi płynem
- zakażenie pochwy, zaczerwienienie moszny
- zaburzenia błony śluzowej jam i dróg oddechowych w organizmie, takich jak nos, usta czy tchawica
- nieprawidłowe wartości wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby, podwyższony poziom kreatyniny we krwi.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- rak krwi, który rozwija się szybko i wpływa na komórki krwi (ostra białaczka szpikowa), choroba szpiku kostnego, która wpływa na komórki krwi (zespół mielodysplastyczny), rak ust lub wargi.
- kaszel i skrócenie oddechu, czemu może towarzyszyć gorączka, które nie wynikają z aktywności fizycznej (śródmiażdżowa choroba płuc).
- zatykanie drobnych naczyń krwionośnych w nerkach (mikroangiopatia zakrzepowa ograniczona do nerek).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania”

wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ZOLSKETIL pegylated liposomal

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i tekturowym pudełku.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną leku w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek powinien być użyty natychmiast. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania leku przed zastosowaniem odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 24 godziny. Częściowo zużyte fiołki należy wyrzucić.

Nie stosować tego leku jeśli zauważy się wytrącenie osadu lub widoczne są jakiegokolwiek nierozpuszczalne zanieczyszczenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ZOLSKETIL pegylated liposomal

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek doksorubicyny. Jeden ml leku ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny w pegyloowanych liposomach.
- Pozostałe składniki leku to: fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona, sól sodowa *N*-(karbonylometoksypolietylenoglikolo-2000)-1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminy (MPEG 2000-DSPE), cholesterol, amonu siarczan, histydyna, sacharoza, woda do wstrzykiwań, kwas solny stężony (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH). Patrz punkt 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml: fiołki zawierające 10 ml (20 mg) lub 25 ml (50 mg).

Jak wygląda lek ZOLSKETIL pegylated liposomal i co zawiera opakowanie

Lek ZOLSKETIL pegylated liposomal jest półprzezroczystą, czerwoną dyspersją w fiołce z przezroczystego szkła. Opakowanie leku ZOLSKETIL pegylated liposomal zawiera 1 lub 10 szklanych fiołek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Accord Healthcare single member S.A.

64th Km National Road, Athens,

32009 Lamia, Schimatari,

Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego (patrz punkt 3):

Należy zachować ostrożność w czasie przygotowywania dyspersji leku ZOLSKETIL pegylated liposomal. Konieczne jest używanie rękawiczek. Jeśli dojdzie do kontaktu leku ZOLSKETIL pegylated liposomal ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć je dokładnie mydłem i wodą. Przygotowanie leku ZOLSKETIL pegylated liposomal i jego usuwanie musi odbywać się w sposób przyjęty dla innych leków przeciwnowotworowych.

Należy ustalić dawkę leku ZOLSKETIL pegylated liposomal przeznaczoną do podania (w oparciu o zalecaną dawkę i powierzchnię ciała chorego). Pobrać odpowiednią objętość leku ZOLSKETIL pegylated liposomal do jałowej strzykawki. Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego, ponieważ lek ZOLSKETIL pegylated liposomal nie zawiera środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Odpowiednia dawka leku ZOLSKETIL pegylated liposomal musi być przed podaniem rozcieńczona w 5% (50 mg/ml) roztworze glukozy do infuzji. W przypadku dawek < 90 mg lek należy rozcieńczyć w 250 ml, natomiast dla dawek ≥ 90 mg należy rozcieńczyć w 500 ml.

W celu zminimalizowania ryzyka reakcji na wlew, początkową dawkę leku należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę. Jeśli nie występuje reakcja na wlew, kolejne wlewy leku ZOLSKETIL pegylated liposomal mogą być podawane w ciągu 60 minut.

W badaniu raka piersi dopuszczono zastosowanie następującej modyfikacji u pacjentów z objawami reakcji na wlew: w ciągu pierwszych 15 minut podawano 5% dawki całkowitej w postaci powolnego wlewu. Jeśli wlew był tolerowany bez reakcji, zwiększano dwukrotnie szybkość jego podawania w ciągu kolejnych 15 minut. Jeśli wlew był nadal tolerowany, kończono go w ciągu kolejnej godziny, tak, że całkowity czas wlewu wynosił 90 minut.

Jeśli u chorego występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew, należy natychmiast przerwać wlew, podać odpowiednie środki premedykujące (leki przeciwhistaminowe i (lub) krótko działające kortykosteroidy) i rozpocząć wlew z mniejszą szybkością.

Zastosowanie do rozcieńczania jakiegokolwiek innego roztworu niż 5% (50 mg/ml) roztwór glukozy do infuzji, bądź obecność jakiegokolwiek środka bakteriostatycznego, np. alkoholu benzylowego, może spowodować wytrącenie leku ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Zaleca się, aby zestaw do wlewu leku ZOLSKETIL pegylated liposomal był połączony przez rozgałęzienie boczne cewnika z wlewem dożylnym 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Wlew może być podawany do żyły obwodowej. Nie należy używać wbudowanych filtrów infuzyjnych.