

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát na infúziu disperziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicínium-chloridu v pegylovanej lipozomálnej formulácii.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, lipozomálna forma, je doxorubicínium-chlorid enkapsulovaný v lipozómoch s povrchovo naviazaným metoxypolyetylén glykolom (MPEG). Tento proces je známy ako pegylácia a chráni lipozomy pred ich detekciou mononukleárnym fagocytárnym systémom (mononuclear phagocyte system – MPS), čo predlžuje čas cirkulácie v krvi.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsahuje úplne hydrogenovaný sójový lecitín (zo sójových bôbov) – pozri časť 4.3.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát pre infúziu disperziu

Priesvitná červená disperzia v injekčnej liekovke z číreho skla. Pri prezeraní za vhodných podmienok viditeľnosti má byť prakticky bez častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZOLSKETIL pegylated liposomal je indikovaný:

- Ako monoterapia u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, u ktorých je zvýšené kardiálne riziko.
- Na liečbu pokročilého ovariálneho karcinómu u žien, u ktorých zlyhala liečba prvej línie chemoterapie na báze platiny.
- V kombinácii s bortezomibom na liečbu progresívneho mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorým bola podaná aspoň jedna predchádzajúca liečba a ktorí už absolvovali transplantáciu kostnej drene alebo na ňu nie sú vhodní.
- Na liečbu Kaposiho sarkómu (KS) súvisiaceho s AIDS u pacientov s nízkym počtom CD4 (< 200 CD4 lymfocytov/mm³) a extenzívnym mukokutánnym alebo viscerálnym ochorením.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa môže použiť ako systémová chemoterapia prvej línie alebo ako chemoterapia druhej línie u pacientov s AIDS-KS, ktorí neznášali alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej kombinovanej systémovej chemoterapii, ktorá obsahovala najmenej dve nasledujúce látky: alkaloidy rodu vinca, bleomycín a štandardný doxorubicín (alebo iný antracyklín).

ZOLSKETIL pegylated liposomal je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa špecializovaného na podávanie cytotoxických látok.

ZOLSKETIL pegylated liposomal má jedinečné farmakokinetické vlastnosti a nesmie sa

pri používaní zamieňať s inými formuláciami doxorubicínium-chloridu.

Dávkovanie

Karcinóm prsníka / Karcinóm ovária

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa podáva intravenózne v dávke 50 mg/m² raz za každé 4 týždne tak dlho, kým ochorenie nepostupuje a pacient liečbu naďalej toleruje.

Mnohopočetný myelóm

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa podáva v dávke 30 mg/m² na 4. deň 3-týždňového liečebného režimu s bortezomibom ako hodinová infúzia podávaná okamžite po infúzii bortezomibu. Dávkovacia schéma bortezomibu pozostáva z 1,3 mg/m² v 1., 4., 8. a 11. deň každé 3 týždne. Dávka sa má opakovať, pokiaľ na ňu pacienti reagujú uspokojivo a znášajú liečbu. Na 4. deň sa môže dávkovanie obidvoch liekov posunúť až o 48 hodín, ak je to z medicínskeho hľadiska potrebné. Dávky bortezomibu sa musia podať v minimálnom rozmedzí 72 hodín.

Kaposiho sarkóm (KS) súvisiaci s AIDS

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa podáva intravenózne v dávke 20 mg/m² každý druhý až tretí týždeň. Je potrebné vyhnúť sa intervalom kratším ako 10 dní, nakoľko inak nemožno vylúčiť kumuláciu lieku a zvýšenú toxicitu. Aby sa dosiahla terapeutická odpoveď, odporúča sa pacientov liečiť dva až tri mesiace. V liečbe pokračujte podľa potreby na udržanie terapeutickej odozvy.

Pre všetkých pacientov

Ak sa u pacienta objavia skoré príznaky alebo prejavy reakcie spojené s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8), okamžite zastavte infúziu, podajte vhodnú premedikáciu (antihistaminikum a/alebo krátkodobo účinkujúci kortikosteroid) a znova začnite podávať menšou rýchlosťou.

Návod na úpravu dávky lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal

Aby sa zvládli nežiaduce reakcie, ako sú palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE), stomatitída alebo hematologická toxicita, dávka sa môže redukovať alebo podať neskoršie. Návod na dodatočnú modifikáciu dávky lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal po týchto nežiaducich účinkoch sú poskytnuté v nižšie uvedených tabuľkách. Stupnica toxicity uvedená v týchto tabuľkách je založená na Všeobecných kritériách toxicity Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI-CTC).

Tabuľky pre PPE (Tabuľka 1) a stomatitídu (Tabuľka 2) uvádzajú plán úpravy dávkovania, ktorý sa používal v klinických štúdiách v liečbe karcinómu prsníka alebo ovária (úprava odporúčaného týždňového liečebného cyklu): ak sa tieto toxicity vyskytnú u pacientov s KS súvisiacim s AIDS, odporúčaný 2 až 3 týždňový cyklus liečby sa môže modifikovať obdobným spôsobom.

Tabuľka pre hematologickú toxicitu (Tabuľka 3) uvádza plán úpravy dávkovania, ktorý sa používal v klinických štúdiách len v liečbe pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária. Modifikácia dávky pacientov s AIDS-KS je uvedená v nasledujúcej tabuľke 4.

Tabuľka 1. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

	Týždeň po predošlej dávke pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu		
Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6
Stupeň 1 (mierny erytém, opuch alebo deskvamácia - neinterferujúce s dennými aktivitami)	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla kožná toxicita stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne
Stupeň 2 (erytém, deskvamácia alebo opuch - interferujúce ale neznemožňujúce normálne fyzické aktivity; malé pl'uzgieriky alebo vriedky s priemerom menej ako 2 cm)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne
Stupeň 3 (pl'uzgiere, vrede alebo opuch - interferujúce s chôdzou alebo normálnou dennou aktivitou; pacient nemôže nosiť bežný odev)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Liečbu pacienta ukončite
Stupeň 4 (difúzny alebo lokálny proces spôsobujúci infekčné komplikácie alebo pripútanie na posteľ alebo hospitalizáciu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Liečbu pacienta ukončite

Tabuľka 2. Stomatitída

	Týždeň po predošlej dávke pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu		
Stupeň toxicity pri aktuálnom zhodnotení	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6
Stupeň 1 (nebolestivé vrede, erytém alebo mierna bolestivosť)	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Podajte ďalšiu dávku, pokiaľ sa u pacienta predtým nevyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4; v tomto prípade počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne alebo, podľa zhodnotenia lekárom, u pacienta liečbu ukončite
Stupeň 2 (bolestivý erytém, opuch alebo vrede, ale pacient môže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	Znížte dávku o 25 %; vráťte sa k intervalu podávania 4 týždne alebo, podľa zhodnotenia lekárom, u pacienta liečbu ukončite

Stupeň 3 (bolestivý erytém, opuch alebo vredy, ale pacient nemôže jesť)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončíte
Stupeň 4 (vyžaduje parenterálnu alebo enterálnu výživu)	Počkajte ďalší týždeň	Počkajte ďalší týždeň	U pacienta liečbu ukončíte

Tabuľka 3. Hematologická toxicita (celkový počet neutrofilov [ANC] alebo počet trombocytov) - Manažment pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária

STUPEŇ	ANC	TROMBOCYTY	ÚPRAVA
Stupeň 1	1 500 - 1 900	75 000 - 150 000	Pokračujte v liečbe bez redukcie dávky.
Stupeň 2	1 000 - < 1 500	50 000 - < 75 000	Počkajte, kým nie je ANC $\geq$ 1,500 a trombocyty $\geq$ 75,000; znovu podajte dávku bez jej redukcie.
Stupeň 3	500 - < 1 000	25 000 - < 50 000	Počkajte, kým nie je ANC $\geq$ 1,500 a trombocyty $\geq$ 75,000; znovu podajte dávku bez jej redukcie.
Stupeň 4	< 500	< 25 000	Počkajte, kým nie je ANC $\geq$ 1,500 a trombocyty $\geq$ 75,000; znížte dávku o 25 % alebo pokračujte celou dávkou s podporou rastových faktorov.

Pre pacientov s mnohopočetným myelómom liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom v kombinácii s bortezomibom, u ktorých nastane PPE alebo stomatitída, dávka pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu sa má upraviť tak, ako je opísané vo vyššie uvedených tabuľkách 1, resp. 2. Dole uvedená tabuľka 4 znázorňuje harmonogram po iných modifikáciách dávky v klinickom skúšaní pri liečbe pacientov s viacnásobným myelómom, ktorí dostávajú kombinovanú terapiu pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom a bortezomibom. Bližšie informácie o dávkovaní bortezomibu a úpravách dávkovania, pozri SPC bortezomibu.

Tabuľka 4. Úpravy dávkovania kombinovanej liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom +bortezomibom – pacienti s mnohopočetným myelómom

Stav pacienta	Pegylovaný lipozomálny doxorubicín	Bortezomib
Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a ANC < 1000/mm ³	Neaplikujte tento dávkovací cyklus pred 4. dňom; po 4. dni znížte nasledujúcu dávku o 25 %.	Znížte nasledujúcu dávku o 25 %.
V ktorýkoľvek deň podávania lieku po 1. dni každého cyklu: Počet trombocytov < 25000/mm ³ Hemoglobín < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Neaplikujte tento dávkovací cyklus pred 4. dňom; po 4. dni znížte nasledujúcu dávku o 25 % v nasledujúcich cykloch, ak sa dávka bortezomibu znížila z dôvodu hematologickej toxicity.*	Nepodávajte; ak v cykle nepodáte 2 alebo viac dávok, znížte dávku o 25 % v nasledovných cykloch.
3. alebo 4. stupeň nehematologickej toxicity súvisiacej s liekom	Nepodávajte až do zotavenia po stupeň < 2 a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.	Nepodávajte až do zotavenia po stupeň < 2 a znížte dávku o 25 % vo všetkých nasledujúcich dávkach.

Neuropatická bolesť alebo periférna neuropatia	Žiadne úpravy dávkovania.	Pozri SmPC bortezomibu.
--	---------------------------	-------------------------

*bližšie informácie o dávkovaní a úprave dávkovania bortezomibu, pozri SmPC bortezomibu

U pacientov s AIDS-KS liečených liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal môže hematologická toxicita vyžadovať zníženie dávky alebo pozastavenie alebo oddialenie liečby. Dočasne pozastavte liečbu liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal u pacientov, keď je počet ANC < 1 000/mm³ a/alebo počet trombocytov < 50 000/mm³. G-CSF (alebo GM-CSF) sa môže v nasledujúcich cykloch podávať akosprievodná liečba na podporu krvného obrazu, keď je počet ANC < 1 000/mm³.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu, zisťovaná u malého počtu pacientov so zvýšenými hladinami celkového bilirubínu, sa nelíšila od farmakokinetiky u pacientov s normálnou hladinou celkového bilirubínu. Pokiaľ sa však nezískajú ďalšie skúsenosti, u pacientov so zhoršenou funkciou pečene sa má dávkovanie pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu znížiť na základe skúseností z programu klinických štúdií s karcinómom prsníka a ovária, nasledovne: na začiatku liečby, ak je hodnota bilirubínu medzi 1,2 – 3 mg/dl, prvá dávka sa zníži o 25 %. Ak je bilirubín > 3,0 mg/dl, prvá dávka sa zníži o 50 %. Ak pacient toleruje prvú dávku bez vzostupu sérového bilirubínu alebo pečenej enzýmov, dávka pre 2. cyklus sa môže zvýšiť na hodnotu nasledujúcej vyššej dávky, t. j. ak bola znížená o 25 % u prvej dávky, zvýši sa pre 2. cyklus na plnú dávku; ak bola prvá dávka znížená o 50 %, zvýši sa pre 2. cyklus na 75 % plnej dávky. V nasledujúcich cykloch sa môže dávka zvýšiť na plnú, ak ju pacient toleroval. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa môže podávať pacientom s metastázami pečene so súčasným zvýšením bilirubínu a pečenej enzýmov až do 4-násobku hornej hranice normálneho rozmedzia. Pred podaním pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu zhodnoťte funkciu pečene pomocou bežných laboratórnych testov, ako sú ALT/AST, alkalická fosfatáza a bilirubín.

Porucha funkcie obličiek

Nakoľko sa doxorubicín metabolizuje v pečeni a vylučuje sa žlčou, úprava dávky by nemala byť potrebná. Údaje populačnej farmakokinetiky (v rozmedzí klírensu kreatinínu 30 – 156 ml/min) ukazujú, že klírens doxorubicínu nie je ovplyvnený funkciou obličiek. Od pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 30 ml/min nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje.

Pacienti s KS súvisiacim s AIDS po splenektómii

Nakoľko nie sú skúsenosti s použitím lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal u pacientov po splenektómii, liečba liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal sa u nich neodporúča.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa neodporúča u detí mladších ako 18 rokov.

Starší pacienti

Populačná analýza ukázala, že v testovanom rozmedzí (21 – 75 rokov) vek významne nemení farmakokinetiku doxorubicínu.

Spôsob podávania

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa podáva ako intravenózna infúzia. Ďalšie informácie o príprave a špeciálnych opatreniach pri zaobchádzaní s liekom nájdete v časti 6.6.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa nesmie podávať ako bolusová injekcia ani ako nezriedená disperzia. Odporúča sa, aby bola infúzia pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu napojená bočným vstupom na intravenóznym 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy, aby sa dosiahlo jej ďalšie zriedenie a minimalizovalo sa tak riziko vzniku trombózy a extravazácie.

Infúzia sa môže podať periférnou žilou. Nepoužívajte s prietokovými filtrami. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa nesmie podať intramuskulárne alebo subkutánne (pozri časť 6.6).

Pre dávky < 90 mg: zriedte pegylovaný lipozomálny doxorubicín v 250 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztokuglukózy.

Pre dávky ≥ 90 mg : zriedte pegylovaný lipozomálny doxorubicín v 500 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztokuglukózy.

Karcinóm prsníka / Karcinóm ovária / Mnohopočetný myelóm

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku reakcií spojených s infúziou, úvodná dávka sa podáva rýchlosťou nie väčšou ako 1 mg/min. Ak sa nepozoruje reakcia spojená s infúziou, nasledujúce infúzie pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu sa môžu podať počas 60 minút.

U tých pacientov, u ktorých vznikne reakcia spojená s infúziou, sa spôsob infúzie má upraviť nasledovne: 5 % celkovej dávky sa má pomaly podať počas prvých 15 minút. Ak sa to toleruje bez reakcie, rýchlosť podávania sa môže počas nasledujúcich 15 minút zdvojnásobiť. Ak sa to toleruje, infúzia samôže dokončiť počas nasledujúcej hodiny, takže celkový čas podávania infúzie je 90 minút.

KS súvisiaci s AIDS

Dávka pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu sa zriedi v 250 ml 5 % (50 mg/ml) infúzneho roztoku glukózy apodáva sa ako intravenózna infúzia počas 30 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa nesmie použiť na liečbu AIDS-KS pacientov, ktorí môžu byť účinneliečení lokálnou liečbou alebo systémovou liečbou alfa-interferónom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vzhľadom na rozdiely vo farmakokinetických profiloch a v režimoch dávkovania sa pegylovaný lipozomálny doxorubicín nemá používať striedavo s inými formuláciami doxorubicínium-chloridu.

Kardiálna toxicita

Odporúča sa, aby všetci pacienti, ktorí pravidelne dostávajú pegylovaný lipozomálny doxorubicín, absolvovali často EKG vyšetrenie. Prechodné zmeny EKG, ako sú sploštenie T-vlny, depresia S-T segmentu a benígna arytmia, sa nepovažujú za indikáciu na prerušenie liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Zníženie QRS komplexu sa však považuje za významnejší indikátor kardiálnej toxicity. Ak k takejto zmene EKG dôjde, musí sa zvážiť uskutočnenie najvýpovednejšieho testu na poškodenie myokardu antracyklínom, t. j. endomyokardiálnej biopsie.

Špecifickejšími metódami na vyhodnotenie a monitorovanie kardiálnych funkcií ako EKG je meranie ejekčnej frakcie ľavej komory echokardiografickým vyšetrením alebo, radšej, angiograficky (Multigated Angiography – MUGA). Tieto vyšetrenia sa musia urobiť rutinne pred začatím liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom a periodicky opakovať počas nej. Vyhodnotenie funkcie ľavej komory sa považuje za povinné pred podaním každej ďalšej dávky pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu, ktorá presiahne celoživotnú kumulatívnu dávku antracyklínov 450 mg/m².

Horeuvedené testy a metódy na vyhodnocovanie srdcového výkonu počas antracyklínovej liečby sa majú použiť v nasledovnom poradí: monitorovanie EKG, meranie ejekčnej frakcie ľavej komory, endomyokardiálna biopsia. Ak výsledok niektorého testu naznačuje možné

poškodenie srdca v súvislosti s liečbou pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, musí sa pozorne zvážiť prínos pokračovania liečby oproti riziku srdcového poškodenia.

Pacientom, ktorí majú kardiálne ochorenie vyžadujúce liečbu, podávajúte pegylovaný lipozomálny doxorubicín len vtedy, ak jeho prínos preváži riziko pre pacienta.

Postupujte opatrne u pacientov so zhoršenou funkciou srdca, ktorí dostávajú pegylovaný lipozomálny doxorubicín.

Vždy, keď je podozrenie na kardiomyopatiu, t. j. keď ejekčná frakcia ľavej komory podstatne klesla oproti hodnote pred liečbou a/alebo ak má ejekčná frakcia ľavej komory hodnotu nižšiu, ako je hodnota prognosticky významná (napr. < 45 %), má sa zvážiť vykonanie endomyokardiálnej biopsie a musí sa pozorne vyhodnotiť prínos pokračovania liečby oproti riziku vzniku ireverzibilného poškodenia srdca.

Kongestívne zlyhanie srdca spôsobené kardiomyopatiou sa môže objaviť nečakane, bez toho, aby mu predchádzali zmeny na EKG, a možno sa s ním stretnúť aj niekoľko týždňov po ukončení liečby.

Opatrne sa musí postupovať u pacientov, ktorí už dostali iné antracyklíny. Celková dávka doxorubicínium-chloridu musí zohľadňovať aj akúkoľvek predchádzajúcu (alebo sprievodnú) liečbukardiotoxickými látkami, ako sú iné antracyklíny/antrachinóny alebo napr. 5-fluóruuracil. Kardiálna toxicita sa môže vyskytnúť aj pri kumulatívnych dávkach antracyklínov nižších ako 450 mg/m² u pacientov s predchádzajúcim ožiarением mediastína alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávajúcyklofosamidovú terapiu.

Kardiálny bezpečnostný profil na rozvrhnutie dávkovania, odporúčaný pre karcinóm prsníka aj ovária (50 mg/m²), je podobný tomuto profilu pri dávke 20 mg/m² u AIDS-KS pacientov (pozri časť 4.8).

Myelosupresia

Mnohí pacienti liečení pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom majú už pred liečbou myelosupresiu, spôsobenú takými faktormi, ako je ich už existujúce HIV ochorenie alebo početné súbežne alebo predtým podávané lieky alebo nádory postihujúce kostnú dreň. V pivotnej štúdií bola myelosupresia u pacientov s ovariálnym karcinómom liečených dávkou 50 mg/m² všeobecne mierneho až stredne ťažkého stupňa, bola reverzibilná a nebola spojená s epizódami neutropenických infekcií alebo so sepsou. Navyše v kontrolovanej klinickej štúdií, v ktorej sa porovnával pegylovaný lipozomálny doxorubicín s topotekanom, bola incidencia sepsy súvisiacej s liečbou podstatne nižšia u pacientov s karcinómom ovária liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom ako v skupine liečenej topotekanom. Podobne nízka incidencia myelosupresie sa pozorovala aj v klinickej štúdií u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktorí dostávali pegylovaný lipozomálny doxorubicín v prvej línii. V protiklade so skúsenosťou u pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária, u AIDS-KS pacientov sa zdá byť myelosupresia nežiaducou reakciou, ktorá limituje dávku (pozri časť 4.8). Z dôvodu možnej supresie kostnej drene počas liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom musia pravidelne vykonávať časté vyšetrenia počtu krviniek, prinajmenšom vždy pred podaním každej dávky pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu.

Pretrvávajúca závažná myelosupresia môže viesť k superinfekcii alebo hemorágii.

V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s AIDS-KS, v ktorých sa porovnával doxorubicín oproti liečbe bleomycínom/vinkristínom, boli oportúnne infekcie zjavne častejšie pri liečbe pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Pacienti a lekári si musia uvedomovať túto vyššiu incidencia a musia urobiť potrebné opatrenia.

Sekundárne hematologické malignity

Podobne ako pri iných DNA-poškodzujúcich antineoplastických látkach boli u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s doxorubicínom hlásené sekundárne akútne myeloidné

leukémie amyelodysplázie. Preto má byť každý pacient liečený pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom pod hematologickým dohľadom.

Sekundárne nádory ústnej dutiny

Veľmi zriedkavé prípady sekundárneho nádoru ústnej dutiny boli hlásené u pacientov s dlhodobou (viac ako jeden rok) expozíciou pegylovanému lipozomálnemu doxorubicínu alebo u tých, ktorí dostávali kumulatívne dávky pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu vyššie ako 720 mg/m². Prípady sekundárneho nádoru ústnej dutiny boli diagnostikované počas liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom ako aj do 6 rokov od poslednej dávky. U pacientov sa má v pravidelných intervaloch vyšetrovať prítomnosť orálnych ulcerácií alebo akéhokoľvek orálneho diskomfortu, ktorý môže indikovať sekundárny nádor ústnej dutiny.

Reakcie súvisiace s infúziou

V priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu sa môžu vyskytnúť závažné a niekedy život ohrozujúce reakcie spojené s infúziou, ktoré sú charakterizované reakciami podobnými alergickým alebo anafylaktoidným, so symptómami zahŕňajúcimi astmu, sčervenanie, urtikariálnu kožnú vyrážku, bolesť na hrudníku, horúčku, hypertenziu, tachykardiu, svrbenie, potenie, dýchavicu, opuch tváre, zimnicu s triaškou, bolesť chrbta, zvieranie na hrudníku a v hrdle a/alebo hypotenziu. Veľmi zriedkavo sa v spojení s infúznymi reakciami pozorovali aj kŕče (pozri časť 4.8). Dočasné zastavenie infúzie zvyčajne vedie k vymiznutiu týchto príznakov bez ďalšej liečby. Napriek tomu musia byť dostupné na bezodkladné použitie lieky (napr. antihistaminiká, kortikosteroidy, adrenalín a antikonvulzíva) a zariadenia na liečbu týchto symptómov. U väčšiny pacientov možno po vymiznutí všetkých príznakov pokračovať v liečbe bez toho, aby sa stav vrátil. Reakcie spojené s infúziou sa zriedkavo znovu objavujú po prvom liečebnom cykle. Aby sa minimalizovalo riziko reakcií spojených s infúziou, úvodná dávka sa nemá podávať rýchlejšie ako 1 ml/min (pozri časť 4.2).

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPE)

PPE je charakterizovaná bolestivými sčervenanými škvrnami na koži. U pacientov, u ktorých sa vyskytuje, je možné ju vo všeobecnosti pozorovať po dvoch alebo troch cykloch liečby. Zlepšenie sa zvyčajne dostaví za 1 – 2 týždne a v niektorých prípadoch dôjde k úplnému ústupu až o 4 týždne alebo neskôr. Na profylaxiu a liečbu PPE boli použité kortikosteroidy a pyridoxín v dávke 50 – 150 mg na deň, avšak tieto terapie neboli vyhodnotené v klinických štúdiách III. fázy. Iné stratégie na prevenciu a liečbu PPE zahŕňajú udržiavanie rúk a nôh v chlade tým, že sa vystavia studenej vode (namáčanie, kúpele alebo plávanie), vyhýbanie sa prílišnému teplu (horúcej vode), ako aj udržiavanie rúk a nôh nezakrytými (žiadne ponožky, rukavice alebo tesné topánky). PPE sa javí byť primárne závislá od rozvrhu dávkovania a možno ju znížiť predĺžením intervalu podávania o 1 až 2 týždne (pozri časť 4.2). U niektorých pacientov však môže byť táto reakcia závažná a oslabujúca a môže si vynútiť ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

Intersticiálne pľúcne ochorenie (ILD)

U pacientov dostávajúcich pegylovaný lipozomálny doxorubicín bolo pozorované intersticiálne pľúcne ochorenie, ktoré môže mať akútny nástup, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov prejaví zhoršenie respiračných príznakov, ako je dyspnoe, suchý kašeľ a horúčka, podávanie ZOLSKETIL pegylated liposomal sa má prerušiť a pacient sa má okamžite vyšetriť. V prípade potvrdenia ILD sa má podávanie ZOLSKETIL pegylated liposomal ukončiť a má sa začať príslušná liečba pacienta.

Extravazácia

Aj keď lokálna nekróza v dôsledku extravazácie bola hlásená veľmi zriedkavo, pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa považuje za iritujúcu látku. Štúdie na zvieratách ukazujú, že podávanie doxorubicínium-chloridu v lipozomálnej formulácii znižuje možnosť extravazálneho poškodenia. Ak sa objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky extravazácie (napr. pichanie, erytém), infúziu ihneď ukončíte a v podávaní pokračujte do inej žily. Priloženie ľadu nad miesto extravazácie na asi 30 minút môže pomôcť zmierniť lokálnu reakciu. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa nesmie podávať intramuskulárne alebo subkutánne.

Diabetickí pacienti

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín obsahuje sacharózu dávka sa podáva v 5 % (50 mg/ml) infúznom roztoku glukózy.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

O častých nežiaducich reakciách, ktoré si vyžadujú úpravu alebo prerušenie dávkovania pozri časť 4.8.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, hoci boli vykonané kombinované štúdie II. fázy s konvenčnými chemoterapeutikami u pacientov s gynekologickými malignitami. Postupujte opatrne pri súbežnom používaní liekov, o ktorých je známe, že interagujú so štandardným doxorubicíniom-chloridom. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín, tak ako iné lieky s doxorubicíniom-chloridom, môže potencovať toxicitu iných protirakovinových terapií. Počas klinických štúdií u pacientov so solídnyimi tumormi (zahŕňajúcimi aj karcinóm prsníka a ovária), ktorí súbežne dostávali cyklofosfamid alebo taxány, neboli zaznamenané žiadne ďalšie toxicity navyše. U pacientov s AIDS bola pri štandardnom doxorubicíniom-chloride hlásená exacerbácia cyklofosfamidom vyvolanej hemoragickej cystitídy a zosilnenie hepatotoxicity 6-merkaptopurínu. Opatrne sa musí postupovať pri súbežnom podávaní každého iného cytotoxického liečiva, obzvlášť myelotoxických liečiv.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál doxorubicíniom-chloridu (pozri časť 5.3) by ženy vo fertilnom veku mali počas liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom a počas 8 mesiacov po ukončení liečby dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.

Mužom sa odporúča, aby počas liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom a počas 6 mesiacov po ukončení liečby dodržiavali účinné antikoncepčné opatrenia a nespodili dieťa.

Gravidita

Doxorubicíniom-chlorid spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Preto pegylovaný lipozomálny doxorubicín má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pegylovaný lipozomálny doxorubicín vylučuje do materského mlieka. Pretože množstvo liekov, vrátane antracyklínu, sa vylučuje do materského mlieka a vzhľadom na možné závažné nežiaduce reakcie u dojčiat, musia matky pred začatím liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom dojčenie prerušiť. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotnícki odborníci neodporúčajú matkám infikovaným HIV dojiť svoje deti za žiadnych okolností.

Fertilita

Účinok doxorubicíniom-chloridu na fertilitu u ľudí sa nevyhodnocoval (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V doterajších klinických štúdiách však boli zriedkavo (< 5 %) s podávaním pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu spojené závraty a ospalosť. Pacienti, ktorí trpia týmito účinkami, sa musia vyhnúť vedeniu vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) boli neutropénia, nauzea, leukopénia, anémia a únava.

Závažné nežiaduce reakcie (nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa vyskytujúce sa u $\geq 2\%$ pacientov) boli neutropénia, PPE, leukopénia, lymfopénia, anémia, trombocytopenia, stomatitída, únava, hnačka, vracanie, nauzea, pyrexia, dyspnoe a pneumónia. Menej často hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňali pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, bolesť brucha, cytomegalovírusovú infekciu vrátane cytomegalovírusovej chorioretinitídy, asténiu, zastavenie srdca, srdcové zlyhanie, kongestívne zlyhanie srdca, pľúcnu embóliu, tromboflebitídu, venóznú trombózu, anafylaktickú reakciu, anafylaktoidnú reakciu, toxickú epidermálnu nekrolýzu a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 5 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich pegylovaný lipozomálny doxorubicín u 4 231 pacientov na liečbu karcinómu prsníka, karcinómu vaječníkov, mnohopočetného myelómu a KS súvisiaceho s AIDS. Zahrnuté sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sú označené „b“. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom

Trieda orgánových systémov	Všetky stupne frekvencie	Nežiaduce reakcie na liek
Infekcie a nákazy	Časté	Sepsa
		Pneumónia
		Pneumónia vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Cytomegalovírusová infekcia vrátane cytomegalovírusovej chorioretinitídy
		Infekcia komplexom <i>Mycobacterium avium</i>
		Kandidóza
		Herpes zoster
		Infekcia močových ciest
		Infekcia
		Infekcia horných dýchacích ciest
		Orálna kandidóza
		Folikulitída
		Faryngitída
		Nazofaryngitída
	Menej časté	Herpes simplex
	Zriedkavé	Mykotická infekcia
		Oportúnna infekcia (vrátane <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Benígne a maligne nálezy, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Akútna myeloidná leukémia ^b
		Myelodysplastický syndróm ^b
		Nádor ústnej dutiny ^b
Poruchy krvi	Veľmi časté	Leukopénia

a lymfatického systému		Neutropénia
		Lymfopénia
		Anémia (vrátane hypochrómnej)
	Časté	Trombocytopénia
		Febrilná neutropénia
	Menej časté	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému		Trombocytóza
	Zriedkavé	Zlyhanie kostnej drene
	Menej časté	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy		Anafylaktická reakcia
	Zriedkavé	Anafylaktoidná reakcia
	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
	Časté	Kachexia
		Dehydratácia
		Hypokaliémia
		Hyponatriémia
		Hypokalcémia
	Menej časté	Hyperkaliémia
Psychické poruchy		Hypomagneziémia
	Časté	Zmätenosť
		Úzkosť
		Depresia
Poruchy nervového systému		Nespavosť
	Časté	Periférna neuropatia
		Periférna senzorická neuropatia
		Neuralgia
		Parestézia
		Hypoestézia
		Dysgeúzia
		Bolesť hlavy
		Letargia
		Závrat
	Menej časté	Polyneuropatia
		Záchvaty
		Synkopa
		Dyzestézia
Poruchy oka		Somnolencia
	Časté	Zápal spojiviek
	Menej časté	Rozmazané videnie
		Zvýšená lakrimácia
	Zriedkavé	Retinitída
	Časté	Tachykardia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti ^a	Menej časté	Palpitácie
		Zastavenie srdca
		Zlyhanie srdca
		Kongestívne zlyhanie srdca
		Kardiomyopatia
		Kardiotoxicity
	Zriedkavé	Ventrikulárna arytmia
		Blokáda pravého ramienka
		Porucha vedenia vzruchu
		Atrioventrikulárna blokáda
Poruchy ciev		Cyanóza
	Časté	Hypertenzia

		Menej časté	Hypotenzia
			Návaly horúčavy
			Pľúcna embólia
			Nekróza v mieste infúzie (vrátane nekrózy mäkkých tkanív a nekrózy kože)
			Flebitída
		Zriedkavé	Ortostatická hypotenzia
			Tromboflebitída
			Venózna trombóza
			Vazodilatácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté		Dyspnoe
			Námahové dyspnoe
			Epistaxa
			Kašeľ
	Menej časté		Astma
			Nepříjemný pocit na hrudi
	Zriedkavé		Pocit zovretia hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté		Intersticiálne pľúcne ochorenie
			Stomatitída
			Nevôľnosť
			Vracanie
			Hnačka
	Časté		Zápcha
			Gastritída
			Aftózna stomatitída
			Ulcerácia v ústnej dutine
			Dyspepsia
			Dysfágia
			Ezofagitída
			Bolesť brucha
			Bolesť v hornej časti brucha
			Bolesť v ústach
			Sucho v ústach
	Menej časté		Nadúvanie
			Gingivitída
	Zriedkavé		Glositída
			Ulcerácia pier
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie ^a
			Vyrážka (vrátane erytematóznej, makulopapulárnej a papulárnej)
			Alopécia
	Časté		Exfoliácia kože
			Pluzgier
			Suchá pokožka
			Erytém
			Pruritus
			Hyperhidróza
			Hyperpigmentácia kože
	Menej časté		Dermatitída
			Exfoliatívna dermatitída
			Akné
			Kožný vred
			Alergická dermatitída

		Urtikária
		Zmena sfarbenia kože
		Petéchie
		Porucha pigmentácie
		Porucha nechtov
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza
		Multiformný erytém
		Bulózna dermatitída
		Lichenoidná keratóza
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm ^b
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť (vrátane muskuloskeletálnej bolesti hrudníka, bolesti chrbta, bolesti končatín)
	Časté	Svalové kŕče
		Myalgia
		Artralgia
		Bolesť kostí
	Menej časté	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Bolesť prsníkov
	Zriedkavé	Vaginálna infekcia
		Erytém skróta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Horúčka
		Únava
	Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou
		Bolesť
		Bolesť na hrudníku
		Ochorenie podobné chrípke
		Zimnica
		Zápal sliznice
		Asténia
		Malátnosť
		Edém
		Periférny edém
	Menej časté	Extravazácia v mieste podania
		Reakcia v mieste podania
		Edém tváre
		Hypertermia
	Zriedkavé	Poruchy sliznice
	Časté	Pokles hmotnosti

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Znížená ejekčná frakcia
	Zriedkavé	Abnormálne výsledky pečeňových testov (vrátane zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy a zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy) Zvýšenie kreatinínu v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania ^a

^a Pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií

^b Postmarketingová nežiaduca reakcia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Palmárno-plantárna erytrodyzestézia

Najčastejším nežiaducim účinkom hláseným v klinických skúšaniach zameraných na liečbu karcinómuprsníkov/vaječníkov bola palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE). Celková incidencia hlásených prípadov PPE bola 41,3 % v klinických skúšaniach zameraných na liečbu karcinómu vaječníkov a 51,1 % v klinických skúšaniach zameraných na liečbu karcinómu prsníkov. Tieto účinky boli väčšinou mierne, pričom závažné prípady (3. stupňa) boli hlásené u 16,3 % resp. 19,6 % pacientov.

Hlásená incidencia život ohrozujúcich prípadov (4. stupňa) bola < 1 %. PPE zriedkavo viedla k trvalému ukončeniu liečby (1,9 % resp. 10,8 %). PPE bola hlásená u 16 % pacientov s mnohopočetným myelómom liečených kombinovanou liečbou pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom plus bortezomib. PPE 3. stupňa bola hlásená u 5 % pacientov. Nebol hlásený žiadny prípad PPE 4. stupňa. Miera PPE bola podstatne nižšia v populácii s AIDS-KS (1,3 % PPE všetkých stupňov, 0,4 % PPE 3. stupňa, žiadne prípady PPE 4. stupňa). Pozri časť 4.4.

Oportúnne infekcie

V klinických štúdiách s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom sa často vyskytovali respiračné nežiaduce účinky a môžu súvisieť s oportúnnymi infekciami (OI) v populácii s AIDS. Oportúnne infekcie sa pozorujú u pacientov s KS po podaní pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu a často sa pozorujú u pacientov s imunodeficienciou navodenou infekciou HIV. Najčastejšími OI, ktoré sa pozorovali počas klinických štúdií, boli kandidóza, cytomegalovírusová infekcia, herpes simplex, pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii* a infekcia komplexom *Mycobacterium avium*.

Kardiotoxicity

S terapiou doxorubicínom je spojený zvýšený výskyt kongestívneho zlyhania srdca pri kumulatívnych celoživotných dávkach > 450 mg/m² alebo pri nižších dávkach u pacientov s kardiálnymi rizikovými faktormi. Endomyokardiálne biopsie deviatich z desiatich AIDS-KS pacientov, ktorí dostali kumulatívnu dávku pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu väčšiu ako 460 mg/m², neukazujú žiadny dôkaz antracyklínmi indukovanej kardiomyopatie. Odporúčaná dávka pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu pre AIDS-KS pacientov je 20 mg/m² každé dva až tri týždne. Kumulatívna dávka, pri ktorej by u týchto pacientov s AIDS-KS vznikla obava z kardiotoxicity (> 400 mg/m²), by si mohla vyžadovať viac ako 20 cyklov liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom počas 40 až 60 týždňov.

Okrem toho sa u 8 pacientov so solídnymi tumormi, ktorí dostali kumulatívne dávky antracyklínov 509 mg/m² - 1 680 mg/m², vykonali endomyokardiálne biopsie. Rozsah Billinghamovho skóre kardiotoxicity bol v stupňoch 0 - 1,5, čo zodpovedá žiadnej alebo miernej kardiálnej toxicite.

V pivotnej štúdii III. fázy oproti doxorubicínu spĺňalo protokolom definované kritériá kardiotoxicity, počas liečby a/alebo pri následnom sledovaní, 58 z 509 (11,4 %)

randomizovaných pacientov (10 bolo liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom v dávke 50 mg/m² každé 4 týždne oproti 48 liečeným doxorubicínom v dávke 60 mg/m² každé 3 týždne). Kardiálna toxicita bola definovaná ako zníženie LVEF o 20 bodov alebo viac oproti východiskovej hodnote, ak kludová LVEF zostala v normálnom rozmedzí, alebo zníženie o 10 bodov alebo viac, ak sa hodnota LVEF stala abnormálnou (menej ako dolný limit normy). U žiadneho z 10 pacientov liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF kritérií, sa neprejavili znaky a symptómy CHF. Oproti tomu u 10 zo 48 jedincov liečených doxorubicínom, ktorí mali kardiálnu toxicitu podľa LVEF kritérií, sa prejavili aj znaky a symptómy CHF.

U pacientov so solídnymi tumormi, vrátane podskupiny pacientov s karcinómom prsníka a karcinómom ovária, liečených dávkou 50 mg/m²/cyklus s celoživotnými kumulatívnymi dávkami antracyklínov až do 1 532 mg/m², bola incidencia klinicky významnej kardiálnej dysfunkcie nízka. Zo 418 pacientov liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom v dávke 50 mg/m²/cyklus, ktorí majú meranie LVEF pred začiatkom liečby a najmenej jedno vyšetrenie počas sledovania vyhodnotené MUGA skenerom, dostalo 88 pacientov kumulatívnu dávku antracyklínov > 400 mg/m², čo je expozičná hladina spojená so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej toxicity konvenčného doxorubicínu. Len 13 z týchto 88 pacientov (15 %) malo aspoň jednu klinicky významnú zmenu LVEF, definovanú ako hodnota LVEF menej ako 45 % alebo pokles najmenej o 20 bodov oproti východiskovej hodnote. Okrem toho len 1 pacient (ktorý dostal kumulatívnu dávku 944 mg/m²) prerušil liečbu v rámci štúdie z dôvodu klinických príznakov kongestívneho srdcového zlyhania.

Reakcia v mieste predchádzajúceho ožarovania

Pri podaní pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu sa menej často vyskytli kožné reakcie vyvolané predchádzajúcou rádioterapiou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie doxorubicíniom-chloridom zhoršuje toxické účinky - mukozitídu, leukopéniu a trombocytopéniu. Liečba akútneho predávkovania u pacientov so závažnou myelosupresiou pozostáva z hospitalizácie, podania antibiotík, transfúzií trombocytov a granulocytov a v symptomatickej liečbe mukozitídy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká (antracyklíny a podobné liečivá), ATC kód: L01DB01.

Mechanizmus účinku

Aktívnou zložkou je doxorubicíniom-chlorid, cytotoxické antracyklínové antibiotikum, získané zo *Streptomyces peucetius*, var. *caesius*. Presný mechanizmus protinádorového účinku doxorubicínu nie je známy. Všeobecne sa verí, že za väčšinu jeho cytotoxických účinkov je zodpovedná inhibícia syntézy DNA, RNA a proteínov. Je to pravdepodobne výsledkom vsunutia sa antracyklínu medzi susediace páry báz dvojitej DNA špirály, čím sa zabraňuje jej rozvíjaniu a schopnosti replikácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vykonala sa randomizovaná štúdia III. fázy porovnávajúca pegylovaný lipozomálny doxorubicín s doxorubicínom u 509 pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka. Dosiahol sa protokolom

špecifikovaný cieľ - demonštrovať, že ani pegylovaný lipozomálny doxorubicín ani doxorubicín nie je menej účinný ako ten druhý. Pomer rizík (hazard ratio – HR) prežívania bez progresie ochorenia (progressionfree survival - PFS) bol u týchto liekov 1,00 (95 % interval spoľahlivosti [confidence interval - CI] preHR = 0,82 - 1,22). Ak sa pomer rizík PFS v liečenej populácii upravil na prognostické premenné, tak bol v súlade s PFS pre ITT (intent to treat) populáciu.

Primárna analýza kardiálnej toxicity ukázala, že riziko vzniku srdcovej príhody ako funkcie kumulatívnej dávky antracyklínov bolo pri pegylovanom lipozomálnom doxorubicíne signifikantne nižšie ako pripoužití doxorubicínu (HR = 3,16, $p < 0,001$). Pri kumulatívnej dávke vyššej ako 450 mg/m² sa nevyskytli pri použití pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu srdcové príhody.

Bola vykonaná komparatívna štúdia III. fázy porovnávajúca pegylovaný lipozomálny doxorubicín s topotecanom u 474 pacientov s epiteliálnym karcinómom ovária po predchádzajúcom zlyhaní chemoterapie prvej línie na báze platiny. Ako ukazuje pomer rizík (hazard ratio – HR) s hodnotou 1,216 (95 % CI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$; zaznamenal sa prínos v celkovom prežívaní (overall survival - OS) u pacientov liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom oproti pacientom liečeným topotecanom. Miera prežívania v 1. roku bola 56,3 %, v 2. roku 34,7 % a v 3. roku 20,2 % pre pegylovaný lipozomálny doxorubicín, oproti 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pre topotecan.

V podskupine pacientov s ochorením odpovedajúcim na platinu bol rozdiel väčší: HR 1,432 (95 % CI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Miera prežívania v 1. roku bola 74,1 %, v 2. roku 51,2 % a v 3. roku 28,4 % pre pegylovaný lipozomálny doxorubicín, oproti 66,2 %, 31,0 % a 17,5 % pre topotecan.

Liečby boli podobné v podskupine pacientov s ochorením refraktérnym na platinu: HR 1,069 (95 % CI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Miera prežívania v 1. roku bola 41,5 %, v 2. roku 21,1 % a v 3. roku 13,8 % pre pegylovaný lipozomálny doxorubicín, oproti 43,2 %, 17,2 % a 9,5 % pre topotecan.

So 646 pacientmi sa vykonala randomizovaná, paralelná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy porovnávajúca bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom a bortezomibom oproti monoterapii bortezomibom u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí boli predtým liečení aspoň jedným liečebným postupom a ktorí nevykazovali zlepšenie počas liečby na báze antracyklínov. U pacientov liečených kombinovanou liečbou pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom a bortezomibom sa oproti pacientom liečeným monoterapiou bortezomibom pozorovalo významné zlepšenie primárneho koncového ukazovateľa času do progresie (time to progression, TTP), ako ukazuje pokles rizika (RR) o 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, na základe 407 TTP udalostí.

Medián TTP bol 6,9 mesiaca pri monoterapii bortezomibom v porovnaní s 8,9 mesiacmi pri kombinovanej liečbe pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom + bortezomibom. Protokolom zadefinovaná predbežná analýza (na základe 249 TTP udalostí) bola základom skorého ukončenia štúdie účinnosti. Táto predbežná analýza preukázala zníženie rizika TTP o 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Medián TTP bol 6,5 mesiaca u pacientov s monoterapiou bortezomibom v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov s kombinovanou liečbou doxorubicínom + bortezomibom. Tieto výsledky, hoci nie sú ešte definitívne, tvoria základ pre protokolom definovanú konečnú analýzu. Záverečná analýza celkového prežívania (OS) vykonaná po mediáne follow-up 8,6 rokov nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi dvoma liečenými skupinami. Medián OS bol 30,8 mesiacov (95 % CI: 25,2-36,5 mesiacov) u pacientov liečených bortezomibom v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % CI: 28,9-37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom plus bortezomibom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín je dlho cirkulujúca pegylovaná lipozomálna formulácia doxorubicínium-chloridu. Pegylované lipozómy obsahujú povrchovo naštiepené segmenty hydrofilného polyméru metoxypolyetylénglykolu (MPEG). Tieto lineárne skupiny MPEG sa vystierajú z lipozómového povrchu a vytvárajú tak ochranný povlak, ktorý redukuje interakcie medzi lipidovou dvojvrstvou membrány a zložkami plazmy. Toto umožňuje lipozómom pegylovanému lipozomálnemu doxorubicínu cirkulovať dlhšiu dobu v krvnom obeh. Pegylované lipozómy sú dostatočne malé (strednýpriemer je približne 100 nm) na to, aby neporušené prešli (extravazáciou) cez poškodené krvné cievy, ktoré zásobujú nádory. Dôkazy penetrácie pegylovaných lipozómov z krvných ciev a ich vstupu a akumulácie v nádoroch sa našli u myši s karcinómom hrubého čreva C-26 a u transgénnych myši s léziami podobnými K.S. Pegylované lipozómy majú tiež lipidovú matricu s nízkou permeabilitou avnútorý vodný pufrovací systém, ktoré sa kombinujú tak, aby udržali doxorubicínium-chlorid enkapsulovaný počas času prítomnosti lipozómu v obeh.

Plazmatická farmakokinetika pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu sa u ľudí významne líši od farmakokinetiky uvádzanej v literatúre o prípravkoch so štandardným doxorubicínium-chloridom. Prínižších dávkach (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) pegylovaný lipozomálny doxorubicín vykázal lineárnu farmakokinetiku. V rozmedzí dávok 10 mg/m^2 - 60 mg/m^2 pegylovaný lipozomálny doxorubicín vykázal nelineárnu farmakokinetiku. Štandardný doxorubicínium-chlorid vykazuje rozsiahlu tkanivovú distribúciu (distribučný objem 700 až $1\,100 \text{ l/m}^2$) a rýchly eliminačný klírens (24 až 73 l/h/m^2). Naproti tomu farmakokinetický profil doxorubicínu pegylovaného lipozomálneho ukazuje, že pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa prevažne zdržuje v priestore vaskulárnej tekutiny a že klírens doxorubicínu z krvi je závislý na lipozómovom nosiči. Doxorubicín sa stane dostupný po tom, ako sa lipozómy dostanú mimo ciev a vstúpia do tkanivového kompartmentu.

Pri ekvivalentných dávkach plazmatická koncentrácia a hodnoty AUC pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu, ktoré predstavujú zväčša pegylovaný lipozomálny doxorubicínium-chlorid (obsahujúci 90 % až 95 % meraného doxorubicínu), sú významne vyššie ako tie, ktoré sa dosiahli so štandardnými prípravkami doxorubicínium-chloridu.

Pegylovaný lipozomáln doxorubicín sa nemá používať striedavo s inými formuláciami doxorubicínium-chloridu.

Populačná farmakokinetika

Farmakokinetika pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu bola vyhodnotená u 120 pacientov z 10 rôznych klinických štúdií s použitím prístupu populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetika pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu v rozmedzí dávok 10 mg/m^2 až 60 mg/m^2 bola najlepšie popísaná pomocou dvoj- kompartmentového nelineárneho modelu so vstupom nultého rádu a Michaelis-Mentenovej eliminácie. Priemerný vnútorný klírens pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu bol $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (rozpätie $0,008$ až $0,152 \text{ l/h/m}^2$) a priemerný centrálny distribučný objem bol $1,93 \text{ l/m}^2$ (rozpätie $0,96$ - $3,85 \text{ l/m}^2$) blízki sa objemu plazmy. Zjavný polčas sa pohyboval v rozmedzí 24 – 231 hodín s priemerom 73,9 hodín.

Pacienti s karcinómom prsníka

Farmakokinetika pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu stanovená u 18 pacientov s karcinómom prsníka bolapodobná ako farmakokinetika stanovená vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vnútorný klírens bol $0,016 \text{ l/h/m}^2$ (rozpätie $0,008$ - $0,027 \text{ l/h/m}^2$) a priemerný centrálny distribučný objem bol $1,46 \text{ l/m}^2$ (rozpätie $1,10$ - $1,64 \text{ l/m}^2$). Priemerný zjavný polčas bol 71,5 hodín (rozpätie $45,2$ – $98,5$ hodín).

Pacienti s ovariálnym karcinómom

Farmakokinetika pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu stanovená u 11 pacientov s ovariálnym karcinómom bola podobná ako farmakokinetika stanovená vo väčšej populácii 120 pacientov s rôznymi karcinómami. Priemerný vnútorný klírens bol $0,021 \text{ l/h/m}^2$ (rozpätie $0,009$ - $0,041 \text{ l/h/m}^2$) a priemernýcentrálny distribučný objem bol $1,95 \text{ l/m}^2$ (rozpätie $1,67$ - $2,40 \text{ l/m}^2$). Priemerný zjavný polčas bol 75,0 hodín (rozpätie $36,1$ – 125 hodín).

Pacienti s KS súvisiacim s AIDS

Plazmatická farmakokinetika pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu bola vyhodnotená u 23 pacientov s KS, ktorí dostali jednu dávku 20 mg/m² podanú v 30 minútovej infúzii. V tabuľke 6 sú uvedené farmakokinetické parametre pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu (predovšetkým predstavujúce pegylovaný lipozomálny doxorubicínium-chlorid a nízke hladiny neuzavretého doxorubicínium-chloridu), ktoré sa pozorovali po dávkach 20 mg/m².

Tabuľka 10. Farmakokinetické parametre u pacientov s AIDS-KS liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom

	Priemer ± štandardná odchýlka
Parameter	20 mg/m ² (n = 23)
Maximálna koncentrácia v plazme* (□ g/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmatický klírens (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Distribučný objem (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (μg/ml.h)	590,00 ± 58,7
□ ₁ polčas (hodiny)	5,2 ± 1,4
□ ₂ polčas (hodiny)	55,0 ± 4,8

* Merané na konci 30 minútovej infúzie

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách s opakovaným podaním pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu, ktoré sa vykonali na zvieratách, saukázal byť jeho profil toxicity veľmi podobný tomu, aký bol hlásený u ľudí, ktorí dlhodobo dostávali infúzie štandardného doxorubicínium-chloridu. Pri pegylovanom lipozomálnom doxorubicíne vedie uzatvorenie doxorubicínium-chloridu do pegylovaných lipozómov k nasledovným účinkom, ktoré majú inú silu.

Kardiotoxicity

Štúdie na králikoch ukázali, že kardiotoxicity pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu je oproti prípravkom konvenčným doxorubicínium-chloridom znížená.

Kožná toxicita

V štúdiách, vykonaných na psoch a potkanoch s opakovaným podaním pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu, sa pozorovali pri klinicky relevantnom dávkovaní závažné kožné zápal a tvorba vredov. V štúdii na psoch sa znížil výskyt a závažnosť týchto porúch, ak sa znížili dávky alebo ak sa predĺžil interval medzi nimi. Podobné kožné lézie, opísané ako palmárno-plantárna erytrodyzestézia, sa pozorovali aj u pacientov po dlhodobej intravenóznej infúzii (pozri časť 4.8).

Anafylaktoidná reakcia

Počas toxikologických štúdií s opakovanou dávkou u psov sa po podaní pegylovaných lipozómov (placebo) pozorovala akútna odpoveď charakterizovaná hypotenziou, bledými sliznicami, slinením, vracaním a periódami hyperaktivity nasledovanými hypoaktivitou a letargiou. Podobná, avšak miernejšia, reakcia sa zaznamenala aj u psov, liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom a štandardným doxorubicínom.

Hypotenzná reakcia sa zmenšila, ak sa predtým podali antihistaminiká. Reakcia však nebola životohrožujúca a stav psov sa po prerušení liečby rýchlo upravil.

Lokálna toxicita

Štúdie podkožnej znášanlivosti ukazujú, že pegylovaný lipozomálny doxorubicín, na rozdiel od štandardného doxorubicínium-chloridu, spôsobuje ľahšie miestne podráždenie alebo poškodenie tkaniva po jeho prípadnom podaní mimo cievu.

Mutagenita a karcinogenita

Aj keď sa nevykonali žiadne štúdie s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, doxorubicínium-chlorid, farmakologicky aktívna zložka pegylovaného lipozomálneho

doxorubicínu, je mutagénny a karcinogénny. Pegylované placebové lipozomy nie sú ani mutagénne, ani genotoxické.

Reprodukčná toxicita

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín podaný v jednej dávke 36 mg/kg viedol u myší k miernej až stredne ťažkej atrofii ovárií a testes. U potkanov sa po opakovanom podávaní ≥ 0.25 mg/kg/deň pozorovala znížená váha testes a hypospermia. U psov sa po opakovanom podávaní 1 mg/kg/deň pozoroval difúzna degenerácia semenovodov a výrazné zníženie spermatogenézy (pozri časť 4.6).

Nefrotoxicita

Štúdia ukázala, že pegylovaný lipozomálny doxorubicín po podaní jednej intravenózne dávky, vyššej ako dvojnásobná klinická dávka, spôsobuje renálnu toxicitu u opíc. Renálna toxicita bola pozorovaná pri ešte nižších jednorazových dávkach doxorubicínium-chloridu u potkanov a králikov. Keďže zhodnotenie databázy bezpečnosti pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu u pacientov po jeho uvedení na trh nenaznačuje významnú nefrotoxickú záťaž pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu, tieto zistenia u opíc nie sú významné pri hodnotení rizika u pacienta.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

N-(karbonyl-methoxypolyetylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoethanolamin, sodná soľ (MPEG-DSPE)
hydrogenovaný sójový fosfatidylcholín (HSPC)
cholesterol
síran amónny (E 517)
sacharóza (E 473)
histidín
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (E 507) (na úpravu pH)
hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
18 mesiacov

Po zriedení:

- chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 24 hodín, ak sa liek uchováva pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávaní a za podmienky tohto uchovávaní pred použitím lieku zodpovedá používateľ. Táto doba nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I so šedou silikónovanou bromobutylovou zátkou a hliníkovým tesnením, obsahujúca aplikovateľný objem 10 ml (20 mg) alebo 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa dodáva ako balenie s jednou alebo s desiatimi injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužívajte materiál, ktorý vykazuje známky vyžrážania alebo akékoľvek iné tuhé častice.

Pri manipulácii s disperziou lieku ZOLSKETIL sa musí postupovať obozretne. Vyžaduje sa použitie rukavíc. Ak príde ZOLSKETIL pegylated liposomal do styku s kožou alebo sliznicou, ihneď dôkladne umyte zasiahnuté miesto mydlom a vodou. S liekom ZOLSKETIL sa má manipulovať a likvidovať ho spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné protirakovinové lieky v zhode s miestnymi požiadavkami.

Určite dávku lieku ZOLSKETIL, ktorá sa má podať (na základe odporúčanej dávky a povrchu tela pacienta). Naberte príslušné množstvo lieku ZOLSKETIL do sterilnej injekčnej striekačky. Musí byť prísne dodržaný aseptický postup, nakoľko ZOLSKETIL neobsahuje žiadnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Príslušná dávka lieku ZOLSKETIL sa musí pred podaním zriediť 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy. Dávky lieku ZOLSKETIL < 90 mg zriedte v 250 ml a dávky ≥ 90 mg zriedte v 500 ml. Takto pripravený roztok sa môže podať počas 60 alebo 90 minút tak, ako je to podrobne uvedené v časti 4.2.

Riedenie akýmkoľvek iným roztokom ako 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy alebo prítomnosť akéhokoľvek bakteriostatického činidla, ako napr. benzylalkoholu, môže spôsobiť vyžrážanie lieku ZOLSKETIL.

Odporúča sa, aby bol prívod infúzie s liekom ZOLSKETIL napojený na intravenóznú infúziu 5 % (50 mg/ml) glukózy cez bočný port infúznej súpravy. Infúzia sa môže podať do periférnej žily. Nepoužívajte s prietokovými filtrami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. mája 2022.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJAA POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Ak sa dátumy predloženia PSUR a aktualizácie RMP zhodujú, môžu byť predložené v rovnakom čase.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE
POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 20 mg/10 ml

1. NÁZOV LIEKU

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát na infúziu disperziu doxorubicínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenovaný sójový fosfatidylcholín, N-(karbonyl-methoxypolyethylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoethanolamin, sodná soľ(MPEG-DSPE), cholesterol, síran amónny, histidín, sacharóza, voda na injekcie, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka
10 injekčných liekoviek
20 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepoužívať striedavo s inými formuláciami doxorubicínium-chloridu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Cytotoxické
Čiastočne použité injekčné liekovky sa majú zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1629/001 (1 injekčná liekovka)
EU/1/22/1629/002 (10 injekčných liekoviek)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 50 mg/25 ml

1. NÁZOV LIEKU

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát na infúznú disperziu doxorubicínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenovaný sójový fosfatidylcholín, N-(karbonyl-methoxypolyetylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoethanolamin, sodná soľ(MPEG-DSPE), cholesterol, síran amónny, histidín, sacharóza, voda na injekcie, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

50 mg/25 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepoužívať sriedavo s inými formuláciami doxorubicínium-chloridu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Cytotoxické
Čiastočne použité injekčné liekovky sa majú zlikvidovať.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/22/1629/003 (1 injekčná liekovka)

EU/1/22/1629/004 (10 injekčných liekoviek)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
(NÁLEPKA INJEKČNEJ LIEKOVKY)**

20 mg/10 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilný koncentrát
doxorubicínium-chlorid

i. v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

6. INÉ

20 mg/10 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

(NÁLEPKA INJEKČNEJ LIEKOVKY)

50 mg/25 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilný koncentrát
doxorubicínium-chlorid

i. v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

50 mg/25 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát na infúziu disperziu doxorubicínium-chlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.
Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ZOLSKETIL pegylated liposomal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Ako používať ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ZOLSKETIL pegylated liposomal a na čo sa používa

ZOLSKETIL pegylated liposomal je protinádorová látka.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa používa na liečbu rakoviny prsníka u pacientov s rizikom vzniku porúch srdca. ZOLSKETIL pegylated liposomal sa používa aj na liečbu rakoviny vaječníka. Používa sa na usmrcovanie nádorových buniek, zmenšenie nádoru, oddialenie rastu nádoru a na predĺženie vášho života.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa tiež používa v kombinácii s iným liekom, bortezomibom, na liečbu mnohopočetného myelómu (rakoviny krvi) u pacientov, ktorí sa predtým liečili aspoň jedným typom liečby.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa tiež používa na vyvolanie zlepšenia vo vašom Kaposiho sarkóme, vrátane jeho sploštenia, zmenšenia jeho hmotnosti a dokonca aj úbytku rakoviny. Môžu sa tiež zlepšiť alebo vymiznúť aj iné príznaky Kaposiho sarkómu, ako je opuch okolo nádoru.

ZOLSKETIL pegylated liposomal je liek, ktorý obsahuje látku, ktorá je schopná reagovať s bunkami takým spôsobom, že selektívne zabíja rakovinové bunky. Doxorubicínium-chlorid v lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal je uzavretý v malých guľôčkach, nazývaných pegylované lipozómy, ktoré pomáhajú dopraviť liečivo z krvného obehu do rakovinového tkaniva vo väčšom množstve ako do normálneho zdravého tkaniva.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ZOLSKETIL pegylated liposomal

Nepoužívajte ZOLSKETIL pegylated liposomal

- ak ste alergický na doxorubicínium-chlorid, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi o nasledovnom:

- ak sa liečite na ochorenie srdca alebo pečene;
- ak ste diabetik, pretože ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje cukor, ktorý môže vyžadovať úpravu liečby vašej cukrovky;
- ak máte Kaposiho sarkóm a bola vám odstránená slezina;
- ak zaznamenáte bolesť, zmenu farby alebo akékoľvek nepohodlie vo svojich ústach;
- ak Vaša kostná dreň nevytvára dostatok krviniek;
- ak máte rakovinu, pri ktorej kostná dreň vytvára abnormálne krvinky;
- ak máte makulárny exantém (bolestivá vyrážka s červenými škvrnami);
- ak u Vás dôjde k presakovaniu pľuzgierotvorných tekutín alebo liekov zo žily do okolitého tkaniva;
- ak máte syndróm ruka-noha (sčervenanie, opuch a pľuzgiere na dlaniach a chodidlách).

Stratégie prevencie a liečby syndrómu ruka-noha zahŕňajú:

- keď je to možné (napr. počas sledovania televízie, čítania alebo počúvania rádia), namáčanierúk a/alebo nôh v nádobách so studenou vodou;
- mať ruky a nohy odokryté (žiadne rukavice, ponožky, atď.);
- zdržovanie sa na chladných miestach;
- v teplom počasí kúpanie v studenej vode;
- vyhýbanie sa prudkému cvičeniu, ktoré môže spôsobiť poranenie nôh (napr. beh);
- vyhýbanie sa styku kože s veľmi horúcou vodou (napr. vírivky s horúcou vodou, sauna);
- vyhýbanie sa tesnej obuvi alebo topánkam s vysokými podpätkami.

Pyridoxín (vitamín B6):

- vitamín B6 je dostupný bez predpisu.
- užívajte 50 – 150 mg denne, začnite pri prvých známkach sčervenania alebo štípania.

U pacientov dostávajúcich pegylovaný lipozomálny doxorubicín boli pozorované prípady intersticiálnych pľúcnych ochorení vrátane smrteľných prípadov. Príznakmi intersticiálneho pľúcneho ochorenia sú kašeľ a dýchavičnosť (niekedy sprevádzané horúčkou), ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ktoré môžu byť prejavmi intersticiálneho pľúcneho ochorenia, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

ZOLSKETIL pegylated liposomal sa nemá používať u detí a dospievajúcich, pretože nie je známe, ako nanich tento liek pôsobí.

Iné lieky a ZOLSKETIL pegylated liposomal

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis;
- akékoľvek iné protinádorové liečby, ktoré dostávate alebo ste užívali, nakoľko je potrebné venovať zvláštnu pozornosť pri liečbach liekmi, ktoré znižujú počet bielych krviniek, pretože tieto môžu spôsobiť ďalšie zníženie počtu bielych krviniek. Ak si nie ste istý, aké liečby ste absolvovali alebo ktoré choroby ste prekonali, poraďte sa o tom so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Pretože aktívna zložka v lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal, doxorubicínium-chlorid, môže spôsobovať vrodené poruchy, je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak si myslíte, že ste tehotná.

Ženy sa musia počas užívania lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal a počas ôsmich mesiacov po ukončení liečby liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal vyhnúť otehotneniu a používať

antikoncepciu. Muži musia počas užívania lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal a počas šiestich mesiacov po ukončení liečby liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal používať antikoncepciu, aby ich partnerka neotehotnela.

Keďže doxorubicínium-chlorid môže byť škodlivý pre dojčené deti, ženy musia dojčenie ukončiť pred začatím liečby liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal. Aby sa predišlo prenosu HIV, zdravotnícki odborníci odporúčajú, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa z liečby liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal cítite unavený alebo ospalý, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje sójový olej a sodík

ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje sójový olej. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, nepoužívajte tento liek.

ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal má jedinečnú formuláciu. Nesmie sa používať striedavo s inými formuláciami doxorubicínium-chloridu.

Koľko lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal sa podáva

Ak sa liečite na rakovinu prsníka alebo vaječníkov, budete ZOLSKETIL pegylated liposomal dostávať v dávke 50 mg na štvorcový meter povrchu vášho tela (ktorý sa vypočíta na základe vašej výšky a hmotnosti). Dávka sa bude opakovať každé 4 týždne tak dlho, kým ochorenie nepostupuje a kým budete schopný liečbu tolerovať.

Ak ste liečený na mnohopočetný myelóm a predtým ste už boli liečený aspoň jedným typom liečby, ZOLSKETIL pegylated liposomal vám budú podávať v dávke 30 mg na meter štvorcový povrchu tela (vypočítaného podľa vašej výšky a telesnej hmotnosti) ako 1-hodinovú intravenóznú infúziu na 4. deň 3-týždňovej liečby bortezomibom ihneď po infúzii bortezomibu. Podávanie sa opakuje, až kým nebudete uspokojivo reagovať a znášať liečbu.

Ak sa liečite na Kaposiho sarkóm, budete ZOLSKETIL pegylated liposomal dostávať v dávke 20 mg na štvorcový meter povrchu vášho tela (ktorý sa vypočíta na základe vašej výšky a hmotnosti). Dávka sa bude opakovať každé 2 až 3 týždne počas 2 až 3 mesiacov a potom tak často, ako bude potrebné na udržanie zlepšenia vášho stavu.

Ako sa ZOLSKETIL pegylated liposomal podáva

ZOLSKETIL pegylated liposomal vám podá lekár kvapkaním (v infúzii) do žily. V závislosti od dávky a indikácie môže doba podávania trvať od 30 minút až do viac ako jednej hodiny (t. j. 90 minút).

Ak použijete viac lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal, ako máte

Akútne predávkovanie zhoršuje vedľajšie účinky, ako sú vriedky v ústach, alebo znižuje počet bielych krviniek a krvných doštičiek v krvi. Liečba bude zahŕňať podanie antibiotík, transfúzie krvných doštičiek, použitie látok, ktoré podporujú tvorbu bielych krviniek a symptomatickú liečbu vriedkov v ústnej dutine.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas infúzie lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal sa môžu vyskytnúť nasledovné reakcie:

- závažná alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla; ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním; svrbivá vyrážka (žihľavka)
- zápal a zúženie dýchacích ciest v pľúcach, ktoré spôsobujú kašeľ, sipot a dýchavičnosť (astma)
- návaly horúčavy, potenie, zimnica alebo horúčka
- bolesť alebo nepríjemný pocit na hrudi
- bolesť chrbta
- vysoký alebo nízky krvný tlak
- rýchly tlkot srdca
- kŕče (záchvaty)

Môže dôjsť k unikaniu injekčného roztoku zo žíl do podkožných tkanív. Ak infúzia počas podávania lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal štípe alebo bolí, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

- objaví sa u vás horúčka, cítite sa unavený alebo máte prejavy podliatin alebo krvácania (veľmi časté)
- sčervenanie, opuch, odlupovanie alebo citlivosť, najmä na rukách alebo nohách (syndróm „ruka-noha“).

Tieto účinky sa pozorovali veľmi často a niekedy sú závažné. V závažných prípadoch môžu tieto účinky obmedzovať určité denné aktivity a môžu trvať 4 týždne alebo dlhšie, kým úplne nevymiznú. Lekár môže chcieť, aby sa oddialil začiatok ďalšej liečby a/aleboaby sa pri nasledujúcej liečbe znížila dávka lieku (pozri nižšie Stratégie prevencie a liečby syndrómu ruka-noha)

- vriedky v ústach, závažná hnačka alebo vracanie alebo nevoľnosť (veľmi časté)
- infekcie (časté) vrátane pľúcnych infekcií (zápal pľúc) alebo infekcií, ktoré môžu ovplyvniť vaše videnie
- dýchavičnosť (časté)
- silná bolesť žalúdka (časté)
- závažná slabosť (časté)
- závažná alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla; ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním; svrbivá vyrážka (žihľavka) (menej časté)
- zástava srdca (srdce prestane biť); zlyhanie srdca, pri ktorom srdce neprečerpáva dostatok krvi do zvyšku tela, čo vedie k dýchavičnosti a môže viesť k opuchu nôh (menej časté)
- krvná zrazenina, ktorá prejde do pľúc, spôsobuje bolesť na hrudi a dýchavičnosť (menej časté)
- opuch, teplo alebo citlivosť v mäkkých tkanivách nohy, niekedy s bolesťou, ktorá sa zhoršuje, keď stojíte alebo chodíte (zriedkavé)
- závažná alebo život ohrozujúca vyrážka s pľuzgiermi a odlupovaním kože, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na väčšine tela (toxická epidermálna nekrolýza) (zriedkavé)

Ďalšie vedľajšie účinky

V období medzi infúziami sa môže vyskytnúť nasledovné:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pokles počtu bielych krviniek, čo môže zvýšiť možnosť vzniku infekcií. V zriedkavých prípadoch môže nízky počet bielych krviniek viesť k závažnej infekcii. Anémia (pokles počtu červených krviniek) môže spôsobiť únavu a pokles počtu krvných doštičiek v krvi môže zvýšiť riziko krvácania. Z dôvodu možnosti zmien vo vašej krvi vám budú pravidelne robiť vyšetrenia krvi.
- znížená chuť do jedla;

- zápcha;
- kožné vyrážky vrátane sčervenania kože, alergickej kožnej vyrážky, červenej alebo vyvýšenej vyrážky na koži
- vypadávanie vlasov
- bolesť vrátane bolesti svalov a hrudného svalu, kĺbov, ramena alebo nôh
- pocit silnej únavy

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcie, vrátane závažnej infekcie v celom tele (sepsa), pľúcne infekcie, infekcie vírusom herpes zoster (pásový opar), typ bakteriálnej infekcie (infekcia komplexom mycobacterium avium), infekcia močových ciest, plesňové infekcie (vrátane áft v ústach), infekcia vlasových korienkov, infikované alebo podráždené hrdlo, infikovaný nos, dutiny alebo hrdlo (prechladnutie)
- nízky počet istého druhu bielych krviniek (neutrofilov) s horúčkou
- závažná strata hmotnosti a strata svalovej hmoty, nedostatok vody v tele (dehydratácia), nízkahladina draslíka, sodíka alebo vápnika v krvi
- pocit zmätenosti, pocit úzkosti, depresia, ťažkosti so spánkom
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť trpnutie, znecitlivenie, bolesť alebo stratu schopnosti pociťovať bolesť, bolesť nervov, nezvyčajný pocit na koži (ako je trpnutie alebo mravčenie), znížená citlivosť, najmä na koži
- zmena vnímania chuti, bolesť hlavy, pocit silnej ospalosti s nízkou energiou, závrat;
- zápal spojiviek (konjunktivitída)
- rýchly tlkot srdca
- vysoký alebo nízky krvný tlak, sčervenanie
- dýchavičnosť, ktorá môže byť vyvolaná fyzickou aktivitou, krvácanie z nosa, kašeľ
- zápal žalúdočnej sliznice alebo pažeráka, vredy v ústach, poruchy trávenia, ťažkosti s prehĺtaním, bolesť v ústach, sucho v ústach
- kožné problémy vrátane šupinatej alebo suchej kože, sčervenania kože, pľuzgierov alebo vredov na koži, svrbenia, tmavých škvŕn na koži
- nadmerné potenie
- svalové kŕče alebo bolesti
- bolesť vrátane bolesti svalov, kostí alebo chrbta
- bolesť pri močení
- alergická reakcia na infúziu lieku, ochorenie podobné chrípke, zimnica, zapálená výstelka dutina kanálikov v tele, ako je nos, ústa alebo priedušnica, pocit slabosti, celkový pocit nevoľnosti, opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele, opuchnuté ruky, členky alebo chodidlá
- úbytok telesnej hmotnosti

Ak sa ZOLSKETIL pegylated liposomal používa samostatne, niektoré z týchto účinkov majú menšiu pravdepodobnosť výskytu a niektoré sa nevyskytnú vôbec.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcie vírusom herpes simplex (opar alebo genitálny herpes), plesňová infekcia
- nízky počet všetkých typov krviniek, zvýšený počet krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi)
- alergická reakcia
- vysoká hladina draslíka v krvi, nízka hladina horčíka v krvi
- poškodenie nervov postihujúce viac ako jednu oblasť tela
- kŕče (záchvaty), mdloby
- nepríjemný alebo bolestivý pocit, najmä na dotyk, pocit ospalosti
- rozmazané videnie, slzenie očí
- tlkot srdca je rýchly alebo nerovnomerný (palpitácie), ochorenie srdcového svalu, poškodenie srdca
- poškodenie tkaniva (nekróza) v mieste podania injekcie, zápal žíl, ktorý spôsobuje opuch a bolesť, závrat pri posadení sa alebo vstávaní

- neprijemný pocit na hrudi
- plynatosť, zápal ďasien (gingivitída)
- kožné problémy alebo vyrážky vrátane šupinatej alebo odlupujúcej sa kože, alergická kožná vyrážka, vred alebo žihľavka na koži, zmena farby pokožky, zmena prirodzenej farby (pigmentu) pokožky, malé červené alebo fialové škvrny spôsobené podkožným krvácaním, problémy s nechtami, akné
- svalová slabosť
- bolesť prsníkov
- podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie
- opuch tváre, vysoká telesná teplota
- príznaky (ako zápal, začervenanie alebo bolesť) sa vracajú do časti tela, ktorá bola predtým liečená ožarovaním alebo bola predtým poškodená injekciou chemoterapie do žily

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- infekcia, ktorá sa vyskytuje u ľudí so slabým imunitným systémom
- nízky počet krviniek v kostnej dreni
- zápal sietnice, ktorý môže spôsobiť zmeny videnia alebo slepotu
- abnormálny srdcový rytmus, abnormálny záznam o činnosti srdca na EKG (elektrokardiogram), môže byť sprevádzaný pomalým tepom srdca, problém so srdcom, ktorý ovplyvňuje tep a rytmus srdca, modrá farba pokožky a slizníc spôsobená nízkym obsahom kyslíka v krvi
- rozšírenie krvných ciev
- pocit zovretia v hrdle
- bolesť a opuch jazyka, vred na pere
- kožná vyrážka s pľuzgiermi naplnenými tekutinou
- vaginálna infekcia, sčervenanie mieška (skróta)
- problémy s výstelkou dutín a kanálikov v tele, ako je nos, ústa alebo priedušnica
- abnormálne výsledky pečeňových krvných testov, zvýšená hladina „kreatinínu“ v krvi

Neznáme (z dostupných údajov)

- rakovina krvi, ktorá sa rýchlo rozvíja a postihuje krvinky (akútna myeloidná leukémia), ochorenie kostnej drene ovplyvňujúce krvinky (myelodysplastický syndróm), rakovina úst alebo pier
- kašeľ a dýchavičnosť (môžu byť sprevádzané horúčkou), ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou (intersticiálne pľúcne ochorenie)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ZOLSKETIL pegylated liposomal

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na liekovke a škatuli.

Uchováajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchováajte v mrazničke.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 24 hodín, ak sa liek uchováva pri teplote od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania a za podmienky tohto uchovávania pred použitím lieku zodpovedá používateľ

a nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C. Čiastočne použité injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete známky vyžrážania alebo akékoľvek iné tuhé častice v ňom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje

- Liečivo je doxorubicínium-chlorid. Jeden ml lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicínium-chloridu v pegylovanej lipozomálnej formulácii.
- Ďalšie zložky sú hydrogenovaný sójový fosfatidylcholin, N-(karbonyl-methoxypolyethylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoethanolamin, sodná soľ (MPEG-DSPE), cholesterol, síran amónny, histidín, sacharóza, voda na injekcie, koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH). Pozri časť 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: injekčné liekovky, ktoré poskytujú 10 ml (20 mg) alebo 25 ml (50 mg).

Ako vyzerá ZOLSKETIL pegylated liposomal a obsah balenia

Priesvitná červená disperzia v injekčnej liekovke z číreho skla. ZOLSKETIL pegylated liposomal je dostupný v balení s jednou sklenenou injekčnou liekovkou alebo ako balenie, ktoré obsahuje desať injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov (pozri časť 3):

Pri manipulácii s disperziou lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal sa musí postupovať obozretné. Vyžaduje sa použitie rukavíc. Ak príde ZOLSKETIL pegylated liposomal do styku s kožou alebo sliznicou, ihneď dôkladne umyte zasiahnuté miesto mydlom a vodou. S liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal sa má manipulovať a likvidovať ho spôsobom, aký sa vyžaduje aj pre iné protirakovinové lieky.

Určite dávku lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal, ktorá sa má podať (na základe odporúčanej dávky a povrchu tela pacienta). Naberte príslušné množstvo lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal do sterilnej injekčnej striekačky. Musí byť prísne dodržaný aseptický postup, nakoľko ZOLSKETIL pegylated liposomal neobsahuje žiadnu konzervačnú alebo bakteriostatickú látku. Príslušná dávka lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal sa musí pred podaním zriediť 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy. Dávky lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal < 90 mg zriedíte v 250 ml a dávky $\geq$ 90 mg zriedíte v 500 ml.

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku reakcií spojených s infúziou, úvodná dávka sa podáva rýchlosťou nie väčšou ako 1 mg/min. Ak sa nepozoruje reakcia spojená s infúziou, nasledujúce infúzielieku ZOLSKETIL pegylated liposomal sa môžu podať počas 60-minút.

V programe štúdií s karcinómom prsníka bolo povolené nasledovne modifikovať infúziu u pacientov, u ktorých sa objavovala reakcia spojená s infúziou: 5 % celkovej dávky sa pomaly podá počas prvých 15 minút. Ak sa to toleruje bez reakcie, rýchlosť podávania sa môže počas nasledujúcich 15 minút zdvojnásobiť. Ak sa to toleruje, infúzia sa môže dokončiť počas nasledujúcej hodiny, takže celkový čas podávania infúzie je 90 minút.

Ak sa u pacienta objavia skoré príznaky alebo prejavy reakcie spojenej s infúziou, okamžite zastavte infúziu, podajte vhodnú premedikáciu (antihistaminikum a/alebo krátkodobo účinkujúci kortikosteroid) a znova začnite podávať menšou rýchlosťou.

Riedenie akýmkoľvek iným roztokom ako 5 % (50 mg/ml) infúznym roztokom glukózy alebo prítomnosť akéhokoľvek bakteriostatického činidla, ako napr. benzylalkoholu, môže spôsobiť vyzrážanie lieku ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Odporúča sa, aby bol prívod infúzie s liekom ZOLSKETIL pegylated liposomal napojený na intravenózný 5 % (50 mg/ml) infúzny roztok glukózy cez bočný port infúznej súpravy. Infúzia sa môže podať do periférnej žily. Nepoužívajte s prietokovými filtrami.