

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida v pegiliranem liposomskem pripravku.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, liposomski pripravek, je doksorubicinijev klorid, inkapsuliran v liposomih s površinsko vezanim metoksipolietilenglikolom (MPEG). Ta postopek, znan kot pegilacija, zavaruje liposome pred tem, da bi jih spoznal mononuklearni fagocitni sistem (MPS - mononuclear phagocyte system), kar podaljša njihovo zadrževanje v krvnem obtoku.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsebuje popolnoma hidroženiran sojin fosfatidilholin (iz zrn soje) – glejte poglavje 4.3.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za disperzijo za infundiranje

Prosojna disperzija rdeče barve v prosojni stekleni viali. Pri pregledu pod ustreznimi pogoji vidljivosti mora biti brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal je indicirano za zdravljenje:

- Metastatskega raka dojke pri bolnicah s povečanim tveganjem za bolezen srca, v obliki monoterapije.
- Napredovalega raka jajčnikov, če predhodno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, indicirano za prvo linijo, pri bolnici ni bilo uspešno.
- V kombinaciji z borteomibom za zdravljenje napredovalega diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli najmanj eno vrsto predhodnega zdravljenja in so bodisi že imeli presaditev kostnega mozga ali pa niso primerni zanj.
- Z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma (KS) pri bolnikih z majhnim številom celic CD4 (< 200 limfocitov CD4/mm³) in razširjeno mukokutano ali visceralno boleznijo.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal lahko uporabljate kot sistemsko kemoterapijo prve izbire ali kot kemoterapijo druge izbire pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom in bolezen, ki je napredovala kljub predhodni kombinirani sistemski kemoterapiji z vsaj dvema od naslednjih citostatikov: alkaloid vinke, bleomicin in standardni doksorubicin (ali kakšen drug antraciklin) ter pri tistih bolnikih, ki so slabo prenašali takšno predhodno kombinirano sistemsko kemoterapijo.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal je indicirano za uporabo pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal se sme uporabljati le pod nadzorom usposobljenega onkologa, specializiranega za dajanje citotoksičnih zdravil.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal ima zanj značilne farmakokinetične lastnosti in se ga ne sme prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

Odmerjanje

Rak dojk in rak jajčnikov

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal se daje intravensko v odmerku 50 mg/m² enkrat na vsake 4 tedne, dokler bolezen ne napreduje in bolnica dobro prenaša zdravljenje.

Diseminirani plazmocitom

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal bolniku infundirajte v odmerku 30 mg/m² na 4. dan 3-tedenske sheme zdravljenja z bortezomibom v obliki 1-urne infuzije, ki jo dajte takoj po infuziji bortezomiba. Shema zdravljenja z bortezomibom sestoji iz infundiranja odmerkov po 1,3 mg/m² na 1., 4., 8. in 11. dan, na vsake 3 tedne. Infuzije navedenega odmerka ponavljajte dokler se bolnik zadovoljivo odziva na zdravljenje in ga dobro prenaša. Dajanje obeh zdravil na 4. dan se lahko odloži do 48 ur, če je to potrebno zaradi zdravstvenih razlogov. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal se daje intravensko v odmerku 20 mg/m² na vsaka dva do tri tedne. Presledki naj ne bodo krajši od 10 dni, ker ni mogoče izključiti kopičenja zdravila in posledične povečane toksičnosti. Za doseganje terapevtskega odziva je priporočljivo bolnike zdraviti dva do tri mesece. Zdravljenje nadaljujte, kolikor dolgo je potrebno za ohranitev terapevtskega odziva.

Za vse bolnike

Če se pojavijo zgodnji simptomi ali znaki infuzijske reakcije (glejte poglavji 4.4. in 4.8), infuzijo takoj prekinite, bolniku dajte ustrezno premedikacijo (antihistaminik in/ali kratkodelujoči kortikosteroid) in nato nadaljujte infuzijo z manjšo hitrostjo.

Smernice za prilagajanje odmerka zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal

Za obvladovanje neželenih reakcij, npr. palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPE), stomatitisa ali hematološke toksičnosti, lahko odmerek zdravila zmanjšate ali odložite njegovo dajanje. Smernice za prilagajanje odmerka zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal v primeru pojava teh neželenih učinkov so podane v spodnjih preglednicah. Stopnja toksičnosti, navedena v teh preglednicah, temelji na merilih NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Preglednici za palmarno-plantarno eritrodisestezijo (Preglednica 1) in stomatitis (Preglednica 2) podajata shemo za prilagajanje odmerka, ki so jo uporabljali v kliničnih raziskavah zdravljenja raka dojk in raka jajčnikov (prilagoditev priporočenega 4-tedenskega kroga zdravljenja). Če se ti toksični učinki pojavijo pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, lahko podobno prilagodite priporočeni 2- do 3-tedenski krog zdravljenja.

Preglednica za hematološko toksičnost (Preglednica 3) podaja shemo za prilagajanje odmerka, uporabljeno v kliničnih študijah le pri zdravljenju bolnic z rakom dojk ali rakom jajčnikov. Prilagoditev odmerka za bolnike, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, je podana v Preglednici 4.

Preglednica 1. Palmarno-plantarna eritrodisestezija

	Teden po prejšnjem odmerku pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina		
Trenutna ocena stopnje toksičnosti	4. teden	5. teden	6. teden
Stopnja 1 (blag eritem, otekanje ali deskvamacija, ki ne ovira vsakodnevnih dejavnosti)	Ponovite odmerek, razen če ni bolnik prej imel kožne toksičnosti 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Ponovite odmerek, razen če ni bolnik prej imel kožne toksičnosti 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Zmanjšajte odmerek za 25%; vrnite se na 4-tedenski presledek

Stopnja 2 (eritem, deskvamacija ali otekanje, ki ovira, a ne preprečuje vsakodnevnih telesnih dejavnosti; majhni mehurji ali razjede s premerom, manjšim od 2 cm)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zmanjšajte odmerke za 25%; vrnite se na 4-tedenski presledek
Stopnja 3 (mehurji, razjede ali otekanje, ki ovirajo hojo ali normalne vsakodnevne dejavnosti; nošenje običajnih oblačil ni mogoče)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite
Stopnja 4 (difuzni ali lokalni procesi, ki povzročajo infekcijske zaplete; priklenjenost na posteljo ali bolnišnično zdravljenje)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite

Preglednica 2. Stomatitis

	Teden po prejšnjem odmerku pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina		
Trenutna ocena stopnje toksičnosti	4. teden	5. teden	6. teden
Stopnja 1 (neboleče razjede, eritem ali blage bolečine)	Ponovite odmerke, razen če ni bolnik prej imel stomatitisa 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Ponovite odmerke, razen če ni bolnik prej imel stomatitisa 3. ali 4. stopnje; v tem primeru počakajte še en teden.	Zmanjšajte odmerke za 25%; vrnite se na 4-tedenski razmik ali prenehajte s to terapijo - po presoji zdravnika
Stopnja 2 (boleč eritem, edem ali razjede, vendar bolnik lahko je)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zmanjšajte odmerke za 25%; vrnite se na 4-tedenski razmik ali prenehajte s to terapijo – po presoji zdravnika
Stopnja 3 (boleč eritem, edem ali razjede; bolnik ne more jesti)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite
Stopnja 4 (potrebno parenteralno ali enteralno hranjenje)	Počakajte še en teden	Počakajte še en teden	Zdravljenje prekinite

Preglednica 3. Hematološka toksičnost (absolutno število nevtrofilcev ali trombociti) ukrepanje pri bolnicah z rakom dojk ali jajčnikov

STOPNJA	ABSOLUTNO ŠTEVILO NEVTROFILCEV AŠN	TROMBOCITI	PRILAGODITEV
Stopnja 1	1.500–1.900	75.000–150.000	Nadaljujte zdravljenje, ne da bi zmanjšali odmerke.
Stopnja 2	1.000–< 1.500	50.000–< 75.000	Počakajte, da bo AŠN $\geq$ 1.500 in število trombocitov $\geq$ 75.000; nato ponovite odmerke, ne da bi ga zmanjšali.

Stopnja 3	500–< 1.000	25.000–< 50.000	Počakajte, da bo AŠN ≥ 1.500 in število trombocitov ≥ 75.000 ; nato ponovite odmerek, ne da bi ga zmanjšali.
Stopnja 4	< 500	< 25.000	Počakajte, da bo AŠN ≥ 1.500 in število trombocitov ≥ 75.000 ; nato zmanjšajte odmerek za 25% ali nadaljujte s polnim odmerkom in podporo z rastnim faktorjem.

--	--	--	--

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki se zdravijo s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina v kombinaciji z bortezomibom in pri katerih se pojavi palmarno-plantarna eritrodisesteziya (PPE) oziroma stomatitis, je treba odmerek pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina prilagoditi, kot je opisano v Preglednicah 1 in 2 zgoraj. V Preglednici 4 spodaj je podan načrt, ki so ga uporabljali za druge prilagoditve odmerka v kliničnem preskušanju zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki prejemajo pegilirani liposomski pripravek doksorubicina v kombinaciji z bortezomibom. Za podrobnejše informacije o odmerjanju bortezomiba in prilagajanju odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bortezomib.

Preglednica 4. Prilagoditev odmerjanja pri zdravljenju s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina v kombinaciji z bortezomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom

Stanje bolnika	pegilirani liposomskipripravek doksorubicina	bortezomib
Če se pojavi zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ z absolutnim številom nevtrofilcev (AŠN) $< 1.000/\text{mm}^3$	V tem krogu ne infundirajte zdravila, če se to pojavi pred 4. dnevom, po 4. dnevu pa bolniku zmanjšajte naslednji odmerek za 25%.	Zmanjšajte naslednji odmerek za 25%.
Če je na kateri koli dan infundiranja zdravila po 1. dnevu posameznega kroga: - število trombocitov $< 25.000/\text{mm}^3$ - hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ - AŠN $< 500/\text{mm}^3$	V tem krogu ne infundirajte zdravila, če se to pojavi pred 4. dnevom, po 4. dnevu pa bolniku zmanjšajte naslednji odmerek za 25% v naslednjih krogih, če je bil odmerek bortezomiba zmanjšan zaradi hematološke toksičnosti.*	Ne infundirajte, če v posameznem krogu bolniku niste dali dveh ali več odmerkov, mu zmanjšajte odmerek za 25% v naslednjih krogih.
V primeru pojava nehematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje, povezane z uporabo zdravila	Ne infundirajte zdravila, dokler bolnik ne okreva do stopnje toksičnosti < 2 , potem pa pri vseh naslednjih odmerkih zmanjšajte velikost njegovega odmerka za 25%.	Ne infundirajte zdravila, dokler bolnik ne okreva do stopnje toksičnosti < 2 , potem pa pri vseh naslednjih odmerkih zmanjšajte velikost njegovega odmerka za 25%.
Če se pojavi nevropatska bolečina ali periferna nevropatija	Prilagoditev odmerka zdravila ni potrebna.	Za navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bortezomib.

* za dodatne informacije o odmerjanju bortezomiba in prilagoditvi odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bortezomib

Pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom in prejemajo zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal, je zaradi hematoloških toksičnih učinkov lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve ali odložitev zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom ZOLSKETIL pegylated liposomal

začasno prekinite pri bolnikih, ki imajo absolutno število nevtrofilcev $< 1.000/\text{mm}^3$ in/ali število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$. Kot sočasno zdravljenje za izboljšanje krvne slike lahko v primeru zmanjšanja absolutnega števila nevtrofilcev na $< 1.000/\text{mm}^3$ med naslednjimi krogi uporabite G-CSF (ali GM-CSF).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetika pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, ugotovljena pri majhnem številu bolnikov s povečano koncentracijo celotnega bilirubina, se ne razlikuje od farmakokinetike pri bolnikih z normalnim celokupnim bilirubinom. Toda dokler še ni dodatnih izkušenj, morate odmerek pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina pri bolnikih z okvaro jeter zmanjšati glede na izkušnje kliničnih raziskav raka dojk in raka jajčnikov, in sicer: če je koncentracija bilirubina na začetku zdravljenja med 1,2 in 3,0 mg/dl, prvi odmerek zmanjšajte za 25%. Če je koncentracija bilirubina $> 3,0$ mg/dl, prvi odmerek zmanjšajte za 50%. Če bolnik prenese prvi odmerek brez povečanja koncentracije serumskega bilirubina ali jetrnih encimov, lahko odmerek za 2. krog povečate na naslednjo odmernost raven, tj. če je bil prvi odmerek zmanjšan za 25%, ga v 2. krogu povečajte na polni odmerek; če je bil prvi odmerek zmanjšan za 50%, ga v 2. krogu povečajte na 75% polnega odmerka. Odmerek smete v naslednjih krogih povečati do polnega odmerka, če bolnik to dobro prenaša. Pegilirani liposomski pripravek doksorubicina lahko uporabite pri bolnikih z metastazami v jetrih in s sočasnim povečanjem koncentracije bilirubina in jetrnih encimov do 4-kratne zgornje meje normalnega razpona vrednosti. Pred uporabo pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina morate oceniti delovanje jeter z običajnimi kliničnimi laboratorijskimi testi, npr. ALT/AST, alkalno fosfatazo in bilirubinom.

Bolniki z okvaro ledvic

Ker se doksorubicin presnavlja v jetrih in izloča z žolčem, prilagoditev odmerka naj ne bi bila potrebna. Podatki populacijske farmakokinetike (v testiranem razponu očistka kreatinina od 30 do 156 ml/min) kažejo, da delovanje ledvic ne vpliva na ledvični očištek doksorubicina. Podatki o farmakokinetiki zdravila pri bolnikih z očištkom kreatinina pod 30 ml/min niso na voljo.

Splenektomirani bolniki, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Izkušenj z zdravilom ZOLSKETIL pegylated liposomal pri splenektomiranih bolnikih ni, zato zdravljenje teh bolnikov z doksorubicinom ni priporočljivo.

Pediatrični bolniki

Izkušnje pri otrocih so omejene. Zdravljenje bolnikov, mlajših od 18 let, z zdravilom ZOLSKETIL pegylated liposomal ni priporočljivo.

Starostniki

Populacijska analiza kaže, da starost v preskušanem razponu (21 do 75 let) bistveno ne spremeni farmakokinetike doksorubicina.

Način uporabe

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal se uporablja v obliki intravenske infuzije. Za navodila o pripravi in posebnih previdnostnih ukrepih za ravnanje z zdravilom (glejte poglavje 6.6).

Pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina se ne sme dajati v obliki bolusne injekcije ali nerazredčene raztopine. Priporočljivo je, da je infuzijska linija za pegilirani liposomski pripravek doksorubicina prek stranskega nastavka priključena na intravensko infuzijo 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze, da zagotovite dodatno razredčenje in na najmanjšo možno mero zmanjšate nevarnost tromboze in ektravazacije. Infuzija lahko teče v periferno veno. Ne smete uporabljati linijskih filtrov. Pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina ne smete dajati intramuskularno ali subkutano (glejte poglavje 6.6).

Za odmerke < 90 mg: pegilirani liposomski pripravek doksorubicina razredčite z 250 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje.

Za odmerke ≥ 90 mg: pegilirani liposomski pripravek doksorubicina razredčite s 500 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje.

Rak dojke/rak jajčnikov/diseminirani plazmocitom

Da bi kar najbolj zmanjšali nevarnost infuzijskih reakcij, hitrost infuzije začetnega odmerka ne sme preseči 1 mg/minuto. Če se ne pojavi infuzijska reakcija, lahko naslednje infuzije pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina date v 60 minutah.

Pri bolnikih z infuzijsko reakcijo prilagodite način infundiranja zdravila, kot sledi: 5% celotnega odmerka infundirajte počasi v prvih 15 minutah. Če bolnik to dobro prenese in nima reakcije, lahko v naslednjih 15 minutah podvojite hitrost infuzije. Če to še vedno dobro prenaša, lahko infuzijo dokončate v naslednji uri, da bo skupni čas infundiranja 90 minut.

Z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Odmerek pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina razredčite z 250 ml 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje in ga dajte bolniku v 30-minutni intravenski infuziji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina ne smete uporabljati za zdravljenje z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma, ki bi ga bilo mogoče učinkovito zdraviti lokalno ali s sistemskim interferonom alfa.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi razlik v farmakokinetičnih značilnostih in režimu odmerjanja, se pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina ne sme prosto zamenjevati z drugimi zdravili z doksorubicinijevim kloridom.

Kardiotoksičnost

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo pegilirani liposomski pripravek doksorubicina, je priporočljivo rutinsko pogosto spremljanje EKG. Prehodne elektrokardiografske spremembe, npr. sploščenje valov T, znižanje veznice ST in benigne motnje srčnega ritma, ne zahtevajo nujno prenehanja zdravljenja s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina. Zmanjšanje kompleksa QRS pa velja za izrazitejši znak toksičnega učinka na srce. Če se pojavi ta sprememba, premislite o potrebi po endomiokardni biopsiji, ki je najbolj dokončna preiskava za ugotovitev okvare miokarda zaradi antraciklinov.

Bolj specifičen način ocenjevanja in spremljanja delovanja srca od EKG je merjenje iztisnega deleža levega prekata z ehokardiografijo ali, še bolje, z multiplo proženo angiografijo (MUGA - Multiple Gated Angiography). Takšen pregled je treba opraviti rutinsko še pred začetkom terapije s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in ga med zdravljenjem redno ponavljati. Ocena delovanja levega prekata je nujna pred vsakim dodatnim dajanjem pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, ki presega življenjski kumulativni odmerek antraciklinov 450 mg/m².

Omenjene preiskave in postopke za oceno delovanja srca in njegovo spremljanje med zdravljenjem z antraciklini uporabljajte v naslednjem vrstnem redu: spremljanje EKG, merjenje iztisnega deleža levega prekata, endomiokardna biopsija. Če izvid pokaže možno okvaro srca v povezavi z zdravljenjem s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina, morate skrbno pretehtati koristnost nadaljnjega zdravljenja v primerjavi s tveganjem za okvaro miokarda.

Pri bolnikih s srčno boleznijo, ki zahteva zdravljenje, uporabite pegilirani liposomski pripravek doksorubicina le, če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje za bolnika.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca, ki prejemajo pegilirani liposomski pripravek doksorubicina, morate biti previdni.

Kadarkoli se pojavi sum na kardiomiopatijo, tj. če se iztisni delež levega prekata bistveno zmanjša glede na vrednost pred začetkom zdravljenja in/ali je iztisni delež levega prekata manjši od prognostično relevantne vrednosti (npr. < 45%), po potrebi opravite endomiokardno biopsijo in skrbno pretehtajte koristi nadaljnjega zdravljenja v primerjavi s tveganjem za ireverzibilno okvaro srca.

Kongestivno srčno popuščanje zaradi kardiomiopatije se lahko pojavi nenadoma in brez predhodnih EKG sprememb, lahko tudi več tednov po koncu zdravljenja.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki so prejeli druge antracikline. Pri celokupnem odmerku doksorubicinijevega klorida morate upoštevati tudi morebitno predhodno ali sočasno zdravljenje s kardiotskičnimi spojinami, npr. z drugimi antraciklini ali antrakinoni ali npr. 5-fluorouracilom. Pri bolnikih, ki so jim predhodno obsevali mediastinum ali pri tistih, ki so sočasno zdravljeni s ciklofosfamidom, pa se lahko kardiotskičnost pojavi že pri kumulativnih odmerkih antraciklina, manjših od 450 mg/m².

Kardialni varnostni profil zdravila pri režimu odmerjanja, priporočenem za rak dojke in rak jajčnikov (50 mg/m²), je podoben kot pri odmerjanju 20 mg/m² za bolnike, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom (glejte poglavje 4.8).

Mielosupresija

Številni bolniki, zdravljeni s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina, imajo mielosupresijo že na začetku zdravljenja zaradi dejavnikov, kot so npr. obstoječa okužba s HIV, številna sočasna ali predhodno uporabljena zdravila ali pa infiltracija kostnega mozga. V osrednji raziskavi pri bolnicah z rakom jajčnikov, zdravljenih z odmerkom 50 mg/m², je bila mielosupresija na splošno blaga do zmerna in reverzibilna ter ni bila povezana z epizodami okužb zaradi nevtropenije ali sepso. Poleg tega je bila v nadzorovani klinični raziskavi pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina v primerjavi s topotekanom incidenca z zdravljenjem povezane sepse bistveno manjša pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so prejemale pegilirani liposomski pripravek doksorubicina, kot v skupini, ki je prejela topotekan. Podobno majhno incidenco mielosupresije so ugotavljali tudi pri bolnicah z metastatskim rakom dojke v klinični raziskavi, v kateri so pegilirani liposomski pripravek doksorubicina uporabili kot zdravljenje prve izbire. V nasprotju z izkušnjami pri bolnicah z rakom dojke ali rakom jajčnikov pa kaže, da je pri bolnikih, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, ravno mielosupresija tista neželena reakcija, ki omejuje odmerke (glejte poglavje 4.8). Zaradi nevarnosti mielosupresije morate med zdravljenjem s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina pogosto in redno opravljati preiskave krvne slike, vsaj pred vsakim odmerkom pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina.

Dolgotrajna huda mielosupresija lahko vodi do sekundarnih okužb ali krvavitev.

V nadzorovanih kliničnih študijah pri z aidsom povezanem Kaposijevem sarkomu so bile oportunistične okužbe med zdravljenjem s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina očitno pogostejše kot med zdravljenjem s kombinacijo bleomicina in vinkristina. Bolniki in zdravniki se morajo tega zavedati in ustrezno ukrepati.

Sekundarne hematološke maligne bolezni

Tako kot med uporabo drugih antineoplastičnih zdravil, ki okvarijo DNA, so tudi pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z doksorubicinom, poročali o primerih sekundarne akutne mieloične levkemije in mielodisplazij. Zato je treba vse bolnike, zdravljene s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina, hematološko nadzorovati.

Sekundarne neoplazme v ustni votlini

O zelo redkih primerih sekundarnega raka v ustni votlini so poročali pri bolnikih, ki so bili dalj časa (več kot eno leto) izpostavljeni pegiliranemu liposomskemu pripravku doksorubicina ali pri bolnikih, ki so prejeli celokupni odmerke pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, ki je bil večji od 720 mg/m². Primere sekundarnega raka v ustni votlini so ugotovili tako med zdravljenjem s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in še do 6 let po zadnjem odmerku. Bolnike je treba redno pregledovati na prisotnost razjed v ustni votlini ali zaradi

kakršnega koli neprijetnega občutka v ustih, ki bi lahko kazal na sekundarno neoplazmo v ustih.

Infuzijske reakcije

Že nekaj minut po začetku infuzije pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina se lahko pojavijo resne in včasih celo življenje ogrožajoče infuzijske reakcije, za katere je značilen odziv alergijskega ali anafilaktoidnega tipa s simptomi kot so astma, rdečica, urtikarijski izpuščaj, bolečine v prsih, zvišana telesna temperatura, hipertenzija, tahikardija, pruritus, znojenje, težko dihanje, obrazni edem, mrzlica, bolečine v hrbtu, stiskanje v prsih in žrelu in/ali hipotenzija. Zelo redko se lahko v povezavi z infuzijskimi reakcijami pojavijo tudi konvulzije (glejte poglavje 4.8). Te simptome lahko običajno odpravimo z začasno prekinitevjo infuzije, običajno že brez dodatne terapije, kljub temu pa morate imeti vedno pri roki ustrezna zdravila za njihovo zdravljenje (npr. antihistaminike, kortikosteroide, adrenalin in antikonvulzive) in opremo za urgentno zdravljenje, pripravljeno za takojšnjo uporabo. Pri večini bolnikov se lahko zdravljenje nadaljuje po pomiritvi vseh simptomov in se ti kasneje več ne bodo ponovili. Infuzijske reakcije se le redko ponovijo po prvem krogu kemoterapije. Da bi tveganje za njihov pojav zmanjšali na najmanjšo možno mero, začetnega odmerka ne smete infundirati hitreje kot 1 mg/min (glejte poglavje 4.2).

Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPE)

Za PPE so značilne boleče makularne eritematozne kožne spremembe. Bolniki, pri katerih se ta učinek pojavi, ga opažajo večinoma po dveh ali treh dneh zdravljenja. Do izboljšanja običajno pride v enem do dveh tednih in v nekaterih primerih lahko traja 4 tedne ali več, da pride do popolnega izboljšanja. Za profilakso in zdravljenje PPE so uporabljali piridoksin v odmerku 50 do 150 mg na dan in kortikosteroide, vendar tovrstnega zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III niso ovrednotili. Med drugimi načini preprečevanja in zdravljenja PPE so hlajenje dlani in stopal s hladno vodo (namakanje, kopeli, plavanje), izogibanje prekomerni toploti ali topli vodi in skrb, da dlani in stopal nič ne stiska (izogibanje nošenju nogavic, rokavic ali tesne obutve). Kaže, da je PPE predvsem povezan z režimom odmerjanja in ga je mogoče ublažiti s podaljšanjem presledka med odmerki za 1 do 2 tedna (glejte poglavje 4.2), vendar je lahko ta reakcija pri nekaterih bolnikih huda in jih močno ovira ter lahko zahteva prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Intersticijska pljučna bolezen

Intersticijska pljučna bolezen, ki ima lahko akutni začetek, je bila opažena pri bolnikih, ki so prejeli pegilirani liposomski doksorubicin, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Če pri bolniku pride do poslabšanja respiratornih simptomov, kot so dispneja, suh kašelj in zvišana telesna temperatura, je treba zdravljenje z zdravilom ZOLSKETIL pegylated liposomal prekiniti, stanje bolnika pa je treba nemudoma preiskati. Če se intersticijska pljučna bolezen potrdi, je treba z zdravljenjem z zdravilom ZOLSKETIL pegylated liposomal prenehati, bolnika pa je treba ustrezno zdraviti.

Ekstravazacija

Čeprav so o lokalni nekrozi po ekstravazaciji poročali zelo redko velja pegiliran liposomski pripravek doksorubicina za dražečo snov. Študije na živalih kažejo, da uporaba liposomskega pripravka doksorubicinijevega klorida zmanjša nevarnost ekstravazacijske poškodbe. Če se pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi ekstravazacije (npr. občutek zbadanja, eritem), je treba infundiranje takoj prekiniti in infuzijo nastaviti na drugi veni. Približno 30-minutno polaganje ledu na mesto ekstravazacije lahko pomaga ublažiti lokalno reakcijo. Pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina se ne sme dajati intramuskularno ali subkutano.

Diabetiki

Pegilirani liposomski pripravek doksorubicina vsebuje saharozo, odmerek pa se daje v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za pogoste neželene reakcije, ki so zahtevale prilagoditev odmerka ali ukinitvev zdravila, glejte poglavje 4.8.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih raziskav medsebojnega delovanja pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina z drugimi zdravili ni bilo, le pri bolnicah z ginekološkimi malignomi so opravili kombinirane raziskave faze II s konvencionalnimi kemoterapevtiki. Med sočasno uporabo zdravil, za katera je znano, da medsebojno delujejo s standardnim doksorubicinijevim kloridom, je potrebna previdnost. Kot druga zdravila doksorubicinijevega klorida lahko tudi pegilirani liposomski pripravek doksorubicina okrepi toksičnost drugih zdravil proti raku. Med kliničnimi raziskavami pri bolnikih s solidnimi tumorji (vključno z rakom dojk ali rakom jajčnikov), sočasno zdravljenih s ciklofosfamidom ali taksani, niso zasledili novih aditivnih toksičnih učinkov. Pri bolnikih z aidsom so med uporabo standardnega doksorubicinijevega klorida opisali poslabšanje hemoragičnega cistitisa, ki ga je povzročila uporaba ciklofosfamida, in povečanje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Med sočasno uporabo drugih citotoksičnih zdravil, zlasti mielotoksičnih, je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala doksorubicinijevega klorida (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in še 8 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moškim se med zdravljenjem s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in še 6 mesecev po končanem zdravljenju svetuje uporabo učinkovite kontracepcije in se jim odsvetuje spočetje otroka.

Nosečnost

Sumijo, da pri uporabi med nosečnostjo, doksorubicinijev klorid povzroča resne okvare ploda. Pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se pegilirani liposomski pripravek doksorubicina izloča v mleko pri ljudeh. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčku mora ženska pred začetkom zdravljenja s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina prenehati dojit, ker se veliko zdravil, vključno z antraciklini, izloča v mleko pri ljudeh.

Zdravstveni strokovnjaki priporočajo, naj s HIV okužene ženske v nobenem primeru ne dojijo, da se prepreči prenos HIV.

Plodnost

Učinka doksorubicinijevega klorida na plodnost pri človeku niso ocenjevali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pegilirani liposomski pripravek doksorubicina nima vpliva ali ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar so v dosedanjih kliničnih študijah med njegovo uporabo v redkih primerih (< 5%) opazili omotico in zaspanost. Bolniki, pri katerih se pojavita ta dva neželena učinka, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili nevtropenija, navzea, levkopenija, anemija in utrujenost.

Hudi neželeni učinki (neželeni učinki 3. oziroma 4. stopnje, ki so se pojavili pri $\geq 2\%$ bolnikov) so bili nevtropenija, PPE, levkopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitis, utrujenost, driska, bruhanje, navzea, zvišana telesna temperatura, dispneja in pljučnica. Med manj pogosto poročanimi hudimi neželenimi učinki so bili pljučnica zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii*,

bolečine v trebuhu, okužba s citomegalovirusom, vključno s citomegalovirusnim horioretinitisom, astenija, zastoj srca, srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, pljučna embolija, tromboflebitis, venska tromboza, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

V preglednici so navedeni neželeni učinki, do katerih je prišlo pri bolnikih, ki so prejeli pegilirani liposomski pripravek doksorubicina (4.231 bolnikov) za zdravljenje raka dojke, raka jajčnikov, diseminiranega plazmocitoma ali z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma. Vključeni so tudi neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila (označeni so s črko "b"). Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti, kjer je to potrebno.

Preglednica 5: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli pegilirani liposomski pripravek doksorubicina

Organski sistem	Pogostnost vseh stopenj	Neželena reakcija na zdravilo
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	sepsa
		pljučnica
		pljučnica zaradi okužbe s <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		okužba s citomegalovirusom, vključno s citomegalovirusnim horioretinitisom
		okužba z bakterijami kompleksa <i>Mycobacterium avium</i>
		kandidoza
		herpes zoster
		okužba sečil
		okužba
		okužba zgornjih dihal
		kandidiaza v ustni votlini
		folikulitis
		faringitis
		nazofaringitis
	občasni	herpes simpleks
		glivične okužbe
	redki	oportunistične okužbe (med drugim okužbe s povzročitelji iz rodov <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
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogostnost neznana	akutna mieloična levkemija ^b
		mielodisplastični sindrom ^b
		neoplazme v ustih ^b
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	levkopenija
		nevtropenija
		limfopenija
		anemija (vključno s hipokromno anemijo)
	pogosti	trombocitopenija
		febrilna nevtropenija
	občasni	pancitopenija

		trombocitoza
	redki	odpoved kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
		anafilaktična reakcija
	redki	anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšanje apetita
	pogosti	kaheksija
		dehidracija
		hipokaliemija
		hiponatriemija
		hipokalcemija
	občasni	hiperkaliemija
		hipomagneziemija
Psihiatrične motnje	pogosti	stanje zmedenosti
		tesnoba
		depresija
		nespečnost
Bolezni živčevja	pogosti	periferna nevropatija
		periferna senzorična nevropatija
		nevralgija
		parestezija
		hipestezija
		disgevizija
		glavobol
		letargija
		omotica
	občasni	polinevropatija
		konvulzije
		sinkopa
		disestezija
		somnolenca
Očesne bolezni	pogosti	konjunktivitis
	občasni	zamegljen vid
		povečano solzenje
	redki	retinitis
Srčne bolezni ^a	pogosti	tahikardija
	občasni	palpitacije
		zastoj srca
		srčno popuščanje
		kongestivno srčno popuščanje
		kardiomiopatija
		kardiotoksičnost
	redki	ventrikularna aritmija
		desnokračni blok
		motnje prevajanja
		atrioventrikularni blok
		cianoza
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
		hipotenzija
		vročinski oblivi
	občasni	pljučna embolija
		nekroza na mestu infundiranja (vključno z nekrozo mehkih tkiv in kožno nekrozo)

	redki	flebitis
		ortostatska hipotenzija
		tromboflebitis
		venska tromboza
		vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja
		dispneja pri naporu
		epistaksa
		kašelj
	občasni	astma
		bolečine v prsih
	redki	tiščanje v grlu
Bolezni prebavil	neznana pogostnost	intersticijska pljučna bolezen
	zelo pogosti	stomatitis
		navzea
		bruhanje
		driska
		zaprtje
	pogosti	gastritis
		aftozni stomatitis
		razjede v ustih
		dispepsija
		disfagija
		ezofagitis
		bolečine v trebuhu
		bolečine v zgornjem delu trebuha
		bolečine v ustih
		suha usta
	občasni	flatulenca

		gingivitis
	redki	glositis
		razjede na ustnicah
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije ^a
		izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapuloznim in papuloznim)
		alopecija
	pogosti	eksfoliacija kože
		mehur
		suha koža
		eritem
		srbenje
		prekomerno potenje
		hiperpigmentacija kože
	občasni	dermatitis
		eksfoliativni dermatitis
		akne
		kožne razjede
		alergijski dermatitis
		urtikarija
		razbarvanje kože
		petehije
		motnje pigmentacije
		bolezni nohtov
	redki	toksična epidermalna nekroliza
		multiformni eritem
		bulozni dermatitis
		lihenoidna keratoza
	pogostnost neznana	Stevens-Johnsonov sindrom ^b
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine (vključno z mišičnoskeletnimi bolečinami v prsih, bolečinami v hrbtu in bolečinami v okončini)
	pogosti	mišični krči
		mialgija
		artralgija
		bolečine v kosteh
	občasni	šibkost mišic
Bolezni sečil	pogosti	disurija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	bolečine v dojkah
	redki	vaginalna okužba
		eritem skrotuma
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura
		utrujenost
	pogosti	infuzijska reakcija
		bolečina
		bolečine v prsih
		gripi podobna bolezen
		mrazenje
		vnetje sluznice
		astenija
		splošno slabo počutje
		edem
		periferni edem

	občasni	ekstravazacija na mestu aplikacije
		reakcija na mestu injiciranja
		edem obraza
		hipertermija
Preiskave	redki	bolezni mukoznih membran
	pogosti	hujšanje
	občasni	zmanjšani iztisni deleži
	redki	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (vključno z zvišanjem vrednosti bilirubina v krvi, zvišanjem vrednosti alanin aminotransferaze in zvišanjem vrednosti aspartat aminotransferaze)
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	zvišana vrednost kreatinina v krvi
		fenomen pomnjenja obsevanja ^a

^a glejte Opis izbranih neželenih učinkov

^b neželeni učinek, o katerem so poročali v obdobju trženja zdravila

Opis izbranih neželenih učinkov

Palmarno-plantarna eritrodisesteziya

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v kliničnih preskušanjih raka dojke ali jajčnikov, je bila palmarno-plantarna eritrodisesteziya (PPE). Skupna incidenca PPE v kliničnih preskušanjih raka dojke je bila 41,3 %, v kliničnih preskušanjih raka jajčnikov pa 51,1 %. Ti učinki so bili večinoma blagi, o hujših primerih (3. stopnje) pa so poročali pri 16,3% oziroma 19,6 % bolnic. Incidenca smrtno nevarnih (4. stopnje) primerov je bila < 1 %. PPE je redko povzročila dokončno ukinitve zdravljenja (pri 1,9 % oziroma 10,8 %). O PPE so poročali pri 16 % bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina v kombinaciji z bortezomibom. O PPE 3. stopnje so poročali pri 5 % bolnikov, o primerih s PPE 4. stopnje pa niso poročali. Pogostnost PPE je bila bistveno nižja v populaciji bolnikov, ki so imeli z aidsom povezan Kaposijev sarkom (1,3 % vse stopnje skupaj, 0,4 % PPE 3. stopnje, primera PPE 4. stopnje ni bilo). Glejte poglavje 4.4.

Oportunistične okužbe

Neželeni učinki na dihalo so bili v kliničnih študijah s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina pogosti in bi lahko bili povezani z oportunističnimi okužbami pri bolnikih z aidsom. Pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom se po prejemanju pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina pojavljajo oportunistične okužbe in so pogoste pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo zaradi okužbe z virusom HIV. V kliničnih študijah so bile najpogostejše oportunistične okužbe kandidoza, okužba s citomegalovirusom, herpes simpleks, pljučnica zaradi okužbe s *Pneumocystis jirovecii* in okužba z bakterijami kompleksa *Mycobacterium avium*.

Kardiotoksičnost

Zdravljenje z doksorubicinom v kumulativnem življenjskem odmerku > 450 mg/m² ali v manjšem odmerku pri bolnikih z dejavniki tveganja za bolezni srca je povezano s povečano incidenco kongestivnega srčnega popuščanja. Pri devetih od desetih bolnikov, ki so imeli z aidsom povezani Kaposijev sarkom in so prejeli kumulativni odmerek pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina nad 460 mg/m², endomiokardna biopsija ni pokazala nobenih znakov antraciklinske kardiomiopatije. Priporočeni odmerek pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina za bolnike, ki imajo z aidsom povezani Kaposijev sarkom, je 20 mg/m² na vsaka dva do tri tedne. Za doseg kumulativnega odmerka (> 400 mg/m²), pri katerem bi kardiotoksičnost pri teh bolnikih postala problem, bi bilo potrebnih več kot 20 krogov zdravljenja s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina v obdobju 40 do 60 tednov.

Dodatno so endomiokardno biopsijo opravili tudi pri 8 bolnikih s solidnimi tumorji s kumulativnimi odmerki antraciklinov od 509 do 1.680 mg/m². Razpon stopnje kardiotoksičnosti po Billinghamu je bil

od 0 do 1,5, kar pomeni odsotnost kardiotoksičnosti ali le blago kardiotoksičnost.

V osrednji raziskavi faze III, v kateri so zdravilo primerjali s standardnim doksorubicinom, je 58 od 509 (11,4%) randomiziranih preiskovancev (od tega jih je bilo 10 zdravljenih z s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina v odmerku 50 mg/m² na vsake 4 tedne in 48 s standardnim doksorubicinom v odmerku 60 mg/m² na vsake 3 tedne) izpolnjevalo kriterije kardiotoksičnosti po protokolu, med zdravljenjem in/ali med spremljanjem po zdravljenju. Kardiotoksičnost je bila opredeljena kot zmanjšanje za 20 točk ali več od začetne vrednosti, če je iztisni delež levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction) v mirovanju ostal v normalnem razponu vrednosti, ali zmanjšanje za 10 točk ali več, če je iztisni delež levega prekata postal nenormalen (manjši od spodnje meje normale). Pri nobenem od 10 bolnikov, ki so prejeli pegilirani liposomski pripravek doksorubicina s kardiotoksičnostjo po merilih LVEF, se niso pojavili znaki ali simptomi kongestivnega srčnega popuščanja. Nasprotno pa so se pri 10 od 48 bolnikov, ki so prejeli doksorubicin, s kardiotoksičnostjo po merilih LVEF pojavili tudi znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja.

Pri bolnikih s solidnimi tumorji, vključno s podskupino bolnic z rakom dojk ali rakom jajčnikov, zdravljenih z odmerkom 50 mg/m² na krog z življenjskimi kumulativnimi odmerki antraciklinov do 1.532 mg/m², je bila incidenca klinično pomembne disfunkcije srca majhna. Pri 418 bolnikih, zdravljenih s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina v odmerku 50 mg/m² na krog, pri katerih so opravili meritev vrednosti iztisnega deleža levega prekata na začetku raziskave in vsaj eno kontrolno meritev s slikanjem MUGA, jih je 88 prejelo kumulativni odmerek antraciklina > 400 mg/m² - to je količina, ki je bila pri standardnem doksorubicinu povezana z večjim tveganjem za pojav kardiovaskularne toksičnosti. Le 13 od teh 88 bolnikov (15%) je imelo vsaj eno klinično pomembno spremembo LVEF, kar je bilo opredeljeno kot LVEF manjši od 45% ali zmanjšanje LVEF za vsaj 20 točk glede na vrednost na začetku raziskave. Poleg tega je le 1 bolnik (ki je dobil kumulativni odmerek antraciklina 944 mg/m²) prekinil zdravljenje v raziskavi zaradi kliničnih simptomov kongestivnega srčnega popuščanja.

Fenomen pomnjenja obsevanja

Do kožne reakcije je zaradi predhodnega obsevanja, med uporabo pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, prišlo občasno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicinijevega klorida poslabša toksične učinke: mukozitis, levkopenijo in trombopenijo. Zdravljenje akutnega predoziranja pri močno mielosuprimiranih bolnikih obsega bolnišnično zdravljenje z antibiotiki, transfuzijami trombocitov in granulocitov ter simptomatskim zdravljenjem mukozitisa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: citotoksična zdravila (antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine), oznaka ATC: L01DB01.

Mehanizem delovanja

Učinkovina je doksorubicinjev klorid, ki je citotoksičen antraciklinski antibiotik, pridobljen iz *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Natančen mehanizem protitumorskega delovanja doksorubicina

ni znan. Na splošno menijo, da je večina citotoksičnih učinkov posledica zavore sinteze DNA, RNA in beljakovin. Do zavore verjetno pride zaradi vrivanja antraciklina med sosednje bazne pare dvojne vijačnice DNA, kar prepreči njeno razvitje, potrebno za podvojitev.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirano raziskavo faze III, v kateri so pegilirani liposomski pripravek doksorubicina primerjali s standardnim doksorubicinom pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, je zaključilo 509 bolnikov. Cilj raziskave, določen v protokolu, t.j. pokazati, da pegilirani liposomski pripravek doksorubicina ni slabši od standardnega doksorubicina, je bil dosežen. Razmerje med tveganji (HR - hazard ratio) za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) je bilo 1,00 (95% interval zaupanja (IZ) za HR= 0,82 do 1,22). Terapevtski HR za PFS, korigiran z upoštevanjem prognostičnih spremenljivk, je bil v skladu z vrednostjo PFS za populacijo, ki naj bi jo zdravili ("intent-to-treat").

Primarna analiza kardiotoksičnosti je pokazala, da je tveganje za kardialne sopojavae kot funkcija kumulativnega odmerka antraciklina bistveno manjše pri pegiliranem liposomskem pripravku doksorubicina kot pri standardnem doksorubicinu (HR = 3,16, $p < 0,001$). Pri kumulativnih odmerkih, večjih od 450 mg/m^2 , ni bilo pri pegiliranem liposomskem pripravku doksorubicina nobenih kardialnih sopojavov.

Pri 474 bolnicah z epitelijemskim rakom jajčnikov, pri katerih prvo zdravljenje s platinsko kemoterapijo ni bilo uspešno, so opravili primerjalno študijo faze III, v kateri so primerjali pegilirani liposomski pripravek doksorubicina in topotekan. Ugotovili so ugoden učinek zdravlila v smislu daljšega skupnega preživetja pri bolnicah, zdravljenih s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina, od tistega pri bolnicah, zdravljenih s topotekanom, kot je pokazala vrednost razmerja med tveganji (HR) 1,216 (95% IZ; 1,000, 1,478), $p=0,050$. Stopnje preživetja za pegilirani liposomski pripravek doksorubicina po 1 letu so bile 56, %, po 2 letih 34,7% in po 3 letih 20,2%, v primerjavi z ustreznimi stopnjami za topotekan, ki so bile 54,0%, 23,6% in 13,2%.

V podskupini bolnic z rakom, ki se je odzival na platinsko kemoterapijo, pa je bila ta razlika večja: razmerje med tveganji (HR) je bilo 1,432 (95% IZ; 1,066, 1,923), $p=0,017$. Stopnje preživetja za pegilirani liposomski pripravek doksorubicina so bile po 1 letu 74,1%, po 2 letih 51,2% in po 3 letih 28,4%, v primerjavi z ustreznimi stopnjami za topotekan, ki so bile 66,2%, 31,0% in 17,5%.

Terapija je bila podobna v podskupini bolnic z rakom, ki se ni odzival na platinsko kemoterapijo: razmerje med tveganji (HR) je bilo 1,069 (95% IZ; 0,823, 1,387), $p=0,618$. Stopnje preživetja za pegilirani liposomski pripravek doksorubicina so bile po 1 letu 41,5%, po 2 letih 21,1% in po 3 letih 13,8%, v primerjavi z ustreznimi stopnjami za topotekan, ki so bile 43,2%, 17,2% in 9,5%.

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah za primerjavo varnosti in učinkovitosti kombinirane terapije s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in borteomibom in monoterapije z borteomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli najmanj eno predhodno terapijo in pri katerih bolezen ni napredovala med prejetjem antraciklinske terapije. Opazno je bilo bistveno izboljšanje kar zadeva primarni končni rezultat, ki je bil čas do napredovanja bolezni (TTP - time to progression) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombinirano terapijo s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in borteomibom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli borteomib v monoterapiji; to so ugotovili na podlagi zmanjšanja tveganja (RR) za 35% (95% interval zaupanja IZ; od 21 do 47%), $p < 0,0001$ na osnovi 407 TTP dogodkov. Pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z borteomibom, je znašala mediana vrednost TTP 6,9 mesecev, pri tistih, ki so prejeli kombinirano terapijo s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in borteomibom pa je bila 8,9 mesecev. S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve študije kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45% (95% IZ; od 29 do 57%), $p < 0,0001$.

Mediana vrednost TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z borteomibom, v primerjavi z vrednostjo 9,3 mesece pri tistih, ki so prejeli kombinirano terapijo s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in borteomibom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili zreli, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo. Končna analiza

celokupnega preživetja (OS - overall survival) po medianem spremljanju bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljene samo z borteomibom, je bilo mediano OS 30,8 mesecev (95% IZ; 25,2-36,5 mesecev) za bolnike, zdravljene s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina v kombinaciji z borteomibom, pa 33,0 mesecev (95% IZ; 28,9-37,1 meseca).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pegilirani liposomski pripravek doksorubicina je pegilirani liposomski pripravek doksorubicinijevega klorida, ki v krvnem obtoku ostane dolgo časa. Pegilirani liposomi vsebujejo površinsko vezane delce hidrofilnega polimera metokspolietilenglikola (MPEG). Te linearne skupine MPEG segajo s površine liposomov in oblikujejo zaščitno prevleko, ki zmanjšuje medsebojno delovanje med lipidno dvoplastno membrano in sestavinami plazme. To liposomom v pegiliranem liposomskem pripravku doksorubicina omogoči, da dlje časa krožijo v krvnem obtoku. Pegilirani liposomi so dovolj majhni (povprečni premer je približno 100 nm), da nespremenjeni preidejo (ekstravazirajo) skozi okvarjene žile, ki oskrbujejo tumorje s krvjo. Znae prodiranja pegiliranih liposomov iz krvnih žil in njihovega vstopa ter kopičenja v tumorjih so opažali pri miših s karcinomskimi tumorji kolona C-26 in pri transgenskih miših z lezijami, podobnimi Kaposijevemu sarkomu. Pegilirani liposomi imajo tudi lipidni matriks majhne permeabilnosti in notranji vodni pufrski sistem, ki skupaj ohranjata doksorubicinijev klorid inkapsuliran, dokler liposomi krožijo v krvi.

Farmakokinetika pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina v plazmi pri ljudeh se bistveno razlikuje od farmakokinetike, opisane v literaturi za standardne pripravke doksorubicinijevega klorida. V manjših odmerkih (10 do 20 mg/m²) ima pegilirani liposomski pripravek doksorubicina linearno farmakokinetiko, v odmernem območju od 10 do 60 mg/m² pa je njegova farmakokinetika nelinearna. Standardni doksorubicinijev klorid se izdatno porazdeli po tkivih (volumen porazdelitve: od 700 do 1.100 l/m²) in ima hiter eliminacijski očistek (24 to 73 l/uro/m²). V nasprotju s tem pa kaže farmakokinetični profil pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, da je pegilirani liposomski pripravek doksorubicina v glavnem omejen na volumen žilne tekočine in da je očistek doksorubicina iz krvi odvisen od liposomskega nosilca. Doksorubicin postane razpoložljiv, ko liposomi ekstravazirajo in preidejo v tkivni prostor.

V ekvivalentnih odmerkih sta plazemska koncentracija in vrednost AUC za pegilirani liposomski pripravek doksorubicina, ki predstavljata predvsem pegilirani liposomski doksorubicinijev klorid (vsebuje 90% do 95% izmerjenega doksorubicina), bistveno večja kot pri standardnih pripravkih doksorubicinijevega klorida.

Pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina se ne sme prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

Populacijska farmakokinetika

Farmakokinetiko pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina so ovrednotili po načelih populacijske farmakokinetike pri 120 bolnikih iz 10 različnih kliničnih raziskav. Farmakokinetiko pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina v odmernem območju od 10 do 60 mg/m² najbolje opiše dvoprostorni nelinearni model z vnosom ničelnega reda in Michaelis-Mentenovim izločanjem. Srednja vrednost intrinzičnega očistka pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina je 0,030 l/uro/m² (razpon od 0,008 do 0,152 l/uro/m²), srednja vrednost osrednjega volumna porazdelitve pa 1,93 l/m² (razpon od 0,96 do 3,85 l/m²), kar se približuje volumnu plazme. Navidezni razpolovni čas je od 24 do 231 ur, srednja vrednost pa je 73,9 ur.

Bolnice z rakom dojk

Farmakokinetika pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, ugotovljena pri 18 bolnicah z rakom dojk, je bila podobna farmakokinetiki pri večji populaciji 120 bolnikov z različnimi vrstami raka. Srednja vrednost intrinzičnega očistka je bila 0,016 l/uro/m² (razpon od 0,008 do 0,027 l/uro/m²), srednja vrednost osrednjega volumna porazdelitve pa 1,46 l/m² (razpon od 1,10 do 1,64 l/m²). Srednja vrednost navideznega razpolovnega časa je bila 71,5 ur (razpon od 45,2 do 98,5 ur).

Bolnice z rakom jajčnikov

Farmakokinetika pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, ugotovljena pri 11 bolnicah z rakom jajčnikov, je bila podobna farmakokinetiki pri večji populaciji 120 bolnikov z različnimi vrstami raka. Srednja vrednost intrinzičnega očistka je bila 0,021 l/uro/m² (razpon od 0,009 do 0,041 l/uro/m²), srednja vrednost osrednjega volumna porazdelitve pa 1,95 l/m² (razpon od 1,67 do 2,40 l/m²). Srednja vrednost navideznega razpolovnega časa je bila 75,0 ur (razpon od 36,1 do 125 ur).

Bolniki, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom

Plazemsko farmakokinetiko pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina so ovrednotili pri 23 bolnikih s Kaposijevim sarkomom, ki so prejeli po en odmerek 20 mg/m² v 30-minutni infuziji.

Farmakokinetični parametri pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina (v prvi vrsti za pegiliran liposomski doksorubicinijev klorid in majhno koncentracijo neinkapsuliranega doksorubicinijevega klorida), ugotovljeni po odmerku 20 mg/m², so prikazani v Preglednici 10.

Preglednica 10. Farmakokinetični parametri pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, povezanim z aidsom

Parameter	Srednja vrednost ± standardna napaka 20 mg/m ² (n = 23)
Največja koncentracija v plazmi* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazemski očistek (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volumen porazdelitve (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ razpolovni čas (h)	5,2 ± 1,4
λ ₂ razpolovni čas (h)	55,0 ± 4,8

* izmerjeno na koncu 30-minutne infuzije

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah pri živalih z večkratnimi odmerki je bil toksični profil pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina videti zelo podoben profilu pri ljudeh, ki so dlje časa prejeli infuzije standardnega doksorubicinijevega klorida. Inkapsuliranost doksorubicinijevega klorida v pegiliranih liposomih pri doksorubicinu povzroči, da imajo ti učinki drugačno jakost, kar je opisano v nadaljevanju.

Kardiotoksičnost

Raziskave pri kuncih so pokazale, da je kardiotoksičnost pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina manjša kot pri standardnih pripravkih doksorubicinijevega klorida.

Dermalna toksičnost

V raziskavah večkratnega dajanja pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina podganam in psom so pri klinično relevantnih odmerkih opazili resna kožna vnetja in nastajanje razjed. Pri psih so pojavljanje in stopnjo jakosti teh lezij omilili z zmanjšanjem odmerka ali s podaljšanjem časovnega razmika med odmerki. Podobne kožne lezije, ki jih opisujejo kot palmo-plantarno eritrodisestezijo, so opazili tudi pri bolnikih po dolgotrajnih intravenskih infuzijah (glejte poglavje 4.8).

Anafilaktoidni odziv

Med toksikološkimi raziskavami uporabe večkratnih odmerkov zdravila pri psih so po uporabi pegiliranih liposomov (placeba) opazili akutni odziv s hipotenzijo, bledico sluznic, slinjenjem, emezo in obdobjem hiperaktivnosti, ki sta ji sledili hipoaktivnost in letargija. Podoben, a manj močan odziv je bil zabeležen tudi pri psih, zdravljenih s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina in standardnim doksorubicinom.

Stopnjo hipotenzivnega učinka je zmanjšala premedikacija z antihistaminiki. Vendar odziv ni bil smrtno nevaren in psi so si po prekinitvi zdravljenja hitro opomogli.

Lokalna toksičnost

Raziskave subkutane tolerance za zdravilo kažejo, da pegilirani liposomski pripravek doksorubicina v primerjavi s standardnim doksorubicinijevim kloridom po morebitni ekstravazaciji povzroči manj lokalnega draženja oz. poškodbe tkiva.

Mutagenost in kancerogenost

Čeprav s pegiliranim liposomskim pripravkom doksorubicina niso opravili raziskav mutagenosti in kancerogenosti, je doksorubicinijev klorid, farmakološka učinkovina v pegiliranem liposomskem pripravku doksorubicina, mutagen in kancerogen. Pegilirani placebo liposomi niso ne mutageni ne genotoksični.

Reprodukcijska toksičnost

Pegilirani liposomski pripravek doksorubicina je pri miših po enkratnem odmerku 36 mg/kg povzročil blagodo zmerno atrofijo jajčnikov in mod. Pri podganah sta se po večkratnih odmerkih $\geq 0,25$ mg/kg/dan pojavili zmanjšana teža mod in hipospermija, pri psih pa so po večkratnih odmerkih 1 mg/kg/dan ugotavljali difuzno degeneracijo semenskih kanalov in izrazito zmanjšanje spermatogeneze (glejte poglavje 4.6).

Nefrotoksičnost

Študija je pokazala, da je pegilirani liposomski pripravek doksorubicina v enkratnem intravenskem odmerku, večjem od dvakratnika kliničnega odmerka, toksično za ledvice pri opicah. Ledvično toksičnost pa so opazili tudi pri manjših enkratnih odmerkih doksorubicin klorida pri podganah in kuncih. Ker ovrednotenje podatkovne baze o varnosti pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina za bolnike v postmarketinškem obdobju ni pokazalo bistvene nefrotoksične obremenitve zaradi jemanja pegiliranega liposomskega pripravka doksorubicina, omenjeni izsledki pri opicah morda niso pomembni za oceno tveganja pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

N-karbonil-metoksipolietilen glikol-2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)-fosfoetanolamin,
natrijeva sol (MPEG-2000-DSPE)
hidrogeniran sojin fosfatidilholin (HSPC)
holesterol
amonijev sulfat (E 517)
saharoza (E 473)
histidin
koncentrirana klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (E 524) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

18 mesecev

Po razredčenju:

- Zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.
- Z mikrobiološkega stališča velja, da je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Delno porabljene viale morate zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa I) s silikoniziranim sivim brombutilnim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebuje po 10 ml (20 mg) ali 25 ml (50 mg) uporabnega volumna.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal je na voljo v škatlah z eno ali desetimi vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ne uporabljajte pripravka, ki kaže znake obarjanja ali vsebuje kakršnekoli druge vidne delce.

Z disperzijo zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal morate ravnati previdno. Pri delu uporabljajte rokavice. Če pride zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Za ravnanje s tem zdravilom in odstranjevanje ostankov zdravila veljajo enaka pravila kot za druga zdravila proti raku, oboje pa mora biti opravljeno v skladu z lokalnimi predpisi.

Določite odmerek zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal, ki ga mora bolnik prejeti (glede na priporočeni odmerek in bolnikovo telesno površino). Izvlecite ustrezni volumen zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal v sterilno brizgo. Ker zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal ne vsebuje nobenega konzervansa ali bakteriostatika, morate postopek opraviti strogo aseptično. Ustrezni odmerek zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal morate pred dajanjem razredčiti v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje. Za odmerke < 90 mg zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal razredčite v 250 ml, za odmerke ≥ 90 mg pa v 500 ml. Odmerek lahko infundirate v 60 ali 90 minutah, kakor je podrobno opisano v poglavju 4.2.

Uporaba katerega koli drugega vehikla kot 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje oz. prisotnost kakršnegakoli bakteriostatika, npr. benzil alkohola, lahko povzroči obarjanje zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Priporočljivo je, da je infuzijska linija za zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal prek stranskega nastavka priključena na intravensko infuzijo 5% (50 mg/ml) glukoze. Infuzija lahko teče v periferno veno. Zdravila ne smete uporabljati z linijskimi filtri.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1629/001

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 31. maja 2022.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če sta datuma za predložitev PSUR in posodobljenega RMP enaka, ju je mogoče predložiti hkrati.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z 20 mg/10 ml****1. IME ZDRAVILA**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje
doksorubicinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: hidrogeniran sojin fosfatidilholin, N-karbonil-metoksipolietilen glikol-2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)-fosfoetanolamin, natrijeva sol (MPEG 2000-DSPE), holesterol, amonijev sulfat, histidin, saharoza, voda za injekcije, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala

10 vial

20 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po razredčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal ne smete prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

CITOTOKSIČNO

Delno uporabljene vialje je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1629/001 (1 viala)

EU/1/22/1629/002 (10 vial)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S 50 mg/25 ml

1. IME ZDRAVILA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje
doksorubicinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml zdravila Zolsketil pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: hidrogeniran sojin fosfatidilholin, N-karbonil-metoksipolietilen glikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero(3)-fosfoetanolamin, natrijeva sol (MPEG 2000-DSPE), holesterol, amonijev sulfat, histidin, saharoza, voda za injekcije, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala

10 vial

50 mg/25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po razredčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal ne smete prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

CITOTOKSIČNO

Delno uporabljene vial je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1629/003 (1 viala)

EU/1/22/1629/004 (10 vial)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH (NALEPKA NA VIALI)

20 mg/10 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinijev klorid

i.v. uporaba po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH (NALEPKA NA VIALI)

50 mg/25 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilni koncentrat
doksorubicinijev klorid

i.v. uporaba po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<,ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg/25 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml, koncentrat za disperzijo za infundiranje doksorubicinijev klorid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Kako uporabljati zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal in za kaj ga uporabljamo

ZOLSKETIL pegylated liposomal je zdravilo s protitumornim delovanjem.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal uporabljamo za zdravljenje raka dojke pri bolnicah, s tveganjem zaradi težav s srcem. Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal se uporablja tudi za zdravljenje raka jajčnikov. Zdravilo uničuje rakave celice, zmanjšuje velikost tumorja in upočasni njegovo rast ter podaljšuje preživetje bolnice.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal uporabljamo tudi v kombinaciji z drugim zdravilom, bortezomibom, za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (vrste krvnega raka) pri bolnikih, ki so že prejeli najmanj 1 vrsto predhodnega zdravljenja.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal se uporablja tudi za izboljšanje stanja pri Kaposijevem sarkomu, vključno s sploščenjem rakavih poškodb, njihovo posvetlitvijo in celo zmanjšanjem velikosti. Tudi drugi simptomi Kaposijevega sarkoma, npr. otekanje okrog tumorja, se lahko izboljšajo ali izginejo.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje učinkovino, ki deluje tako, da selektivno uničuje rakave celice. Doksorubicinijev klorid se v zdravilu ZOLSKETIL pegylated liposomal nahaja v obliki zelo majhnih kroglic, pegiliranih liposomov, ki pomagajo, da pride zdravilo iz krvi predvsem v rakavo tkivo, in čim manj v zdravo normalno tkivo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal

Ne uporabljajte zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal

- če ste alergični na doksorubicinijev klorid, arašide, sojo ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Svojega zdravnika morate obvestiti, če imate kaj od naslednjega:

- če prejimate kakršna koli zdravila za srčno ali jetrno bolezen
- če imate sladkorno bolezen, saj zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje sladkor, zaradi

- čeesar bo morda treba prilagoditi zdravljenje sladkorne bolezni
- če imate Kaposijev sarkom in so vam odstranili vranico
- če opazite razjede, obarvanje ali kakršen koli neprijeten občutek v ustih
- če vaš kostni mozeg ne proizvaja dovolj krvnih celic
- če imate raka, pri katerem kostni mozeg proizvaja nenormalne krvne celice
- če imate boleč in rdeč makularni kožni izpuščaj
- če imate uhajanje vezikantnih tekočin ali zdravil iz vene v okolno tkivo
- če imate sindrom dlani in stopal (pordelost, otekanje in mehurji (žep s tekočino med vrhnjimi sloji kože) na dlaneh ali stopalih)

Načini za preprečevanje in zdravljenje sindroma dlani in stopal:

- namakanje dlani in/ali stopal v posodi z mrzlo vodo, kadar je le mogoče (npr. med gledanjem televizije, branjem ali poslušanjem radia)
- roke in stopala naj bodo nepokriti (brez rokavic, nogavic itd.)
- zadrževanje na hladnih mestih
- v vročem vremenu si privoščite hladne kopeli
- izogibanje intenzivni telesni vadbi, pri kateri bi si lahko poškodovali stopala (npr. jogging)
- kože ne izpostavljajte zelo vroči vodi (npr. v kopeli z mehurčki ali savni)
- ne nosite tesno prilegajočih se čevljev ali čevljev z visoko peto

Piridoksin (vitamin B₆):

- Vitamin B₆ je na voljo brez recepta.
- Ob prvih znakih pordelosti ali mravljinčenja začnite jemati od 50 do 150 mg piridoksina na dan.

Primeri intersticijske pljučne bolezni so bili opaženi pri bolnikih, ki so prejeli pegilirani liposomski doksorubicin, vključno s smrtnimi primeri. Simptomi intersticijske pljučne bolezni so kašelj in kratka sapa, včasih z zvišano telesno temperaturo, ki jih ne povzroči telesna dejavnost. Če opazite simptome, ki so lahko znaki intersticijske pljučne bolezni, takoj poiščite zdravstveno pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker vpliv zdravila pri tej populaciji ni znan.

Druga zdravila in zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta

- če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta
- o vsakem drugem zdravilu proti raku, ki ga jemljete ali ste ga jemali, saj je pri jemanju zdravil, ki zmanjšajo število levkocitov, potrebna posebna previdnost, ker lahko ta zdravila dodatno zmanjšajo število levkocitov. Če niste prepričani, kakšna zdravila ste prejeli ali katere bolezni ste imeli, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ker lahko učinkovina zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal, doksorubicinijev klorid, povzroči prirojene napake pri novorojencu, je pomembno, da zdravniku poveste, če mislite, da ste noseči. Ženske morajo v času, ko prejemajo zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal, in še osem mesecev po prekinitvi zdravljenja z njim paziti, da ne zanosijo in uporabljati kontracepcijo. Moški morajo v času, ko prejemajo zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal, in še šest mesecev po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati kontracepcijo, da njihova partnerica ne bi zanosila.

Ker lahko doksorubicinijev klorid škoduje dojenčku, mora ženska prenehati z dojenjem še pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZOLSKETIL pegylated liposomal. Zdravstveni strokovnjaki priporočajo ženskam, okuženim s HIV, naj v nobenem primeru ne dojijo, da se prepreči prenos virusa na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste zaradi zdravljenja z zdravilom ZOLSKETIL pegylated liposomal utrujeni ali zaspani, ne

upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje sojino olje in natrij

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje sojino olje. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte tega zdravila. Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal

Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal je edinstven pripravek in ga ne smemo prosto zamenjevati z drugimi pripravki doksorubicinijevega klorida.

Koliko zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal boste prejeli

Če se zdravite zaradi raka dojke ali jajčnikov, boste zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal prejeli v odmerku 50 mg na kvadratni meter telesne površine (izračunane na podlagi vaše telesne višine in mase). Odmerek je treba ponoviti na vsake 4 tedne, če bolezen ne napreduje in če dobro prenašate zdravljenje.

Če se zdravite zaradi diseminiranega plazmocitoma in ste že prejeli najmanj 1 vrsto predhodnega zdravljenja, vam bodo zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal dali v odmerku 30 mg na kvadratni meter telesne površine (ta pa je odvisna od vaše telesne višine in mase) v obliki enourne intravenske infuzije 4. dan 3-tedenske sheme zdravljenja z bortezomibom, in sicer takoj po infuziji bortezomiba.

Infuzije bodo ponavljali tako dolgo, dokler se boste zadovoljivo odzivali na zdravljenje in ga boste dobro prenašali.

Če se zdravite zaradi Kaposijevega sarkoma, boste zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal prejeli v odmerku 20 mg na kvadratni meter vaše telesne površine (izračunane na podlagi vaše telesne višine in mase). Odmerek je treba ponavljati na vsaka 2 do 3 tedne skupaj 2 do 3 mesece, potem pa tako pogosto, kot je treba, da se ohrani izboljšanje vašega stanja.

Kako boste prejeli zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal

Zdravnik vam bo zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal dal v (kapalni) infuziji v veno. Odvisno od odmerka in indikacije lahko infuzija traja od 30 minut do več kot eno uro (npr. 90 minut).

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal, kot bi smeli

Akutni prevelik odmerek zdravila poslabša neželene učinke zdravila, npr. razjede v ustih, ali zmanjša število levkocitov in trombocitov v krvi. Zdravljenje bo vključevalo uporabo obsega antibiotikov, transfuzij trombocitov, dajanje faktorjev, ki spodbujajo nastajanje levkocitov in simptomatsko zdravljenje razjed v ustih.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med infuzijo zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal se lahko pojavijo naslednje reakcije:

- huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje v obraz, ustnice, usta, jezik ali grlo; oteženo požiranje ali dihanje; srbeč izpuščaj (koprivnica)
- vnetje in zoženje dihalnih poti v pljučih, kar povzroči kašljanje, sopenje in zadihanost (astma)
- vročinski oblivi, potenje, mraženje ali zvišana telesna temperatura
- bolečine ali neprijeten občutek v prsnem košu
- bolečine v hrbtu
- zvišan ali znižan krvni tlak
- hiter srčni utrip
- napadi s krči (epileptični napadi, konvulzije)

Lahko se zgodi, da pri injiciranju tekočina zateka iz vene v tkiva pod kožo. Če vam infuzija povzroča pekoč občutek ali bolečino, ko prejimate odmerek zdravila Zolsketil pegylated liposomal, to nemudoma povejte zdravniku.

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- če dobite vročino, ste utrujeni ali imate znake, ki kažejo na krvavitev ali nastajanje podplutb (zelo pogosto)
- rdečina, oteklina, luščenje ali povečana občutljivost kože predvsem na dlaneh ali stopalih ('sindrom dlani in stopal'). Te učinke so opazili zelo pogosto in so v nekaterih primerih hudi. V hujših primerih lahko ti učinki motijo določene vsakodnevne dejavnosti in lahko trajajo do 4 tedne ali dlje, preden povsem izzvenijo. Zdravnik lahko preloži začetek naslednjega kroga in/ali zmanjša odmerek zdravila pri naslednjem krogu zdravljenja (glejte Načini za preprečevanje in zdravljenje sindroma dlani in stopal, v nadaljevanju)
- razjede v ustih, huda driska ali bruhanje ali slabost (zelo pogosti)
- okužbe (pogosti), vključno z okužbami pljuč (pljučnica) ali okužbami, ki lahko prizadenejo vid
- zadihanost (pogosti)
- hude bolečine v trebuhu (pogosti)
- huda oslabelost (pogosti)
- huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje v obraz, ustnice, usta, jezik ali grlo oziroma žrelo, oteženo požiranje ali dihanje, srbeč izpuščaj (koprivnica) (občasni)
- zastoj srca (srce preneha biti); srčno popuščanje, pri katerem srce ne more v zadostni meri črpati krvi v druge dele telesa, kar povzroča zadihanost in lahko povzroči otekanje nog (občasni)
- krvni strdek, ki pride v pljuča in povzroči bolečine v prsnem košu in zadihanost (občasni)
- otekanje, občutek toplote ali občutljivost v mehkih tkivih nog včasih skupaj z bolečino, ki se poslabša, kadar stojite ali med hojo (redki)
- hud ali življenjsko nevaren izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (Stevens-Johnsonov sindrom) ali po skoraj cellem telesu (toksična epidermalna nekroliza) (redki)

Drugi neželeni učinki

Med posameznimi infuzijami se lahko pojavijo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila levkocitov, kar lahko poveča možnosti okužb. V redkih primerih lahko premajhno število levkocitov privede do resne okužbe. Anemija (zmanjšanje števila eritrocitov) lahko povzroči utrujenost, zmanjšano število trombocitov v krvi pa lahko poveča nevarnost za krvavitve. Zaradi možnosti, da pride do spremembe števila krvnih celic v vaši krvi, boste imeli redne krvne preiskave.
- zmanjšan apetit
- zaprtje
- kožni izpuščaji, med drugim rdečina kože, alergijski izpuščaj, izpuščaj z rdečino ali izpuščaj dvignjen nad nivo kože
- izpadanje las
- bolečine v mišicah in mišičju prsnega koša, v sklepih rokah ali nogah
- huda utrujenost

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe, vključno s hudo okužbo po cellem telesu (sepsa), okužbe v pljučih, okužbe z virusom herpes zoster (pasovec), vrsta bakterijske okužbe (z bakterijami kompleksa Mycobacterium avium), okužba sečil, glivične okužbe (vključno z razrastom glivice kandidate (kandidoza) in kandidozo v ustih), okužba lasnih korenin, okužba ali razdraženost grla, okužba nosu, sinusov grla (prehlad)
- zmanjšanje števila vrste levkocitov (nevtrofilcev) s sočasno zvišano telesno temperaturo
- huda izguba telesne mase in izguba mišične mase, pomanjkanje vode v telesu (izsušenost), znižane vrednosti kalija, natrija ali kalcija v krvi

- občutek zmedenosti, občutek tesnobe, depresija, težave s spanjem
- okvara živcev, ki lahko povzroča zbadanje, odrevenelost, bolečine ali zmanjšan občutek za bolečino, bolečina v poteku živca, neobičajen občutek v koži (kot sta zbadanje ali občutek gomazenja), zmanjšana občutljivost oziroma zaznavanje, zlasti v koži
- spremenjeno zaznavanje okusa, glavobol, huda zaspanost s pomanjkanjem energije, občutek omotičnosti
- vnetje oči (konjunktivitis)
- hiter srčni utrip
- zvišan ali znižan krvni tlak, vročinski oblivi
- zadihanost, ki se lahko pojavi ob telesni dejavnosti, krvavitve iz nosu, kašelj
- vnetje želodčne sluznice ali požiralnika, razjede (ranice) v ustih, prebavne motnje, oteženo požiranje, bolečine v ustih, suha usta
- težave s kožo, med drugim luščenje ali suhost kože, rdečina kože, mehurji ali razjede (ranice) na koži, srbenje, temne lise na koži
- prekomerno potenje
- krči ali bolečine v mišicah
- bolečine, med drugim v mišicah, kosteh ali hrbtu
- bolečine pri uriniranju
- alergijska reakcija na infuzijo zdravila, gripi podobna bolezen, mrazenje, vnetje sluznic, ki obdajajo votle in cevaste organe v telesu, kot so nos, usta ali sapnik, občutek šibkosti, splošno slabo počutje, otekanje zaradi zastajanja vode v telesu, otekanje rok, gležnjev ali stopal
- hujšanje

Pri samostojni uporabi zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal je verjetnost, da se bodo pojavili nekateri od teh učinkov, manjša, drugi pa se sploh ne pojavljajo.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužbe z virusom herpesa simpleksa (herpes na ustnicah ali spolovilu), glivična okužba
- znižanje števila vseh vrst krvnih celic, zvišano število trombocitov (krvnih ploščic, ki omogočajo strjevanje krvi)
- alergijska reakcija
- zvišana raven kalija v krvi, znižana raven magnezija v krvi
- okvara živcev na več kot enem mestu v telesu
- napadi s krči, izguba zavesti
- neprijetni občutki ali boleče zaznavanje, zlasti dotik, občutek zaspanosti
- zamegljen vid, solzenje
- hiter ali neenakomeren srčni utrip (palpitacije), bolezni srčne mišice, okvara srca
- poškodba tkiva (nekroza) na mestu injiciranja, vnetje vene z oteklino in bolečinami, omotičnost pri vstajanju v sedeč ali stoječ položaj
- neprijeten občutek v prsnem košu
- vetrovi, vnetje dlesni (gingivitis)
- kožne spremembe ali izpuščaji, vključno z grobim ali drobnim luščenjem, alergijski izpuščaj na koži, razjede (ranice) ali koprivnica na koži, razbarvanje kože, sprememba naravne barve kože (pigmenta) v koži, majhne rdeče ali vijolične pikice zaradi podkožne krvavitve, težave z nohti, akne
- šibkost mišic
- bolečine v dojkah
- razdraženost ali bolečina na mestu injiciranja
- otekanje v obraz, zvišana telesna temperatura
- simptomi (kot so vnetje, rdečina ali bolečina), ki se ponovno pojavijo na delu telesa, ki je bil predhodno obsevan ali prizadet zaradi injiciranja kemoterapije v veno

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- okužba, ki se pojavi pri ljudeh z oslabeлим imunskim sistemom
- zmanjšanje števila krvnih celic, ki nastajajo v kostnem mozgu
- vnetje mrežnice, ki lahko povzroči motnje vida ali slepoto
- motnje srčnega ritma, nenormalen izvid na zapisu delovanja srca (EKG, elektrokardiogram), lahko s počasnim bitjem srca, težave s srcem, ki vplivajo na utrip in ritem, modro obarvana koža

- in sluznice zaradi nizke vsebnosti kisika v krvi
- razširitev krvnih žil
- občutek tiščanja v grlu
- vnet in otečen jezik, razjede (ranice) na ustnici
- kožni izpuščaj z mehurji, napolnjenimi s tekočino
- okužba nožnice, pordelost mošnje
- težave na sluznicah, ki obdajajo votle in cevaste organe v telesu, kot so nos, usta ali sapnik
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter, zvišana raven kreatinina v krvi

Pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- rak krvi, ki se razvije hitro in prizadene krvne celice (akutna mieloična levkemija), bolezen kostnega mozga, ki prizadene krvne celice (mielodisplastični sindrom), rak v ustih ali na ustnici
- kašljanje in kratka sapa, ki ju morda spremlja zvišana telesna temperatura, in ki se ne pojavita zaradi telesne dejavnosti (intersticijska pljučna bolezen)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.

Shranjujte v hladilniku (2 °C –8 °C). Ne zamrzujte.

Po razredčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je dokazana za čas 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča pa je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, je tako za dolžino kot za pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar čas shranjevanja ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Delno porabljene viala morate zavreči.

Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite znake obarjanja ali če vsebuje zdravilo kakršnekoli druge vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal

- Učinkovina je doksorubicinijev klorid. En ml zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida v pegiliranem liposomskem pripravku.
- Druge sestavine so
hidrogeniran sojin fosfatidilholin, N-karbonil-metoksipolietilen glikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol(3)-fosfoetanolamin, natrijeva sol (MPEG 2000-DSPE), holesterol, amonijev sulfat, histidin, saharoza, voda za injekcije, koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: viala, ki vsebujejo po 10 ml (20 mg) ali 25 ml (50 mg) učinkovine.

Izgled zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal in vsebina pakiranja

To zdravilo je sterilna, prosojna rdeča disperzija v prozorni stekleni viali. Zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal je na voljo v pakiranju z eno ali desetimi vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

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

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200
Poljska

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Grčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.emea.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju (glejte poglavje 3):

Z raztopino zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal morate ravnati previdno. Pri delu morate uporabljati rokavice. Če pride zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Za ravnanje s tem zdravilom in odstranjevanje ostankov zdravila veljajo enaka pravila kot za druga zdravila proti raku.

Določite odmerke zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal, ki ga mora bolnik prejeti (glede na priporočeni odmerek in bolnikovo telesno površino). Izvlecite ustrezeni volumen zdravila v sterilno brizgo. Ker zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal ne vsebuje nobenega konzervansa ali bakteriostatika, mora biti postopek opravljen strogo aseptično. Ustrezni odmerek zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal morate pred dajanjem razredčiti v 5% (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje. Za odmerke < 90 mg razredčite ZOLSKETIL pegylated liposomal v 250 ml, za odmerke ≥ 90 mg pa v 500 ml.

Da bi kar najbolj zmanjšali nevarnost infuzijskih reakcij, hitrost dajanja začetnega odmerka ne sme preseči 1 mg/minuto. Če se pri bolniku ne pojavi infuzijska reakcija, smete naslednje infuzije zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal dati v času 60 minut.

V raziskavi raka dojke so pri bolnicah z infuzijsko reakcijo dovolili naslednjo prilagoditev infundiranja: 5% celotnega odmerka so infundirali počasi v prvih 15 minutah. Če je bolnica to dobro prenašala in ni imela reakcije, so v naslednjih 15 minutah podvojili hitrost infundiranja. Če še vedno ni bilo težav, so infuzijo dokončali v naslednji uri, da je bil skupni čas infundiranja 90 minut.

Če se pri bolniku pojavijo zgodnji simptomi ali znaki infuzijske reakcije, infuzijo takoj prekinite, mu dajte ustrezno premedikacijo (antihistaminik in/ali kratkodelujoči kortikosteroid) in nato infuzijo nadaljujte z manjšo hitrostjo.

Uporaba katerega koli drugega vehikla kot 5% (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje oz. prisotnost kakršnega koli bakteriostatika, npr. benzil alkohola, lahko povzroči obarjanje zdravila ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Priporočljivo je, da je infuzijska linija za zdravilo ZOLSKETIL pegylated liposomal prek stranskega nastavka priključena na intravensko infuzijo 5% (50 mg/ml) glukoze. Infuzija lahko teče v periferno veno. Ne uporabljajte linij s filtri.