

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZOLSKETIL pegylated liposomal jest wskazany:

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

Rak piersi lub rak jajnika

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

Szpiczak mnogi

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

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

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

Wszystkie grupy pacjentów

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

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal

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

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

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

Tabela 1. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (PPE)

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

Tabela 2. Zapalenie jamy ustnej

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

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

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

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

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

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

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

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

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

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

Pacjenci z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS po splenektomii

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

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

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

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

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

Rak piersi/ Rak jajnika/ Szpiczak mnogi

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

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

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

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Kardiotoksyczność

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zaburzenia czynności szpiku (mielosupresja)

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

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

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

Wtórne hematologiczne nowotwory złośliwe

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

Wtórne nowotwory złośliwe jamy ustnej

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

Reakcje związane z wlewem

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

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

Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (PPE)

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

Wynacznienie

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

Pacjenci z cukrzycą

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

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano właściwych badań interakcji doksorubicyny w pegyloowanych liposomach, chociaż wykonano badania II fazy nad leczeniem skojarzonym z konwencjonalną chemioterapią u pacjentek ze złośliwymi nowotworami narządów płciowych. Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcje ze standardowym chlorowodorkiem doksorubicyny. Doksorubicyna w pegyloowanych liposomach, podobnie jak inne produkty chlorowodoru doksorubicyny, może nasilać toksyczność innych schematów leczenia przeciwnowotworowego. Podczas badań klinicznych u pacjentów z guzami litymi (włącznie z rakiem piersi i rakiem jajnika), leczonych równocześnie cyklofosfamidem lub taksanami, nie stwierdzono dodatkowej toksyczności. Istnieją doniesienia, że u pacjentów z AIDS standardowy chlorowodorek doksorubicyny pogłębiał indukowane cyklofosfamidem krwotoczne zapalenia pęcherza oraz nasilał hepatotoksyczność 6-merkaptopuryny. Należy zachować ostrożność stosując w tym samym czasie jakikolwiek inny lek cytotoksyczny, szczególnie uszkadzający czynność szpiku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 5 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u 4231 pacjentów, którym dokсорubicynę w pegylowanych liposomach podawano w leczeniu raka piersi, raka jajnika, szpiczaka mnogiego i mięsaka Kaposiego związanego z AIDS. Uwzględniono również działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu, co zaznaczono przypisem „b”. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$

do < 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, w stosownych przypadkach, działania niepożądane są przedstawiane w kolejności według malejącego stopnia nasilenia.

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

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

immunologicznego	często	reakcja anafilaktyczna
	rzadko	reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zmniejszone łaknienie
	często	kacheksja
		odwodnienie
		hipokaliemia
		hiponatremia
	niezbyt często	hipokalcemia
hiperkaliemia		
	hipomagnezemia	
Zaburzenia psychiczne	często	stan splątania
		lęk
		depresja
		bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	często	neuropatia obwodowa
		obwodowa neuropatia czuciowa
		nerwoból
		parestezja
		niedoczulica
		zaburzenia smaku
		ból głowy
		letarg
	niezbyt często	zawroty głowy
		polineuropatia
		drgawki
		omdlenie
		dyzestezja
		senność
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek
	niezbyt często	niewyraźne widzenie
		zwiększone łzawienie
rzadko	zapalenie siatkówki	
Zaburzenia serca	często	tachykardia
	niezbyt często	kołatanie serca
		zatrzymanie akcji serca
		niewydolność serca
		zastoinowa niewydolność serca
		kardiomiopatia
		kardiotoksyczność
		arytmia komorowa
		blok prawej odnogi pęczka Hisa
		zaburzenia przewodzenia
		blok przedsionkowo-komorowy
sinica		

Zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie	
		niedociśnienie	
		napady czerwienienia się	
	niezbyt często	zatorowość płucna	
		martwica w miejscu podania (w tym martwica tkanek miękkich i martwica skóry)	
		zapalenie żył	
		niedociśnienie ortostatyczne	
	rzadko	zakrzepowe zapalenie żył	
		zakrzepica żył	
		rozszerzenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	duszność	
		duszność wysiłkowa	
		krwawienie z nosa	
		kaszel	
	niezbyt często	astma	
		ucisk w klatce piersiowej	
	rzadko	ucisk w gardle	
	Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	zapalenie jamy ustnej
			nudności
wymioty			
biegunka			
zaparcie			
często		zapalenie żołądka	
		aftowe zapalenie jamy ustnej	
		owrzodzenie jamy ustnej	
		niestrawność	
		dysfagia	
		zapalenie przełyku	
		ból brzucha	
		ból nadbrzusza	
		ból jamy ustnej	
suchość w ustach			
niezbyt często		wzdęcia	
		zapalenie dziąseł	
rzadko		zapalenie języka	
		owrzodzenie warg	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ^a
	wysypka (w tym rumieniowa, plamisto-grudkowa i grudkowa)		
	łysienie		
	często	złuszczenie skóry	
		pęcherze	
		sucha skóra	
		rumień	

		świąd	
		nadpotliwość	
		hiperpigmentacja	
	niezbyt często		zapalenie skóry
			złuszczące zapalenie skóry
			trądzik
			wrzód skórny
			alergiczne zapalenie skóry
			pokrzywka
			przebarwienia skóry
			wybroczyny
			zaburzenia pigmentacji
			zmiany na paznokciach
	rzadko		toksyczna nekroliza naskórka
			rumień wielopostaciowy
		pęcherzowe zapalenie skóry	
		rogowacenie liszajowate	
częstość nieznana		zespół Stevensa-Johnsona ^b	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy (ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej, ból pleców, ból kończyn)	
	często	skurcze mięśni	
		ból mięśni	
		ból stawów	
	ból kości		
niezbyt często		osłabienie mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	dyzuria	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	ból piersi	
	rzadko	zakażenie pochwy	
		rumień moszny	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	gorączka	
		zmęczenie	
	często	reakcja związana z infuzją	
		ból	
		ból w klatce piersiowej	
		choroba grypopodobna	
		dreszcze	
		zapalenie błony śluzowej	
		astenia	
		złe samopoczucie	
		obrzęk	
		obrzęk obwodowy	
niezbyt		wynacznienie w miejscu podania	

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

^a Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.

^b działanie niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej

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

Zakażenia oportunistyczne

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

Toksyczność kardiologiczna

Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki > 450 mg/m² pc. w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, otrzymujących skumulowane dawki doksorubicyny w pegylowanych liposomach większe niż 460 mg/m² pc., nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka doksorubicyny w pegylowanych liposomach u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wynosi 20 mg/m² pc. co 2-3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardiotoxyczność stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów (> 400 mg/m² pc.), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia doksorubicyną w pegylowanych liposomach przez 40 do 60 tygodni.

Wykonano także biopsję serca u 8 pacjentów z guzami litymi po skumulowanych dawkach antracyklin, od 509 mg/m² pc. do 1680 mg/m² pc. Według skali Billingham'a kardiotoksyczność wyniosła od 0 do 1,5 stopnia, co odpowiada brakowi lub łagodnej kardiotoksyczności.

W głównym porównawczym badaniu przedrejestracyjnym III fazy 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce 60 mg/m² pc. co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoksyczności w czasie leczenia i (lub) w okresie obserwacji. Kardiotoksyczność zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach, który spełnił kryterium kardiotoksyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure*, CHF). Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoksyczności LVEF, rozwinęły się także objawy CHF.

U pacjentów z guzami litymi, włączając podgrupę pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika, leczonych dawką 50 mg/m² pc. na cykl ze skumulowaną dawką antracyklin w ciągu życia do 1532 mg/m² pc., częstość klinicznie istotnych zaburzeń czynności serca była mała. Spośród 418 pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegylowanych liposomach w dawce 50 mg/m² pc. na cykl, mających zmierzoną wyjściową wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz co najmniej jeden kontrolny pomiar za pomocą angiografii metodą wielobramkową MUGA (ang. *multiple gated angiography*), 88 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę antracykliny >400 mg/m² pc.; dawka taka przy konwencjonalnej postaci doksorubicyny była związana z podwyższonym ryzykiem kardiotoksyczności. Jedynie u 13 spośród 88 pacjentów (15%) obserwowano co najmniej jedną klinicznie istotną zmianę w LVEF, zdefiniowaną jako wartość LVEF poniżej 45% lub zmniejszenie wartości wyjściowej o co najmniej 20 punktów. Ponadto 1 pacjent (który otrzymał dawkę skumulowaną 944 mg/m² pc.) przerwał badanie ze względu na objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca.

Nawrót objawów po wcześniejszej radioterapii

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

Do randomizowanego, przeprowadzonego w równoległych grupach, otwartego, wieloośrodkowego badania III fazy, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność doksorubicyny w pegyloowanych liposomach, stosowanej w leczeniu skojarzonym z bortezomibem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy w dotychczasowym leczeniu otrzymali co najmniej 1 linię leczenia oraz u których nie stwierdzono progresji choroby w trakcie stosowania leczenia opartego o antracykliny, włączono 646 pacjentów. W badaniu stwierdzono znamienne poprawę pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone doksorubicyną w pegyloowanych liposomach z bortezomibem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii, na co wskazywała redukcja ryzyka (ang. *risk reduction*, RR) o 35% (95% CI; 21-47%), $p < 0,0001$, w oparciu o analizę 407 przypadków. Mediana TTP wynosiła 6,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 8,9 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegyloowanych liposomach w skojarzeniu z

bortezomibem. Określona protokołem okresowa ocena (przeprowadzona na podstawie 249 zdarzeń TTP) narzuciła konieczność wczesnego zakończenia badania skuteczności. Analiza ta wykazała zmniejszenie ryzyka TTP o 45% (95% CI; 29-57%), $p < 0,0001$. Mediana TTP wynosiła 6,5 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących dokсорubicynę w pegylowanych liposomach w leczeniu skojarzonym z bortezomibem. Wyniki analizy, jakkolwiek niepełne, stanowią końcowy wynik analizy określonej protokołem badania. Analiza końcowa całkowitego przeżycia (OS), przeprowadzona po obserwacji z medianą czasu 8,6 roku, wykazała brak znaczącej różnicy w OS pomiędzy obydwoma ramionami badania. Mediana OS wyniosła 30,8 miesiąca (95% CI; 25,2-36,5 miesięcy) u pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii i 33,0 miesiące (95% CI; 28,9-37,1 miesięcy) u pacjentów otrzymujących dokсорubicynę w pegylowanych liposomach w leczeniu skojarzonym z bortezomibem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Dokсорubicyny w pegylowanych liposomach nie należy stosować wymiennie z innymi produktami chlorowodoru dokсорubicyny.

Farmakokinetyka populacyjna

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

Pacjentki z rakiem piersi

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

Pacjentki z rakiem jajnika

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

Pacjenci z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS

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

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

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

* zmierzone w chwili zakończenia 30-minutowego wlewu

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Kardiotoksyczność

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

Toksyczności dermatologiczne

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

Reakcja rzekomoanafilaktyczna

Podczas badań toksykologicznych u psów, dotyczących wielokrotnego podania pegylowanych

liposomów (placebo), obserwowano ostre reakcje charakteryzujące się niedociśnieniem, blednością błon śluzowych, ślinieniem, wymiotami i okresami nadmiernej, a następnie zmniejszonej aktywności ruchowej i letargu. Podobne, lecz słabiej nasilone reakcje wystąpiły również u psów, którym podawano dokсорubicynę w pegyloanych liposomach i standardowy chlorowodorek dokсорubicyny.

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

Toksyczność miejscowa

Badania tolerancji po podaniu podskórnym wykazały, że dokсорubicyna w pegyloanych liposomach, w porównaniu ze standardowym chlorowodorkiem dokсорubicyny, powoduje słabsze podrażnienie miejscowe lub uszkodzenia tkanek w przypadku wynacznienia.

Mutagenność i rakotwórczość

Mimo braku badań z dokсорubicyną w pegyloanych liposomach wiadomo, że chlorowodorek dokсорubicyny, czynny farmakologicznie składnik produktu, jest mutageny i rakotwórczy. Same pegyloane liposomy (placebo) nie są mutagenne ani rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Nefrotoksyczność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sól sodowa *N*-(karbonylometoksypolietylenoglikolo-2000)-1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminy (MPEG 2000-DSPE)
fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona (HSPC)
cholesterol
amonu siarczan (E 517)
sacharoza (E 473)
histydyna
kwas solny stężony (E 507) (do regulacji pH)
sodu wodorotlenek (E 524) (do regulacji pH)
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

18 miesięcy

Po rozcieńczeniu:

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

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

wytrącenie produktu leczniczego ZOLSKETIL pegylated liposomal.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.04.2023

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