

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml ZOLSKETIL pegylated liposomal satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda (*doxorubicini hydrochloridum*) pegilētās liposomās.

ZOLSKETIL pegylated liposomal ir doksorubicīna hidrohlorīds liposomālas zāļu formas veidā, kas iekapsulēts liposomās, pie kuru virsmas ir piesaistīts metoksipolietilēnglikols (MPEG). Šo procesu sauc par pegilēšanu, un tas aizsargā liposomas no mononukleāro fagocītu sistēmas (MFS), tādējādi palielinot cirkulēšanas laiku asinīs.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Satur pilnīgi hidroģenētu sojas fosfatidilholīnu (iegūtu no sojas pupām) – skatīt 4.3. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai

Caurspīdīga sarkanas krāsas dispersija, kas iepildīta caurspīdīgā stikla flakonā. Pārbaudot piemērotos redzamības apstākļos, tajā praktiski nav jābūt daļiņām.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZOLSKETIL pegylated liposomal ir indicēts šādos gadījumos:

- monoterapijā pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, ja ir paaugstināts kardiālais risks;
- progresējoša olnīcu vēža ārstēšanai sievietēm, kurām pirmās rindas platīnu saturošo līdzekļu ķīmijterapija bijusi neefektīva;
- kombinācijā ar bortezomību progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pacientiem, kas ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju un kuriem jau ir veikta kaulu smadzeņu transplantācija, vai arī tā nav piemērota;
- ar AIDS saistītas Kapoši sarkomas (KS) ārstēšana pacientiem ar zemu CD4 skaitu (< 200 CD4 limfocīti/mm<sup>3</sup>) un plašu ādas un gļotādu vai viscerālo orgānu slimību.

ZOLSKETIL pegylated liposomal var lietot pirmās izvēles sistēmiskā ķīmijterapijā vai otrās izvēles ķīmijterapijā pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, kuriem slimība ir progresējusi, lietojot iepriekšējo kombinētas sistēmiskas ķīmijterapijas shēmu, kas satur vismaz divus no šiem līdzekļiem: kapmirtes (*Vinca*) alkaloidu, bleomicīnu un standarta doksorubicīnu (vai citu antraciklīnu), vai pacientiem, kas nepanes ārstēšanu ar šo shēmu.

ZOLSKETIL pegylated liposomal ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

ZOLSKETIL pegylated liposomal drīkst lietot tikai kvalificēta onkologa, kas ir specializējies citotoksisku līdzekļu lietošanā, uzraudzībā.

ZOLSKETIL pegylated liposomal piemīt unikālas farmakokinētiskās īpašības un tas nav aizstājams ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

## Devas

### Krūts vēzis/olnīcu vēzis

ZOLSKETIL pegylated liposomal ievada intravenozi 50 mg/m<sup>2</sup> devā reizi 4 nedēļās, līdz stāvoklim, kad slimība neprogresē un pacients panes ārstēšanu.

### Multiplā mieloma

ZOLSKETIL pegylated liposomal lieto devā 30 mg/m<sup>2</sup> bortezomiba 3 nedēļu ārstēšanas cikla 4. dienā, ievadot 1 stundu ilgās infūzijas veidā tūlīt pēc bortezomiba infūzijas. Bortezomiba ārstēšanas shēmu veido 1,3 mg/m<sup>2</sup> liela deva 1., 4., 8., un 11. dienā katrā trīs nedēļu ciklā. Zāles jāturpina lietot, kamēr vien pacientiem vērojama apmierinoša atbildes reakcija un viņi panes ārstēšanu. Abu zāļu lietošanu 4. dienā var atlikt līdz pat 48 stundām, kad tas ir nepieciešams medicīnisku iemeslu dēļ. Bortezomiba devas jālieto ar vismaz 72 stundu pārtraukumu.

### Ar AIDS saistīta KS

ZOLSKETIL pegylated liposomal ievada intravenozi pa 20 mg/m<sup>2</sup> ik pēc divām līdz trīs nedēļām. Izvairieties no starplaikiem, kas īsāki par 10 dienām, jo nevar izslēgt zāļu uzkrāšanos un palielinātu toksicitāti. Lai sasniegtu terapeitisku atbildreakciju, pacientus ieteicams ārstēt divus līdz trīs mēnešus. Lai saglabātu terapeitisko atbildreakciju, ārstēšana jāturpina, kā nepieciešams.

### Visiem pacientiem

Ja pacientam rodas agrīni infūzijas reakcijas simptomi vai pazīmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāveic atbilstoša premedikācija (prethistamīna līdzeklis un/vai īsas darbības kortikosteroīds) un infūzija jāsaņem vēlreiz ar mazāku ātrumu.

### Norādījumi par ZOLSKETIL pegylated liposomal devas mainīšanu

Lai ārstētu tādas nevēlamās blakusparādības kā palmāri-plantāra eritrodizestēzija (PPE), stomatīts vai hematoloģiska toksicitāte, devu var samazināt vai aizkavēt tās ievadīšanu. Vadlīnijas par ZOLSKETIL pegylated liposomal devas mainīšanu sekundāri šīm blakusparādībām sniegtas tālāk tabulās. Toksicitātes pakāpe šajās tabulās noteikta pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem (NVI-VTK).

PPE (1. tabula) un stomatīta (2. tabula) tabulās norādīta shēma, pēc kuras deva mainīta klīniskos pētījumos, ārstējot krūts vai olnīcu vēzi (ieteicamā 4 nedēļu ārstēšanas cikla mainīšana): ja šī toksicitāte rodas pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, ieteikto 2 līdz 3 nedēļu ārstēšanas ciklu var mainīt līdzīgā veidā.

Hematoloģiskās toksicitātes (3. tabula) tabulā norādīta shēma, kas ievērota devas mainīšanai klīniskos pētījumos, ārstējot pacientus tikai ar krūts vai olnīcu vēzi. Devas mainīšana pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, ir norādīta 4. tabulā.

**1. tabula. Palmāri-plantāra eritrodizestēzija**

	Nedēļa pēc iepriekšējās pegilēta liposomu doksorubicīna devas ievadīšanas		
Toksicitātes pakāpe pēc pašreizējā novērtējuma	4. nedēļa	5. nedēļa	6. nedēļa
<b>1. pakāpe</b> (viegla eritēma, pietūkums vai lobīšanās, kas neietekmē ikdienas aktivitātes)	Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav novērota 3. vai 4. pakāpes toksicitāte, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav novērota 3. vai 4. pakāpes toksicitāte, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa	Samazināt devu par 25 %; atkal ievērot 4 nedēļu starplaiku

<b>2. pakāpe</b> (eritēma, lobīšanās vai pietūkums, kas ietekmē, bet pilnībā nekavē parastās fiziskās aktivitātes; mazas bullas vai čūlas < 2 cm diametrā)	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Samazināt devu par 25 %; atkal ievērot 4 nedēļu starplaiku</b>
<b>3. pakāpe</b> (bullas, čūlas vai pietūkums, kas ietekmē iešanu vai normālās ikdienas aktivitātes; nevar valkāt parastās drēbes)	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam</b>
<b>4. pakāpe</b> (difūzs vai lokāls process, kas ir par imeslu infekcioziem sarežģījumiem, gultas režīmam vai hospitalizācijai)	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam</b>

**2. tabula. Stomatīts**

	<b>Nedēļa pēc iepriekšējās pegilēta liposomu doksorubicīna devas ievadišanas</b>		
<b>Toksicitātes pakāpe pēc pašreizējā novērtējuma</b>	<b>4. nedēļa</b>	<b>5. nedēļa</b>	<b>6. nedēļa</b>
<b>1. pakāpe</b> (nesāpīgas čūlas, eritēma vai viegls sāpīgums)	<b>Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav bijis 3. vai 4. pakāpes stomatīts, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa</b>	<b>Ievadīt nākamo devu, ja pacientam iepriekš nav bijis 3. vai 4. pakāpes stomatīts, pretējā gadījumā jānogaida papildu nedēļa</b>	<b>Samazināt devu par 25 %; atkal ievērot 4 nedēļu starplaiku vai pārtraukt zāļu lietošanu pacientam pēc ārsta novērtējuma</b>
<b>2. pakāpe</b> (sāpīga eritēma, tūska vai čūlas, bet var ēst)	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Samazināt devu par 25 %; atkal ievērot 4 nedēļu starplaiku vai pārtraukt zāļu lietošanu pacientam pēc ārsta novērtējuma</b>
<b>3. pakāpe</b> (sāpīga eritēma, tūska vai čūlas, bet nevar ēst)	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam</b>
<b>4. pakāpe</b> (nepieciešama parenterāla vai enterāla papildterapija)	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Nogaidīt papildu nedēļu</b>	<b>Pārtraukt zāļu lietošanu pacientam</b>

**3. tabula. Hematoloģiskā toksicitāte (ANS vai trombocīti) – pacienšu ar krūts vēzi vai**

**olnīcu vēzi ārstēšana**

PAKĀPE	ANS	TROMBOCĪTI	MAINĪŠANA
<b>1. pakāpe</b>	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Atsākt ārstēšanu, nesamazinot devu.
<b>2. pakāpe</b>	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$ ; ievadīt nākamo devu, to nesamazinot
<b>3. pakāpe</b>	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$ ; ievadīt nākamo devu, to nesamazinot
<b>4. pakāpe</b>	< 500	< 25 000	Nogaidīt, kamēr ANS ir $\geq 1\,500$ un trombocītu skaits ir $\geq 75\,000$ ; samazināt devu par 25 % vai turpināt pilnas devas lietošanu ar augšanas faktora papildterapiju

Pacienti ar multiplo mielomu, kas ārstēti ar pegilēta liposomu doksorubicīna un bortezomība kombināciju un kuriem radies PPE vai stomatīts, pegilēta liposomu doksorubicīna deva jāmaina, kā aprakstīts iepriekš attiecīgi 1. un 2. tabulā. 4. tabulā dota shēma par citām devas izmaiņām klīniskā pētījumā par pacientu ar multiplo mielomu ārstēšanu ar pegilēta liposomu doksorubicīna un bortezomība kombinētu terapiju. Sīkāka informācija par bortezomība devām un devu pielāgošanu atrodama bortezomība zāļu aprakstā.

**4. tabula. Devas pielāgošana pegilēta liposomu doksorubicīna + bortezomība kombinētajā terapijā – pacienti ar multiplo mielomu**

Pacienta stāvoklis	Pegilēts liposomu doksorubicīns	Bortezomībs
Drudzis ar temp. $\geq 38\text{ °C}$ un ANS $< 1\,000/\text{mm}^3$	Ja tas ir pirms 4. dienas, nelietot devu šajā ciklā; ja pēc 4. dienas, nākamo devu samazināt par 25 %.	Nākamo devu samazināt par 25 %.
Jebkurā zāļu lietošanas dienā pēc 1. dienas katrā ciklā: trombocītu skaits $< 25\,000/\text{mm}^3$ ; hemoglobīns $< 8\text{ g/dl}$ ; ANS $< 500/\text{mm}^3$	Ja tas ir pirms 4. dienas, nelietot devu šajā ciklā; ja pēc 4. dienas, nākamo devu turpmākajos ciklos samazināt par 25 %, ja bortezomība deva ir samazināta hematoloģiskas toksicitātes dēļ*.	Nelietot devu; ja ciklā nav lietotas 2 vai vairāk devas, turpmākajos ciklos samazināt devu par 25 %.
3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska, ar zālēm saistīta toksicitāte	Nelietot devas, kamēr nav sasniegta $< 2.$ pakāpe, un visās turpmākajās lietošanas reizēs samazināt devu par 25 %.	Nelietot devas, kamēr nav sasniegta $< 2.$ pakāpe, un visās turpmākajās lietošanas reizēs samaziniet devu par 25 %.
Neiropātiskas sāpes vai perifēriska neiropātija	Deva nav jāpielāgo.	Skatīt bortezomība zāļu aprakstu.

\* Stāka informācija par bortezomība devām un devu pielāgošana atrodama bortezomība zāļu aprakstā.

Ar ZOLSKETIL pegylated liposomal ārstētajiem pacientiem, kuriem ir ar AIDS saistīta KS, hematoloģiskas toksicitātes dēļ var būt nepieciešams samazināt devu vai pārtraukt vai atlikt terapiju. Ja ANS ir  $< 1\,000/\text{mm}^3$  un/vai trombocītu skaits ir  $< 50\,000/\text{mm}^3$ , pacientam ZOLSKETIL pegylated liposomal terapija uz laiku jāpārtrauc. Ja ANS ir  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , turpmākajos ciklos asins šūnu skaita uzturēšanai vienlaicīgi var ievadīt G-KSF (vai GM-KSF).

## Īpašas populācijas

### Aknu darbības traucējumi

Nelielam skaitam pacientu ar paaugstinātu kopējā bilirubīna līmeni noteiktā pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētika neatšķiras no pacientiem ar normālu kopējā bilirubīna līmeni noteiktās farmakokinētikas; tomēr līdz papildu pieredzes iegūšanai pegilēta liposomu doksorubicīna deva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāsamazina, ņemot vērā krūts un olnīcu vēža klīnisko pētījumu programmā iegūto pieredzi: terapijas sākumā, ja bilirubīna līmenis ir 1,2 – 3,0 mg/dl, pirmā deva jāsamazina par 25 %. Ja bilirubīna līmenis ir > 3,0 mg/dl, pirmā deva jāsamazina par 50 %. Ja pacients pirmo devu panes bez seruma bilirubīna vai aknu enzīmu līmeņa palielināšanās, 2. cikla devu var palielināt līdz nākamajam devas līmenim, t.i., ja pirmā deva bija samazināta par 25 %, 2. cikla devu var palielināt līdz pilnai devai; ja pirmā deva bija samazināta par 50 %, 2. cikla deva jāpalielina līdz 75 % no pilnas devas. Ja pacients prepatu panes, turpmākos ciklos var lietot pilnu devu. Pegilētu liposomu doksorubicīnu var lietot pacientiem, kuriem ir metastāzes aknās un vienlaicīgi palielināts bilirubīna un aknu enzīmu līmenis līdz 4 reizēm virs normas augšējās robežas. Pirms pegilēta liposomu doksorubicīna lietošanas novērtējiet aknu darbību ar tradicionāliem klīniski laboratoriskiem testiem, piemēram, ALAT/ASAT, sārmainā fosfatāze un bilirubīns.

### Nieru darbības traucējumi

Tā kā doksorubicīns tiek metabolizēts aknās un izvadīts ar žulti, devas mainīšana nav nepieciešama. Populācijas farmakokinētikas dati (pārbaudītais kreatinīna klīrensa līmenis 30 – 156 ml/min) liecina, ka nieru darbība doksorubicīna klīrensu neietekmē. Farmakokinētiskie dati pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min nav pieejami.

### Ar AIDS saistītas KS pacienti, kuriem veikta splenektomija

Tā kā nav pieredzes par ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošanu pacientiem, kuriem veikta splenektomija, ārstēšana ar doksorubicīnu nav ieteicama.

### Pediātriskā populācija

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota. ZOLSKETIL pegylated liposomal nav ieteicams lietošanai pacientiem jaunākiem par 18 gadiem.

### Gados vecāki cilvēki

Populācijas analīze liecina, ka vecums pārbaudītajā diapazonā (21 – 75 gadi) doksorubicīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

### Lietošanas veids

ZOLSKETIL pegylated liposomal jāievada intravenozas infūzijas veidā. Sīkākus norādījumus par sagatavošanu un īpašus brīdinājumus par rīkošanos skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pegilētu liposomu doksorubicīnu nedrīkst ievadīt bolus injekcijas veidā vai neatšķaidītu. Pegilēta liposomu doksorubicīna infūzijas caurulīti ieteicams pievienot 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma intravenozās infūzijas sistēmas sānu pieslēgvietai, lai nodrošinātu tālāku atšķaidīšanu un mazinātu trombozes un ekstravazācijas risku. Infūzijai var izmantot perifēru vēnu. Nedrīkst izmantot caurulītē ievietotus filtrus. Pegilētu liposomu doksorubicīnu nedrīkst ievadīt intramuskulāri vai subkutāni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ja deva ir mazāka par 90 mg, pegilēts liposomu doksorubicīns jāatšķaida ar 250 ml 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma infūzijām.

Ja deva ir vismaz 90 mg, pegilēts liposomu doksorubicīns jāatšķaida ar 500 ml 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma infūzijām.

### Krūts vēzis/olnīcu vēzis/multiplā mieloma

Lai mazinātu infūzijas izraisītu reakciju risku, sākotnējās devas ievadīšanas ātrums nedrīkst būt lielāks par 1 mg/min. Ja netiek novērotas infūzijas izraisītas reakcijas, nākamās pegilēta liposomu doksorubicīna infūzijas var ievadīt 60 minūšu laikā.

Pacientiem, kuriem ir infūzijas izraisītas reakcijas, infūzijas metode ir jāmaina – pirmajās 15 minūtēs lēnas infūzijas veidā jāievada 5 % kopējās devas. Ja šāda infūzija ir panesta, nerodoties reakcijai, nākamajās 15 minūtēs infūzija var būt divas reizes ātrāka. Ja tā ir panesama, infūziju var pabeigt nākamās stundas laikā, un kopējais infūzijas ilgums ir 90 minūtes.

#### Ar AIDS saistīta KS

Pegilēta liposomu doksorubicīna deva jāatšķaida ar 250 ml 50 mg/ml (5%) glikozes infūzijas šķīduma un jāievada 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekšiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pegilētu liposomu doksorubicīnu nedrīkst lietot ar AIDS saistītas KS ārstēšanai, ja to var efektīvi ārstēt ar vietēju terapiju vai sistēmisku alfa interferona ievadi.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ņemot vērā farmakokinētikas un dozēšanas shēmu atšķirības, pegilētu liposomu doksorubicīnu nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

#### Toksiska ietekme uz sirdi

Visiem pacientiem, kas saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu, ieteicams noteiktā kārtībā bieži veikt EKG kontroli. Īslaicīgas EKG pārmaiņas, piemēram, nolīdzināts T zobs, S-T segmenta depresija un labdabīgas aritmijas, netiek uzskatītas par obligātām indikācijām pegilēta liposomu doksorubicīna terapijas pārtraukšanai. Bet QRS kompleksa samazināšanos uzskata par raksturīgāku kardiotsicitātes pazīmi. Ja rodas šīs pārmaiņas, jāapsver visprecīzākās pārbaudes antraciklīna radīta miokarda bojājuma noteikšanai, t.i., endomiokardiālas biopsijas izmantošana.

Specifiskākas metodes sirdsdarbības noteikšanai un kontrolei, salīdzinot ar EKG, ir kreisā kambara izsviedes frakcijas noteikšana ehokardiogrāfiski vai, vēlams, ar daudzprojektu radionukleotīdo angiogrāfiju (MUGA – *multigated angiography*). Šīs metodes jālieto standartā pirms pegilēta liposomu doksorubicīna terapijas uzsākšanas un periodiski jāatkārto ārstēšanas laikā. Kreisā kambara darbības novērtēšanu uzskata par obligātu pirms katras papildu pegilēta liposomu doksorubicīna lietošanas, kas pārsniedz dzīves laika kumulatīvo antraciklīna devu – 450 mg/m<sup>2</sup>.

Iepriekš minētie novērtēšanas testi un metodes sirdsdarbības kontrolei antraciklīna terapijas laikā jāizmanto šādā secībā: EKG kontrole, kreisā kambara izsviedes frakcijas noteikšana, endomiokardiāla biopsija. Ja testa rezultāts liecina par iespējamu ar pegilēta liposomu doksorubicīna terapiju saistītu sirds bojājumu, rūpīgi jānovērtē terapijas turpināšanas ieguvums un miokarda bojājuma risks.

Pacientiem ar sirds slimību, kuriem nepieciešama ārstēšana, pegilētu liposomu doksorubicīnu drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku pacientam.

Uzmanība jāpievērš pacientiem ar sirds funkcijas traucējumiem, kas saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu.

Ja ir aizdomas par kardiomiopātiju, t.i., kreisā kambara izsviedes frakcija ir ievērojami samazināta, salīdzinot ar vērtību pirms ārstēšanas, un/vai kreisā kambara izsviedes frakcija ir mazāka nekā prognostiski nozīmīgā vērtība (piemēram, < 45 %), jāapsver endomiokardiālas biopsijas nepieciešamība, un terapijas turpināšanas ieguvums jāvērtē uzmanīgi, ņemot vērā

neatgriezeniska sirds bojājuma risku.

Sastrēguma sirds mazspēja kardiomiopātijas dēļ var rasties pēkšņi, bez iepriekšējām EKG pārmaiņām un var sākties arī vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Uzmanība jāpievērš pacientiem, kas iepriekš ir saņēmuši citus antraciklīnus. Nosakot doksorubicīna hidrohlorīda kopējo devu, jāņem vērā arī iepriekšēja (vai vienlaicīga) terapija ar kardiotoxiskiem savienojumiem, piemēram, citiem antraciklīniem/antrahinoniem vai, piemēram, 5-fluoruracilu.

Toksiska ietekme uz sirdi iespējama arī tad, ja kumulatīvā antraciklīna deva ir mazāka nekā 450 mg/m<sup>2</sup> pacientiem, kam iepriekš veikta videnes apstarošana, vai tiem, kas vienlaicīgi saņem ciklofosfamīda terapiju.

Kardiālā drošuma raksturojums, kas novērots, lietojot ieteikto dozēšanas shēmu gan krūts, gan olnīcuvēža ārstēšanai (50 mg/m<sup>2</sup>), ir tāds pats kā lietojot 20 mg/m<sup>2</sup> devu pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Kaulu smadzeņu nomākums

Daudziem ar pegilētu liposomu doksorubicīnu ārstētiem pacientiem ir sākotnējs kaulu smadzeņu nomākums tādu faktoru dēļ kā esoša HIV slimība vai vairāku zāļu vienlaicīga vai iepriekšēja lietošana, vai kaulu smadzeņu audzēji. Pivotalajā pētījumā pacientēm ar olnīcu vēzi, kas ārstētas ar 50 mg/m<sup>2</sup> devu, kaulu smadzeņu nomākums parasti bija viegls vai vidēji stiprs, pārejošs un nebija saistīts ar neitropēniskas infekcijas epizodēm vai sepsi. Turklāt kontrolētā pegilēta liposomu doksorubicīna pret topotekānu klīniskajā pētījumā ar ārstēšanu saistītas sepses sastopamība ar pegilēta liposomu doksorubicīnu ārstētām olnīcu vēža pacientēm bija stipri mazāka, salīdzinot ar topotekāna ārstēšanas grupu. Līdzīgu zemu kaulu smadzeņu nomākuma sastopamību novēroja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kas saņēma pegilēta liposomu doksorubicīnu pirmās izvēles klīniskajā pētījumā. Pretēji pieredzei, kas iegūta pacientēm ar krūts vai olnīcu vēzi, pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, kaulu smadzeņu nomākums ir devu ierobežojoša nevēlamā blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ņemot vērā iespējamo kaulu smadzeņu nomākumu, pegilēta liposomu doksorubicīna terapijas kursa laikā periodiski un vismaz pirms katras pegilēta liposomu doksorubicīna devas ievadīšanas jāveic asins analīze.

Ilgstošs smags kaulu smadzeņu nomākums var izraisīt superinfekciju vai asiņošanu.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, salīdzinot ar bleomicīna/vinkristīna shēmu, oportūnistiskas infekcijas biežāk novēroja ārstēšanas laikā ar pegilētu liposomu doksorubicīnu. Pacientiem un ārstiem jāzina par šo biežuma pieaugumu un viņiem atbilstoši jārīkojas.

#### Sekundāras ļaundabīgas hematoloģiskas slimības

Tāpat kā lietojot citus DNS bojājošus pretaudzēju līdzekļus, pacientiem, kas ir saņēmuši kombinētu terapiju ar pegilētu liposomu doksorubicīnu, novēroja sekundāru akūtu mieloleikozi un mielodisplāziju, tādēļ visiem ar doksorubicīnu ārstētiem pacientiem jāatrodas hematoloģiskā uzraudzībā.

#### Sekundāri jaunveidojumi mutes dobumā

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri ilgstoši (ilgāk par gadu) ir saņēmuši pegilētu liposomu doksorubicīnu vai kuriem kopējā pegilēta liposomu doksorubicīna saņemtā deva ir lielāka par 720 mg/m<sup>2</sup>, ir aprakstīts sekundārs mutes dobuma vēzis. Sekundāra mutes dobuma vēža gadījumi ir diagnosticēti gan pegilēta liposomu doksorubicīna terapijas laikā, gan līdz sešiem gadiem pēc pēdējās devas ievadīšanas. Pacienti regulāri jāizmeklē, lai noteiktu, vai mutes dobumā nav čūlas vai jebkāds diskomforts mutē, kas var liecināt par sekundāru mutes dobuma vēzi.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Dažu minūšu laikā pēc pegilēta liposomu doksorubicīna infūzijas sākšanas var rasties būtiskas un



dažreiz dzīvībai bīstamas infūzijas reakcijas, kam raksturīgas alerģijai līdzīgas vai anafilaktoīda veida reakcijas ar tādiem simptomiem kā astma, pietūkums, nātrene, sāpes krūtīs, drudzis, hipertensija, tahikardija, nieze, svīšana, aizdusa, sejas tūska, drebuļi, sāpes mugurā, saspringuma sajūta krūtīs un rīklē un/vai hipotensija. Ļoti reti saistībā ar infūzijām tika novērotas konvulsijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Uz laiku pārtraucot infūziju, šie simptomi parasti izzūd bez papildu terapijas. Tomēr tūlītējai lietošanai jābūt pieejamām zālēm šo simptomu ārstēšanai (piemēram, prethistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem, adrenalīnam un antikonvulsantiem), kā arī neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Vairumam pacientu pēc visu simptomu izzušanas ārstēšanu var atsākt, un šie simptomi nerodas atkārtoti. Infūzijas reakcijas reti rodas atkārtoti pēc pirmā ārstēšanas cikla. Lai mazinātu infūzijas reakciju risku, sākumdeva jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 1 mg/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Plaukstu un pēdu eritrodizestēzijas (PPE) sindroms

PPE ir raksturīgi sāpīgi makulāri apsārtuši ādas izsitumi. Ja pacientam rodas šāda patoloģija, tas parasti notiek pēc diviem vai trijiem ārstēšanas cikliem. Stāvoklis parasti uzlabojas pēc 1–2 nedēļām, bet dažreiz līdz pilnīgai atlabšanai var paiet pat 4 nedēļas vai vairāk. PPE profilaksei un ārstēšanai ir izmantots piridoksīns 50–150 mg dienā un kortikosteroīdi, tomēr šo zāļu lietošana 3. fāzes pētījumos nav vērtēta. Citas PPE profilakses un ārstēšanas stratēģijas ir plaukstu un pēdu turēšana vēsumā, tās pakļaujot vēsa ūdens iedarbībai (mērcēšana, vanna vai pelde), izvairīšanās no pārmērīgi silta vai karsta ūdens un plaukstu un pēdu neierobežošana (atteikšanās no zeķēm, cimdkiem vai ciešiem apaviem). PPE galvenokārt ir saistīta ar izmantojamo devu shēmu, un PPE ir iespējams mazināt par 1–2 nedēļām pagarinot devu ievadīšanas starplaiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), tomēr dažiem pacientiem šī reakcija var būt smaga un novājinoša, un tās dēļ var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

Intersticiāla plaušu slimība (IPS), kura var sākties akūti, ir novērota pacientiem, kuri saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu, tostarp novēroti letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam pasliktinās respiratoriskie simptomi, piemēram, dispnoja, sauss klepus un drudzis, ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošana ir jāpārtrauc, un pacientam nekavējoties jāveic izmeklējumi. Ja IPS ir apstiprināta, ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošanu nedrīkst turpināt, un pacients ir atbilstoši jāārstē.

#### Ekstravazācija

Lai gan par lokālu nekrozi pēc ekstravazācijas ir ziņots ļoti reti, pegilēts liposomu doksorubicīns tiek uzskatīts par kairinošu. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka doksorubicīna hidrohlorīda ievadīšana liposomālas zāļu formas veidā mazina ekstravazācijas radītu bojājumu iespējamību. Ja rodas jebkādas ekstravazācijas pazīmes vai simptomi (piemēram, dedzināšanas sajūta vai eritēma), infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāatsāk citā vēnā. Lokālo reakciju var mazināt ekstravazācijas vietai aptuveni uz 30 minūtēm pielikts ledus. Pegilētu liposomu doksorubicīnu nav atļauts ievadīt intramuskulāri vai subkutāni.

#### Cukura diabēta pacientiem

Pegilēts liposomu doksorubicīns satur saharozi un deva tiek ievadīta ar 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām.

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Informāciju par biežākām nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ vajadzēja mainīt devu vai pārtraukt zāļu lietošanu, skatīt 4.8. apakšpunktā.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar pegilētu liposomu doksorubicīnu nav veikti, bet II fāzes kombinēti pētījumi ar tradicionāliem ķīmijterapijas līdzekļiem ir veikti pacientēm ar

ginekoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem. Jāievēro piesardzība, lietojot vienlaicīgi zāles, kam ir zināma mijiedarbība ar standarta doksorubicīna hidrohlorīdu. Pegilēts liposomu doksorubicīns, tāpat kā citi doksorubicīna hidrohlorīdu saturoši līdzekļi, var pastiprināt citu pretvēža līdzekļu toksisko iedarbību. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar norobežotiem audzējiem (tostarp krūts un olnīcu vēzi), kas vienlaicīgi ir saņēmuši ciklofosfamīdu vai taksānus, jaunu papildu toksicitāti nenovēroja. Pacientiem ar AIDS, lietojot standarta doksorubicīna hidrohlorīdu, ziņots par ciklofosfamīda izraisīta hemorāģiska cistīta paasinājumu un 6-merkaptopurīna toksiskās ietekmes pastiprināšanos uz aknām. Jāievēro piesardzība, ja vienlaikus jālieto jebkādi citi citotoksiskie līdzekļi, īpaši mielotoksiski līdzekļi.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ņemot vērā doksorubicīna hidrohlorīda genotoksisko potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu), sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstējoties ar pegilētu liposomu doksorubicīnu un 8 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas, jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Vīriešiem, saņemot pegilētu liposomu doksorubicīnu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas, ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neklūt par tēvu.

##### Grūtniecība

Iespējams, ka doksorubicīna hidrohlorīds, lietojot grūtniecības laikā, izraisa nopietnas iedzimtas anomālijas. Tādēļ pegilētu liposomu doksorubicīnu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūti nepieciešams.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pegilēts liposomu doksorubicīns izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Tā kā daudzas zāles, tajā skaitā antraciklīni, izdalās mātes pienā un var izraisīt būtiskas blakusparādības bērnam, kuru baro ar krūti, sievietei jāpārtrauc barošana ar krūti pirms ārstēšanas sākšanas ar pegilētu liposomu doksorubicīnu. Veselības aprūpes speciālisti iesaka ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no HIV pārnesšanas.

##### Fertilitāte

Doksorubicīna hidrohlorīda ietekme uz cilvēka fertilitāti nav vērtēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pegilēts liposomu doksorubicīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr klīniskajos pētījumos līdz šim reti (< 5 %) ar pegilēta liposomu doksorubicīna lietošanu bija saistīts reibonis un miegainība. Pacientiem, kam rodas šīs reakcijas, jāizvairās vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ( $\geq 20\%$  pacientu) novērotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, slikta dūša, leukopēnija, anēmija un nespēks.

Smagas nevēlamās blakusparādības (3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības radās  $\geq 2\%$  pacientu) bija neitropēnija, PPE, leukopēnija, limfopēnija, anēmija, trombocitopēnija, stomatīts, nespēks, caureja, vemšana, slikta dūša, paaugstināta ķermeņa temperatūra, aizdusa un pneimonija. Retāk ziņotās smagās nevēlamās blakusparādības bija *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija, sāpes vēderā, citomegalovīrusa infekcija, tajā skaitā citomegalovīrusa izraisīts horioretinīts, astēnija, sirds apstāšanās, sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja, plaušu embolija, tromboflebīts, venoza tromboze, anafilaktiska reakcija, anafilaktoīda reakcija, toksiska epidermas nekrolīze un Stīvensa-Džonsona sindroms.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

5. tabulā ir apkopojums par zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām, kas 4231 pacientam novērotas ar pegilēta liposomu doksorubicīnu ārstējot krūts vēzi, olnīcu vēzi, multiplo mielomu un ar AIDS saistītu KS. Iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības, un tās ir apzīmētas ar "b". Biežums definēts kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ) bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības nepieciešamības gadījumā ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**5. tabula. Ar pegilētu liposomu doksorubicīnu ārstētajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības**

Orgānu sistēmas grupa	Visu pakāpju reakciju biežums	Zāļu nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Sepse
		Pneimonija
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> izraisīta pneimonija
		Citomegalovīrusu infekcija, tai skaitā citomegalovīrusa izraisīts horioretinīts
		<i>Mycobacterium avium</i> kompleksa izraisīta infekcija
		Kandidoze
		<i>Herpes zoster</i>
		Urīnceļu infekcija
		Infekcija
		Augšējo elpceļu infekcija
		Mutes kandidoze
		Folikulīts
		Faringīts
	Nazofaringīts	
Retāk	Reti	<i>Herpes simplex</i>
		Sēnīšu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Nav zināms	Oportūnistiska infekcija (tai skaitā <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isoptora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> un tuberkuloze) <sup>a</sup>
		Akūta mieloleikoze <sup>b</sup>
		Mielodisplastiskais sindroms <sup>b</sup>
		Jaunveidojums mutē <sup>b</sup>

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija
		Neitropēnija
		Limfopēnija
		Anēmija (arī hipohroma)
	Bieži	Trombocitopēnija
		Febrila neitropēnija
	Retāk	Pancitopēnija
		Trombocitoze
Reti	Kaulu smadzeņu mazspēja	

Īmūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
		Anafilaktiska reakcija
	Reti	Anafilaktoīda reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Kaheksija
		Dehidratācija
		Hipokaliēmija
		Hiponatriēmija
	Retāk	Hipokalciēmija
		Hiperkaliēmija
Hipomagnīēmija		
Psihiskie traucējumi	Bieži	Apjukums
		Trauksme
		Depresija
		Bezmiags
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Perifēra neiropātija
		Perifēra sensora neiropātija
		Neiralģija
		Parestēzija
		Hipoestēzija
		Disgeizija
		Galvassāpes
		Letargija
	Reibonis	
	Retāk	Polineiropātija
		Krampji
		Sinkope
		Dizestēzija
Miegainība		
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts
	Retāk	Redzes miglošanās
		Pastiprināta asarošana
	Reti	Retinīts
Sirds funkcijas traucējumi <sup>a</sup>	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Sirdsklauves
		Sirds apstāšanās
		Sirds mazspēja
		Sastrēguma sirds mazspēja
		Kardiomiopātija
		Kardiotoksicitāte
	Rare	Ventrikulāra aritmija
		Hisa kūlīša labā zara blokāde
	Impulsu pārvades traucējumi	

		Atrioventrikulāra blokāde
		Cianoze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
		Hipotensija

		Pietvīkums
	Retāk	Plaušu embolija
		Nekroze infūzijas vietā (tai skaitā mīksto audu nekroze un ādas nekroze)
		Flebīts
		Ortostatiska hipotensija
	Reti	Tromboflebīts.
		Venoza tromboze
		Asinsvadu paplašināšanās
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa
		Aizdusa slodzes laikā
		Deguna asiņošana
		Klepus
	Retāk	Astma
		Diskomforta sajūta krūtīs
	Reti	Spiediena sajūta rīklē
	Nav zināms	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Stomatīts
		Slikta dūša
		Vemšana
		Caureja
		Aizcietējums
	Bieži	Gastrīts
		Aftozs stomatīts
		Čūlas mutē
		Dispepsija
		Disfāģija
		Ezofagīts
		Sāpes vēderā
		Sāpes vēdera augšdaļā
		Sāpes mutē
		Sausums mutē
	Retāk	Flatulence
		Gingivīts
	Reti	Glosīts
		Lūpu čūlas
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Plaukstu un pēdu eritrodizestēzijas sindroms <sup>a</sup>
		Izsitumi (tajā skaitā eritematozi, makulopapulāri un papulāri)
		Alopēcija
	Bieži	Ādas lobīšanās
		Pūšļi
		Ādas sausums
		Eritēma
		Nieze
		Hiperhidroze
		Ādas hiperpigmentācija
	Retāk	Dermatīts

		Eksfoliatīvs dermatīts
		Akne
		Ādas čūlas
		Alerģisks dermatīts
		Nātrene
		Ādas krāsas pārmaiņas
		Petēhijas
		Pigmentācijas traucējumi
		Nagu bojājumi
	Reti	Toksiska epidermas nekrolīze
		Multiformā eritēma
		Bullozs dermatīts
		Lihenoīda keratoze
	Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>b</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Skeleta muskuļu sāpes (tajā skaitā krūškurvja skeleta muskuļu sāpes, muguras sāpes un sāpes ekstremitātēs)
	Bieži	Muskuļu spazmas
		Muskuļu sāpes
		Locītavu sāpes
		Kaulu sāpes
	Retāk	Muskuļu vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Dizūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi	Retāk	Sāpes krūšu dziedzeros
	Reti	Maksts infekcija
		Sēklinieku eritēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra
		Nespēks
	Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija
		Sāpes
		Sāpes krūtīs
		Gripai līdzīgi simptomi
		Drebuļi
		Ģlotādu iekaisums
		Astēnija
		Savārgums
		Tūska
		Perifēra tūska
	Retāk	Ekstravazācija ievadīšanas vietā
		Reakcija injekcijas vietā
		Sejas tūska
		Hipertermija
	Reti	Ģlotādas bojājums
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Samazināta izsviedes frakcija

	Reti	Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti (tajā skaitā paaugstināts bilirubīna, alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Starojuma atkārtotas iedarbības fenomens <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Skatīt "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"

<sup>b</sup> Pēcreģistrācijas periodā novērota nevēlama blakusparādība

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Plaukstu un pēdu eritrodizestēzija*

Pētījumos par krūts/olnīcu vēža ārstēšanu visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija plaukstu un pēdu eritrodizestēzija (PPE). Pētījumos par krūts un olnīcu vēža ārstēšanu ziņotā PPE kopējā sastopamība bija attiecīgi 41,3 % un 51,1 %. Šī reakcija vairumā gadījumu bija viegla, un ir ziņots, ka smagi (3. pakāpes) gadījumi bija attiecīgi 16,3 % un 19,6 % pacientu. Ziņots, ka dzīvībai bīstamo (4. pakāpes) gadījumu sastopamība bija < 1 %. Retos gadījumos PPE dēļ bija pilnībā jāpārtrauc ārstēšana (attiecīgi 1,9 % un 10,8 % gadījumu). Ziņots, ka PPE bija 16 % ar pegilēta liposomu doksorubicīna un bortezumiba kombināciju ārstēto multiplās mielomas slimnieku. 3. pakāpes PPE bija novērota 5 % pacientu. Par 4. pakāpes PPE nav ziņots. Ar AIDS saistītās KS slimnieku populācijā PPE rādītājs bija būtiski mazāks (1,3 % jebkuras pakāpes, 0,4 % 3. pakāpes PPE, 4. pakāpes PPE nav novērota). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### *Oportūnistiskas infekcijas*

Pegilēta liposomu doksorubicīna klīniskajos pētījumos bieži ir novērotas ar elpceļiem saistītas nevēlamas blakusparādības, kas AIDS slimnieku populācijā var būt saistītas ar oportūnistiskām infekcijām (OI). KS slimniekiem pēc pegilēta liposomu doksorubicīna lietošanas ir novērotas oportūnistiskas infekcijas, un tās bieži ir novērotas pacientiem ar HIV izraisītu imūndeficītu. Klīniskajos pētījumos OI visbiežāk ir izpaudušās kā kandidoze, citomegalovīrusa infekcijas, *herpes simplex*, *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija un *Mycobacterium avium* kompleksa izraisītas infekcijas.

#### *Kardiotoksicitāte*

Ja kumulatīvā deva dzīves laikā ir > 450 mg/m<sup>2</sup> vai mazāka pacientiem ar kardiāliem riska faktoriem, doksorubicīna terapija palielina sastrēguma sirds mazspējas sastopamību. Endomiokardiālā biopsijā 9 no 10 pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, kas saņēma par 460 mg/m<sup>2</sup> lielākas pegilēta liposomu doksorubicīna kumulatīvās devas, neguva pierādījumus antraciklīna izraisītai kardiomiopātijai. Ieteicamā pegilēta liposomu doksorubicīna deva pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, ir 20 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 2–3 nedēļām. Lai sasniegtu kumulatīvo devu, kad šiem pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS, būtu jāapsver toksiska ietekme uz sirdi (> 400 mg/m<sup>2</sup>), būtu nepieciešami vairāk nekā 20 pegilēta liposomu doksorubicīna terapijas kursi 40 līdz 60 nedēļu laikā.

Endomiokardiālas biopsijas veica arī 8 pacientiem ar norobežotu audzēju, kuriem kumulatīvā antraciklīna deva bija 509–1 680 mg/m<sup>2</sup>. Kardiotoksicitātes vērtējums pēc *Billingham* skalas bija 0–1,5. Šis vērtējums liecina, ka toksiska ietekme uz sirdi nav novērota, vai tā ir viegla.

Pivotālā III fāzes pētījumā, salīdzinot ar doksorubicīnu, 58/509 (11,4 %) randomizēto pacientu (10 pacienti ārstēti ar pegilēta liposomu doksorubicīna 50 mg/m<sup>2</sup> devu ik pēc 4 nedēļām, salīdzinot ar 48 pacientiem, kas ārstēti ar doksorubicīna 60 mg/m<sup>2</sup> devu ik pēc 3 nedēļām) tika sasniegti protokolā noteiktie kardiotoksicitātes kritēriji ārstēšanas laikā un/vai novērošanas periodā. Toksisku ietekmi uz sirdi definēja kā samazināšanos par 20 punktiem

vai vairāk, salīdzinot ar izejas līmeni, ja KKIF miera stāvoklī saglabājās normas robežās, vai samazināšanos par 10 punktiem vai vairāk, ja KKIF novirzījās no normas (mazāka par normas apakšējo robežu). Nevienam no 10 pegilēta liposomu doksorubicīna pacientiem, kuriem pēc KKIF kritērijiem bija vērojama toksiska ietekme uz sirdi, neradās SSM pazīmes un simptomi. Turpretī 10 no 48 ar doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, kuriem pēc KKIF kritērijiem bija vērojama toksiska ietekme uz sirdi, radās arī SSM pazīmes un simptomi.

Pacientiem ar norobežotiem audzējiem, ietverot pacienšu apakšgrupu ar krūts un olnīcu vēzi, kas ārstēti ar 50 mg/m<sup>2</sup> cikla devu ar kumulatīvo antraciklīna devu līdz 1 532 mg/m<sup>2</sup>, klīniski nozīmīgu sirdsdarbības traucējumu biežums bija zems. No 418 pacientiem, kas ārstēti ar pegilēta liposomu doksorubicīna 50 mg/m<sup>2</sup> cikla devu un kuriem sākumā noteikta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) un veikts vismaz viens novērošanas mērījums ar MUGA skenēšanu, 88 pacientiem kumulatīvā antraciklīna deva bija > 400 mg/m<sup>2</sup>; šāds iedarbības līmenis ir saistīts ar palielinātu kardiovaskulārās toksicitātes risku, lietojot tradicionālo doksorubicīnu. Tikai 13 no šiem 88 pacientiem (15 %) bija vismaz viena klīniski nozīmīga KKIF pārmaiņa, kas definēta kā KKIF < 45 % vai samazināšanās par vismaz 20 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Turklāt tikai 1 pacients (kumulatīvā antraciklīna deva 944 mg/m<sup>2</sup>) pārtrauca pētījuma ārstēšanu sastrēguma sirds mazspējas klīnisko simptomu dēļ.

#### Starojuma atkārtotas iedarbības fenomens

Ādas reakcijas atkārtotās iedarbības staru terapijas dēļ, lietojot pegilēta liposomu doksorubicīnu, radās retāk.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Akūta doksorubicīna hidrohlorīda pārdozēšana pastiprina toksisko ietekmi, kas izpaužas ar mukoziņu, leukopēniju un trombocitopēniju. Akūtas pārdozēšanas ārstēšana pacientiem ar stipru kaulu smadzeņu nomākumu ietver hospitalizāciju, antibiotikas, trombocītu un granulocītu transfūzijas un simptomātisku mukoziņa ārstēšanu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citotoksiski līdzekļi (antraciklīni un līdzīgas vielas), ATĶ kods: L01DB01.

#### Darbības mehānisms

Doksorubicīna aktīvā sastāvdaļa ir doksorubicīna hidrohlorīds, citotoksiska antraciklīna antibiotika, kas iegūta no *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Precīzs doksorubicīna pretaudzēju darbības mehānisms nav zināms. Kopumā uzskata, ka DNS, RNS un olbaltumu sintēzes nomākums izraisa vairumu citotoksisko reakciju. To, iespējams, izraisa antraciklīna iekļaušanās starp DNS dubultspirāles blakus esošiem bāzu pāriem, tādējādi novēršot to atvīšanos replikācijai.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

III fāzes nejaušinātā pētījumā, salīdzinot pegilētu liposomu doksorubicīnu un doksorubicīnu pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, piedalījās 509 pacientes. Tika sasniegts protokolā noteiktais mērķis, kas apliecināja, ka pegilēts liposomu doksorubicīns nav vājāks par doksorubicīnu, riska attiecība (HR) dzīvildzei bez slimības progresēšanas (PFS - *progression*



*free survival*) bija 1,00 (95 % ticamības intervāls (TI) HR = 0,82 – 1,22). Ārstēšanas HR dzīvildzei bez slimības progresēšanas, koriģējot atbilstīgi prognostiskajiem mainīgajiem lielumiem, bija tāda pati kā PFS ārstēšanai nozīmēto pacientu grupā.

Toksiskās ietekmes uz sirdi primārā analīze liecināja, ka sirds notikuma attīstības risks kā antraciklīna kumulatīvās devas funkcija, lietojot pegilētu liposomu doksorubicīnu, bija būtiski mazāks nekā lietojot doksorubicīnu (HR = 3,16,  $p < 0,001$ ). Lietojot pegilētu liposomu doksorubicīnu par 450 mg/m<sup>2</sup> lielākās kumulatīvās devās, nebija sirds notikumu.

III fāzes salīdzinošo pētījumu, kurā salīdzināja pegilētu liposomu doksorubicīnu un topotekānu pacientēm ar epiteliālu olnīcu vēzi pēc neveiksmīgās pirmās izvēles, platīnu saturošas ķīmijterapijas, pabeidza 474 patientes. Konstatēja labvēlīgu ietekmi uz kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*) ar pegilētu liposomu doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar topotekānu ārstētiem pacientiem, par ko liecina riska attiecība (HR) 1,216 (95 % TI: 1,000; 1,478),  $p=0,050$ . Dzīvildzes rādītāji, lietojot pegilētu liposomu doksorubicīnu, 1., 2. un 3. gadā attiecīgi bija 56,3 %, 34,7 % un 20,2 % salīdzinājumā ar topotekānu – 54,0 %, 23,6 % un 13,2 %.

Pacientu apakšgrupai, kuriem bija pret platīnu jutīga slimība, starpība bija lielāka: HR 1,432 (95 % TI: 1,066; 1,923),  $p=0,017$ . Dzīvildzes rādītāji, lietojot pegilētu liposomu doksorubicīnu, 1., 2. un 3. gadā attiecīgi bija 74,1 %, 51,2 % un 28,4 % salīdzinājumā ar topotekānu – 66,2 %, 31,0 % un 17,5 %.

Pacientu apakšgrupai, kurai platīnu saturošo līdzekļu terapija bija neefektīva, ārstēšana bija līdzīga: HR 1,069 (95 % TI: 0,823; 1,387),  $p=0,618$ . Dzīvildzes rādītāji, lietojot pegilētu liposomu doksorubicīnu, 1., 2. un 3. gadā attiecīgi bija 41,5 %, 21,1 % un 13,8 % salīdzinājumā ar topotekānu – 43,2 %, 17,2 % un 9,5 %.

Randomizētā, paralēlu grupu, atklātā, daudzcentru III fāzes pētījumā, kurā pegilēta liposomu doksorubicīna kopā ar bortezomību kombinētās terapijas drošums un efektivitāte tika salīdzināta ar bortezomība monoterapiju, ārstējot pacientus ar multiplo mielomu, kuri bija saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju un kuriem nenovēroja slimības progresēšanu, saņemot antraciklīnus saturošu terapiju, piedalījās 646 patienti. Pacientiem, kurus ārstēja ar pegilēta liposomu doksorubicīnu kopā ar bortezomību kombinētā terapijā, bija ievērojami labāki rezultāti attiecībā uz terapijas primāro mērķa kritēriju, proti, laiku līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to progression*), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar bortezomība monoterapiju; par to liecināja riska samazināšanās (RS) par 35 % (95 % TI; 21–47 %),  $p < 0,0001$ , pamatojoties uz 407 TTP gadījumiem. TTP mediāna pacientiem, kuri saņēma bortezomība monoterapiju, bija 6,9 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma pegilētu liposomu doksorubicīnu kopā ar bortezomību kombinētā terapijā — 8,9 mēneši. Protokolā noteiktā starposma analīze (pamatojoties uz 249 TPP gadījumiem) bija par imeslu priekšlaicīgai pētījuma pārtraukšanai efektivitātes dēļ. Starposma analīzes rezultāti liecināja par TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI; 29–57 %),  $p < 0,0001$ . TTP mediāna pacientiem, kuri saņēma bortezomība monoterapiju bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma pegilēta liposomu doksorubicīnu kopā ar bortezomību kombinētā terapijā — 9,3 mēneši. Neraugoties uz to, ka šie rezultāti nav rūpīgi apsvērti, tie bija pamatā protokolā noteiktajai galīgajai analīzei. Pēc 8,6 gadus (mediāna) ilgiem novērojumiem veiktās kopējās dzīvildzes (OS) galīgās analīzes rezultāti neuzrādīja nozīmīgas OS atšķirības abās terapijas grupās. OS mediāna bortezomība monoterapiju saņēmušajiem pacientiem bija 30,8 mēneši (95 % TI 25,2–36,5) un 33,0 mēneši (95 % TI 28,9–37,1 mēnesis) pegilēta liposomu doksorubicīna un bortezomība kombināciju saņēmušajiem pacientiem.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pegilēts liposomu doksorubicīns ir ilgstoši cirkulējoša pegilēta liposomu doksorubicīna hidrohlorīda zāļu forma. Pegilētu liposomu virsmai ir pievienoti hidrofiliska polimēra metoksipolietilēnglikola (MPEG) segmenti. Šīs lineārās MPEG grupas stiepjas no liposomu virsmas, veidojot aizsargapvalku, kas mazina mijiedarbību starp lipīdu divslāņu membrānu un

plazmas sastāvdaļām. Tas ļauj pegilēta liposomu doksorubicīna liposomām ilgāk cirkulēt asinsritē. Pegilētās liposomas ir pietiekami mazas (vidējais diametrs aptuveni 100 nm), lai neskartas izkļūtu caur patoloģiskiem audzēju apgādājošiem asinsvadiem (ekstravazācija). Pierādījumi pegilētu liposomu izkļūšanai no asinsvadiem un to nokļūšanai un uzkrāšanai audzējos ir iegūti pelēm ar C-26 resnās zarnas karcinomu un transgēniskām pelēm ar KS līdžīgiem bojājumiem. Pegilētām liposomām ir arī zemas caurlaidības lipīdu matrice un iekšējā ūdens bufersistēma, kas kombinācijā nodrošina doksorubicīna hidrohlorīda iekapsulēšanu liposomās visu laiku, kamēr tās atrodas asinsritē.

Pegilēta liposomu doksorubicīna plazmas farmakokinētika cilvēkiem būtiski atšķiras no farmakokinētikas, kas aprakstīta literatūrā standarta doksorubicīna hidrohlorīda preparātiem. Mazās devās (10 – 20 mg/m<sup>2</sup>) pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētika bija lineāra. Pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētika 10 – 60 mg/m<sup>2</sup> devas robežās nebija lineāra. Standarta doksorubicīna hidrohlorīdam piemīt plaša izplatība audos (izkļiendes tilpums: 700 – 1 100 l/m<sup>2</sup>) un ātrs eliminācijas klīrens (24 – 73 l/h/m<sup>2</sup>). Turpretim doksorubicīna pegilēta liposomu farmakokinētiskās īpašības liecina, ka pegilēts liposomu doksorubicīns ir saistīts galvenokārt ar asinsvadu šķidruma tilpumu un ka doksorubicīna klīrens no asinīm ir atkarīgs no liposomālā nesēja. Doksorubicīns kļūst pieejams pēc tam, kad liposomas ir izkļuvušas no asinsvadiem un nokļuvušas audu telpā.

Līdzvērtīgās devās pegilēta liposomu doksorubicīna, kas ir galvenokārt pegilēts liposomu doksorubicīna hidrohlorīds (satur 90 – 95 % noteiktā doksorubicīna), koncentrācija plazmā un AUC ir būtiski augstāks nekā tiek sasniegts, lietojot standarta doksorubicīna hidrohlorīda preparātus.

Pegilētu liposomu doksorubicīnu nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

#### Populācijas farmakokinētika

Pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētiku vērtēja 120 pacientiem no 10 dažādiem klīniskajiem pētījumiem, izmantojot populācijas farmakokinētikas pieeju. Pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētiku 10 – 60 mg/m<sup>2</sup> devas robežās vislabāk raksturoja divu telpu nelineārs modelis ar 0. kārtas ievadi un *Michaelis-Menten* eliminācija. Pegilēta liposomu doksorubicīna vidējais iekšējais klīrens bija 0,030 l/h/m<sup>2</sup> (0,008 – 0,152 l/h/m<sup>2</sup>) un vidējais centrālais izkļiendes tilpums – 1,93 l/m<sup>2</sup> (0,96 – 3,85 l/m<sup>2</sup>), kas aptuveni atbilst plazmas tilpumam. Šķietamais pusperiods bija 24 – 231 h, vidēji 73,9 h.

#### Pacientes ar krūts vēzi

Pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētika, kas noteikta 18 pacientēm ar krūts karcinomu, bija līdžīga farmakokinētikai, kas noteikta lielākai 120 pacientu grupai ar dažāda veida vēzi. Vidējais iekšējais klīrens bija 0,016 l/h/m<sup>2</sup> (0,008 – 0,027 l/h/m<sup>2</sup>), vidējais centrālais izkļiendes tilpums bija 1,46 l/m<sup>2</sup> (1,10 – 1,64 l/m<sup>2</sup>). Vidējais šķietamais pusperiods bija 71,5 h (45,2 – 98,5 h).

#### Pacientes ar olnīcu vēzi

Pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētika, kas noteikta 11 pacientēm ar olnīcu karcinomu, bija līdžīga farmakokinētikai, kas noteikta lielākai 120 pacientu grupai ar dažāda veida vēzi. Vidējais iekšējais klīrens bija 0,021 l/h/m<sup>2</sup> (0,009 – 0,041 l/h/m<sup>2</sup>), vidējais centrālais izkļiendes tilpums bija 1,95 l/m<sup>2</sup> (1,67 – 2,40 l/m<sup>2</sup>). Vidējais šķietamais pusperiods bija 75,0 h (36,1 – 125 h).

#### Ar AIDS saistītas KS pacienti

Pegilēta liposomu doksorubicīna plazmas farmakokinētiku vērtēja 23 pacientiem ar KS, kas saņēma vienreizēju 20 mg/m<sup>2</sup> devu 30 min infūzijas veidā. Pegilēta liposomu doksorubicīna farmakokinētiskie rādītāji (atspoguļo galvenokārt pegilētu liposomu doksorubicīna hidrohlorīdu un zemu neiekapsulēta doksorubicīna hidrohlorīda līmeni), kas novēroti pēc 20 mg/m<sup>2</sup> devas lietošanas, parādīti 6. tabulā

**10. tabula. Farmakokinētiskie rādītāji ar pegilētu liposomu doksorubicīnu ārstētiem pacientiem, kam ir ar AIDS saistīta KS**

	Vidējais ± standarta kļūda
Rādītājs	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23)
Maksimālā koncentrācija plazmā* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmas klīrens(l/h/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Izplatības tilpumam (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ <sub>1</sub> pusperiods (stundas)	5,2 ± 1,4
λ <sub>2</sub> pusperiods (stundas)	55,0 ± 4,8

\* Noteikts 30 minūšu infūzijas beigās.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu pētījumos, kas veikti ar dzīvniekiem, pegilēta liposomu doksorubicīna toksiskās īpašības ir ļoti līdzīgas tām, kādas novērotas cilvēkiem, kas saņem ilgstošas standarta doksorubicīna hidrohlorīda infūzijas. Lietojot pegilētu liposomu doksorubicīnu, doksorubicīna hidrohlorīda iekapsulēšana pegilētās liposomās izraisa šādas dažāda stipruma reakcijas, kā norādīts tālāk.

#### Toksiska ietekme uz sirdi

Pētījumos ar trušiem pierādīts, ka pegilēta liposomu doksorubicīna toksiskā ietekme uz sirdi ir mazāka nekā tradicionāliem doksorubicīna hidrohlorīda preparātiem.

#### Toksiska ietekme uz ādu

Pētījumos, kas veikti pēc atkārtotas pegilēta liposomu doksorubicīna lietošanas žurkām un suņiem, lietojot klīniski atbilstošas devas, novēroja nopietnu ādas iekaisumu un čūlu veidošanos. Pētījumā ar suņiem šo bojājumu rašanos un smagumu mazināja, samazinot devu vai pagarinot starplaiku starp devām. Līdzīgi ādas bojājumi, kas aprakstīti kā palmāri-plantāra eritrodizestēzija, novēroti arī pacientiem pēc ilgstošas intravenozas infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Anafilaktoīda atbildes reakcija

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem pēc pegilētu liposomu (placebo) lietošanas novēroja akūtu atbildes reakciju ar hipotensiju, gļotādu bālumu, siekalošanos, vemšanu un paaugstinātas aktivitātes periodiem, kam sekoja samazināta aktivitāte un letarģija. Līdzīgu, bet vājāku atbildes reakciju novēroja arī ar pegilētu liposomu doksorubicīnu un standarta doksorubicīnu ārstētiem suņiem.

Hipotensīvo atbildes reakciju mazināja, iepriekš veicot ārstēšanu ar prehistamīna līdzekļiem. Tomēr atbildes reakcija nebija dzīvībai bīstama, un suņi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ātri atveseļojās.

#### Vietējā toksicitāte

Zemādas panesamības pētījumi liecina, ka pegilētu liposomu doksorubicīns, pretēji standarta doksorubicīna hidrohlorīdam, pēc iespējamās ekstravazācijas izraisa vājāku vietēju kairinājumu vai audu bojājumu.

#### Mutagenitāte un kancerogenitāte

Kaut gan nav veikti pētījumi ar pegilētu liposomu doksorubicīnu, doksorubicīna hidrohlorīds, kas ir pegilēta liposomu doksorubicīna farmakoloģiski aktīvā sastāvdaļa, ir mutagēns un kancerogēns. Pegilētas placebo liposomas nav ne mutagēnas, ne genotoksiskas.

Reproduktīva toksicitāte Pēc vienreizējas 36 mg/kg devas ievadīšanas pelēm pegilēts liposomu doksorubicīns izraisīja vieglu līdz vidēji izteiktu olnīcu un sēklinieku atrofiju. Pēc atkārtotas ≥

0,25 mg/kg dienas devas ievades žurkām konstatēja samazinātu sēklinieku masu un hipospermiju, suņiem pēc atkārtotas 1 mg/kg dienas devas ievades konstatēja difūzu sēklas kanāliņu deģenerāciju un stipru spermatoģenēzes pavājināšanos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Nefrotoksicitāte

Pētījumā pierādīts, ka pegilēta liposomu doksorubicīna viena intravenoza deva, kas divas reizes pārsniedz klīnisko devu, izraisa nieru toksicitāti pērtiķiem. Toksiska iedarbība uz nierēm novērota, lietojot pat mazākas atsevišķas doksorubicīna HCl devas žurkām un trušiem. Tā kā pegilēta liposomu doksorubicīna pēcreģistrācijas drošuma datu bāzes novērtēšana pacientiem neliecina par nozīmīgu pegilēta liposomu doksorubicīna nefrotoksicitāti, šie rezultāti pērtiķiem var būt nenozīmīgi, novērtējot risku pacientam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

N-(karbonilmetoksipolietilēnglikols-2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamīns, nātrija sāls (MPEG 2000-DSPE)

Hidrogenēts sojas fosfatidilholīns (HSPC)

Holesterīns

Amonija sulfāts (E 517)

Saharoze (E 473)

Histidīns

Koncentrēta sālsskābe (E 507) (pH pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (E-524) (pH pielāgošanai)

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

18 mēneši.

Pēc atšķaidīšanas:

- ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 h temperatūrā 2°C – 8°C;
- no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 h temperatūrā 2°C – 8°C;
- daļēji izlietoti flakoni ir jāiznīcina.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasadēt.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1. tipa stikla flakons ar silikonizētu pelēku brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, flakona tilpums ir 10 ml (20 mg) vai 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal ir pieejams atsevišķā iepakojumā vai iepakojumā pa 10 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nelietojiet materiālu, ja tajā redzamas nogulsnes vai kādas daļiņas.

Ar ZOLSKETIL pegylated liposomal dispersiju jārīkojas uzmanīgi. Jālieto cimdi. Ja ZOLSKETIL pegylated liposomal nokļūst uz ādas vai gļotādām, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet to ar ziepēm un ūdeni. ZOLSKETIL pegylated liposomal jāsaņem lietošanai un jāiznīcina tāpat kā citi pretvēža līdzekļi, atbilstoši vietējām prasībām.

Nosakiet lietojamo ZOLSKETIL pegylated liposomal devu (ņemot vērā ieteikto devu un pacienta ķermeņa virsmas laukumu). Ievelciet sterilā šļircē nepieciešamo ZOLSKETIL pegylated liposomal daudzumu. Stingri jāievēro aseptikas tehnika, jo ZOLSKETIL pegylated liposomal nesatur konservantus vai bakteriostatiskas vielas. Atbilstošā ZOLSKETIL pegylated liposomal deva pirms lietošanas jāatšķaida ar 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām. Devām < 90 mg ZOLSKETIL pegylated liposomal jāatšķaida ar 250 ml un ≥ 90 mg devām ZOLSKETIL pegylated liposomal jāatšķaida ar 500 ml šķīduma. Šādu daudzumu var ievadīt infūzijas veidā 60 vai 90 minūšu laikā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Cita šķīdinātāja, izņemot 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma infūzijām, lietošana vai bakteriostatiska līdzekļa, piemēram, benzilspirta, klātbūtne var izraisīt ZOLSKETIL pegylated liposomal nogulsnešanos.

ZOLSKETIL pegylated liposomal infūziju sistēmu ieteicams pievienot 50 mg/ml (5%) glikozes intravenozas infūzijas sistēmas sānu atzaram. Infūziju var veikt perifērā vēnā. Nelietot sistēmas ar filtriem.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039, Barcelona,  
Spānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās atļaujas datums: 2022. gada 31. maijs.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200, Utrecht, 3526 KV,  
Nīderlande

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un RPP atjaunināšanas datumi sakrīt, tos var iesniegt vienlaikus.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA - KASTĪTE

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS 20 mg/10 ml

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju dispersijas  
pagatavošanai  
*doxorubicini hydrochloridum*

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml ZOLSKETIL pegylated liposomal satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: hidroģenēts sojas fosfatidilholīns, N-(karbonilmetoksipolietilēnglikols-2000)-1,2-  
distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamīns, nātrija sāls (MPEG 2000-DSPE), holesterīns,  
amonija sulfāts, histidīns, saharoze, ūdens injekcijām, koncentrēta sālskābe, nātrija  
hidroksīds

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons  
10 flakoni  
20 mg/10 ml

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Citotoksisks

Daļēji izlietotie flakoni ir jāiznīcina.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1629/001 (1 flakons)  
EU/1/22/1629/002 (10 flakoni)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA- KASTĪTE

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS 50 mg/25 ml

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai  
*doxorubicini hydrochloridum*

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml Zolsketil pegylated liposomal satur 2 mg doksorubicīna hidrohlorīda.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: hidroģenēts sojas fosfatidilholīns, N-(karbonilmetoksipolietilēnglikols-2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamīns, nātrija sāls (MPEG 2000-DSPE), holesterīns, amonija sulfāts, histidīns, saharoze, ūdens injekcijām, koncentrēta sālsskābe, nātrija hidroksīds

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons  
10 flakoni  
50 mg/25 ml

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Citotoksisks

Daļēji izlietotie flakoni ir jāiznīcina.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1629/003 (1 flakons)  
EU/1/22/1629/004 (10 flakoni)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
(FLAKONA ETIĶETE)  
20 mg/10 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterils koncentrāts  
*doxorubicini hydrochloridum*

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

20 mg/10 ml

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
(FLAKONA ETIĶETE)**

**ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterils koncentrāts  
*doxorubicini hydrochloridum*

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS <, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

50 mg/25 ml

**6. CITA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrāts infūziju dispersijas pagatavošanai doksorubicīna hidrohlorīds (*doxorubicini hydrochloridum*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ZOLSKETIL pegylated liposomal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošanas
3. Kā lietot ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir ZOLSKETIL pegylated liposomal un kādam nolūkam to lieto**

ZOLSKETIL pegylated liposomal ir pretaudzēju līdzeklis.

ZOLSKETIL pegylated liposomal lieto krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām ir sirdsdarbības traucējumu risks. ZOLSKETIL pegylated liposomal lieto arī olnīcu vēža ārstēšanai. To lieto, lai iznīcinātu vēža šūnas, samazinātu audzēju, aizkavētu audzēja augšanu un pagarinātu dzīvildzi.

Kombinācijā ar citām zālēm, proti, bortezomību, ZOLSKETIL pegylated liposomal izmanto arī multiplās mielomas (asins vēža) ārstēšanā pacientiem, kas saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju.

ZOLSKETIL pegylated liposomal lieto arī Kapoši sarkomas mazināšanai, tostarp, lai padarītu to plakanāku, gaišāku un pat samazinātu audzēju. Var mazināties vai izzust arī citi Kapoši sarkomas simptomi, piemēram, pietūkums ap audzēju.

ZOLSKETIL pegylated liposomal satur zāles, kas var ietekmēt šūnas, selektīvi iznīcinot vēža šūnas. ZOLSKETIL pegylated liposomal sastāvā esošais doksorubicīna hidrohlorīds ir ieslēgts sīkās lodītēs, kuras sauc par pegilētām liposomām, kas palīdz nogādāt zāles no asinsrites vēža audos nevis veselos, normālos audos.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošanas**

**Nelietojiet ZOLSKETIL pegylated liposomal šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret doksorubicīna hidrohlorīdu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Jums jāpastāsta ārstam par visu turpmāk minēto:

- ja Jums ārstē sirds vai aknu slimību;
- ja Jums ir cukura diabēts, jo ZOLSKETIL pegylated liposomal satur cukuru, kura dēļ var būt nepieciešams pielāgot cukura diabēta ārstēšanu;

- ja Jums ir Kapoši sarkoma un izoperēta liesa;
- ja mutē novērojat čūlas, krāsas pārmaiņas vai jebkādu diskomfortu;
- ja Jūsu kaulu smadzenes neražo pietiekami daudz asins šūnu;
- ja Jums ir vēzis, kura dēļ kaulu smadzenes veido patoloģiskas asins šūnas;
- ja Jums ir sāpīgi, makulāri apsārtuši ādas izsitumi;
- ja Jums ir vezikantu šķidrums vai zāļu noplūde no vēnas apkārtējos audos;
- ja Jums ir plaukstu-pēdu sindroms (apsārtums, pietūkums un tūlznas (šķidrums kabatas starp ādas augšējiem slāņiem) uz plaukstām un pēdām).

#### Stratēģija plaukstu-pēdu sindroma profilaksei un ārstēšanai:

- ja iespējams, mērcējiet plaukstu un/vai pēdas auksta ūdens bļodā (piemēram, skatoties televizoru, lasot vai klausoties radio);
- plaukstu un pēdas nedrīkst būt nosegtas (nevalkājiet cimdus, zeķes u.c.);
- uzturieties vēsās vietās;
- karstā laikā ejiet vēsā vannā;
- izvairieties no enerģiskām nodarbēm, kas var radīt pēdu traumu (piemēram, skriešanas);
- izvairieties no ādas pakļaušanas ļoti karsta ūdens iedarbībai (piemēram, džakuzi vannā, saunā);
- izvairieties no ciešu apavu vai augstapapēžu kurpju valkāšanas.

#### Piridoksīns (B<sub>6</sub> vitamīns):

- B<sub>6</sub> vitamīnu var iegādāties bez receptes.
- lietojiet 50 – 150 mg dienā, līdzko parādās pirmās apsārtuma pazīmes vai tirpšana.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS) ir novērota pacientiem, kuri saņem pegilētu liposomu doksorubicīnu, tostarp novēroti letāli gadījumi. Intersticiālas plaušu slimības (IPS) simptomi ir klepus un elpas trūkums, dažreiz ar drudzi, un šos simptomus neizraisa fiziskās aktivitātes. Ja Jums ir radušies simptomi, kas varētu liecināt par intersticiālu plaušu slimību, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

#### **Bērni un pusaudži**

ZOLSKETIL pegylated liposomal nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

#### **Citas zāles un ZOLSKETIL pegylated liposomal**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes;
- par visiem citiem vēža ārstēšanas līdzekļiem, ko Jūs lietojat vai esat lietojis, jo īpaša uzmanība nepieciešama gadījumā, ja tiek veikta ārstēšana, kas mazina balto asins ķermenīšu skaitu, jo tas var izraisīt arī turpmāku balto asins ķermenīšu skaita samazināšanos. Ja Jūs neesat pārliecināts par to, kādu ārstēšanu Jūs esat saņēmis, vai par slimībām, ko esat pārcietis, konsultējieties ar ārstu.

#### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Tā kā ZOLSKETIL pegylated liposomal aktīvā sastāvdaļa doksorubicīna hidrochlorīds var izraisīt iedzimtus defektus, ir svarīgi informēt ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums ir grūtniecība. Sievietēm jāizvairās no grūtniecības iestāšanās un jālieto kontracepcija ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošanas laikā un 8 mēnešus pēc ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošanas pārtraukšanas. Vīriešiem jālieto kontracepcija ZOLSKETIL pegylated liposomal lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc ZOLSKETIL pegylated liposomal terapijas pārtraukšanas, lai partneri neiestātos grūtniecībā.

Tā kā doksorubicīna hidrochlorīds var kaitēt zīdaiņiem, sievietēm jāpārtrauc barot bērnu ar krūti

pirms ārstēšanas ar ZOLSKETIL pegylated liposomal uzsākšanas. Veselības aprūpes speciālisti iesaka ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no HIV pārnesšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja jūtaties noguris vai miegains ārstēšanas dēļ ar ZOLSKETIL pegylated liposomal.

### **ZOLSKETIL pegylated liposomal satur sojas eļļu un nātriju**

ZOLSKETIL pegylated liposomal satur sojas eļļu. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

ZOLSKETIL pegylated liposomal satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot ZOLSKETIL pegylated liposomal**

ZOLSKETIL pegylated liposomal ir unikāla zāļu forma. To nedrīkst aizstāt ar citām doksorubicīna hidrohlorīda zāļu formām.

### **Cik daudz ZOLSKETIL pegylated liposomal tiks ievadīts**

Ja Jums tiek ārstēts krūts vai olnīcu vēzis, ZOLSKETIL pegylated liposomal tiks lietots 50 mg devā uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma (ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu un augumu). Devu ievada atkārtoti ik pēc 4 nedēļām, kamēr slimības progresēšana tiks apturēta un kamēr Jums būs laba ārstēšanas panesamība.

Ja Jums tiek ārstēta multiplā mieloma un Jūs jau esat saņēmis vismaz 1 iepriekšēju terapiju, ZOLSKETIL pegylated liposomal lietos devā 30 mg uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma (ņemot vērā Jūsu auguma garumu un ķermeņa masu), ievadot 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā bortezumība 3 nedēļu ārstēšanas cikla 4. dienā tūlīt pēc bortezumība infūzijas. Zāles turpina lietot, kamēr vien Jums vērojama apmierinoša atbildes reakcija un Jūs panesat ārstēšanu.

Ja Jums tiek ārstēta Kapoši sarkoma, ZOLSKETIL pegylated liposomal tiks lietots 20 mg devā uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma (ņemot vērā jūsu ķermeņa masu un augumu). Devu ievada atkārtoti ik pēc 2 līdz 3 nedēļām 2 – 3 mēnešus, pēc tam tik bieži, cik nepieciešams stāvokļa uzlabošanās uzturēšanai.

### **Kā ZOLSKETIL pegylated liposomal ievada**

Ārsts Jums ZOLSKETIL pegylated liposomal ievadīs intravenozas pilienu injekcijas (infūzijas) veidā. Atkarībā no devas un indikācijas šī infūzija var ilgt no 30 minūtēm līdz vairāk nekā vienai stundai (t. i., 90 minūtēm).

### **Ja esat lietojis ZOLSKETIL pegylated liposomal vairāk nekā noteikts**

Akūta pārdozēšana pastiprina blakusparādības, piemēram, čūlas mutes dobumā, vai mazina balto asinsķermenīšu un trombocītu skaitu. Ārstēšana ietvers antibiotiku lietošanu, trombocītu pārliešanu, balto asinsķermenīšu veidošanos stimulējošu faktoru lietošanu un simptomātisku mutes dobuma čūlu ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

ZOLSKETIL pegylated liposomal infūzijas laikā var rasties šādas reakcijas:

- smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska; apgrūtināta rīšana vai elpošana; niezoši izsitumi (nātrene);
- plaušu elpceļu iekaisums un sašaurināšanās, kas izraisa klepu, sēkšanu un elpas trūkumu (astma);
- pietvīkums, svīšana, drebuļi vai drudzis;
- sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī;
- muguras sāpes;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- ātra sirdsdarbība;
- krampji (to lēkmes).

Ir iespējama injekcijas šķidrums noplūde no vēnas zemādas audos. Ja infūzija rada dedzināšanu vai sāpes Zolsketil pegylated liposomal devas ievadīšanas laikā, nekavējoties informējiet ārstu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no tālākminētajām nopietnajām blakusparādībām:

- ja Jums rodas drudzis, noguruma sajūta vai hematomu vai asiņošanas pazīmes (ļoti bieži);
- apsarkums, tūska, ādas lobīšanās vai jutīgums, galvenokārt uz plaukstām un pēdām (“plaukstu-pēdu” sindroms). Šīs reakcijas ir novērotas ļoti bieži, un dažkārt tās ir bijušas smagas. Smagos gadījumos šīs reakcijas var traucēt darīt dažus ikdienas darbus, un līdz to pilnīgai izzušanai var paiet 4 nedēļas vai pat ilgāks laiks. Ārsts var vēlēties atlikt nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanu un/vai samazināt zāļu devu (skatīt turpmāk “Stratēģija plaukstu-pēdu sindroma profilaksei un ārstēšanai”);
- čūlas mutē, stipra caureja, vemšana vai slikta dūša (ļoti bieži);
- infekcijas (bieži), tai skaitā plaušu infekcijas (pneimoniya) vai infekcijas, kas var ietekmēt redzi;
- elpas trūkums (bieži);
- stipras sāpes vēderā (bieži);
- izteikts vājums (bieži);
- smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska; apgrūtināta rīšana vai elpošana; niezoši izsitumi (nātrene) (retāk);
- sirdsdarbības apstāšanās; sirds mazspēja, kad sirds ķermenī nespēj pārsūknēt pietiekami daudz asiņu, un tas savukārt var izraisīt elpas trūkumu un kāju tūsku (retāk);
- asins receklis (trombs), kas pārvietojas uz plaušām un izraisa sāpes krūtīs un elpas trūkumu (retāk);
- kāju mīksto audu pietūkums, sasīšana vai jutīgums, dažreiz ar sāpēm, kas pastiprinās Jums stāvot vai staigājot (reti);
- ļoti izteikti vai dzīvībai bīstami izsitumi ar pūšļu veidošanos un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (Stīvensa-Džonsona sindroms) vai lielākā ķermeņa daļā (toksiska epidermas nekrolīze) (reti).

### **Citas blakusparādības**

Infūziju starplaikos var rasties šādas reakcijas.

**Ļoti biežas blakusparādības** (var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- leikocītu skaita samazināšanās, kas var palielināt infekciju iespējamību. Retos gadījumos maza leikocītu skaita dēļ ir iespējama smaga infekcija. Anēmija (eritrocītu skaita samazināšanās) var izraisīt noguruma sajūtu, bet trombocītu skaita samazināšanās asinīs var palielināt asiņošanas risku. Tā kā ir iespējamas asiņu šūnu pārmaiņas, Jums būs nepieciešamas regulāras asins analīzes;
- samazināta ēstgriba;
- aizcietējums;
- ādas izsitumi, tai skaitā apsārtums, alerģiski ādas izsitumi, sarkani vai piepacelti ādas

- izsitumi;
- matu izkrišana;
- sāpes, tai skaitā muskuļu un krūškurvja muskulatūras, locītavu, roku vai kāju sāpes;
- ļoti izteikta noguruma sajūta.

**Biežas blakusparādības** (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- infekcijas, tai skaitā smaga infekcija visā organismā (sepsē), plaušu infekcijas, *herpes zoster* vīrusa infekcijas (jostas roze), noteikta veida bakteriāla infekcija (*Mycobacterium avium* kompleksa izraisīta infekcija), urīnceļu infekcija, sēnīšu infekcijas (tai skaitā piena sēnīte vai mutes piena sēnīte), matu saknīšu infekcija, rīkles infekcija vai kairinājums, deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (saaukstēšanās);
- mazs neitrofilo leikocītu skaits asinīs un drudzis;
- ļoti izteikta ķermeņa un muskuļu masas samazināšanās, nepietiekams ūdens daudzums organismā (dehidratācija), zems kālija, nātrijs vai kalcija līmenis asinīs;
- apjukuma sajūta, trauksmes sajūta, depresija, miega traucējumi;
- nervu bojājumi, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu, sāpes vai sāpju sajūtas izzušanu, nervu sāpes, neparastas sajūtas ādā (piemēram, tirpšanas vai durstīšanas sajūta), sajūtu vai jutīguma vājināšanās, īpaši ādā;
- garšas sajūtas pārmaiņas, galvassāpes, ļoti izteikta miegainības sajūta kopā ar nespēku, reibonis;
- acu iekaisums (konjunktivīts);
- ātra sirdsdarbība;
- augsts vai zems asinsspiediens, pietvīkums;
- elpas trūkums, ko var izraisīt fiziska slodze, deguna asiņošana, klepus;
- kuņģa vai barības vada gļotādas iekaisums, čūlas mutē, gremošanas traucējumi, apgrūtināta rīšana, sāpes mutē, sausa mute;
- ādas bojājumi, tai skaitā ādas zvīņošanās vai sausums, ādas apsārtums, pūšļi vai čūlas uz ādas, nieze, tumši pigmentācijas plankumi;
- pārmērīga svīšana;
- muskuļu spazmas vai sāpes;
- sāpes, tai skaitā muskuļu, kaulu vai muguras sāpes;
- sāpes urinējot;
- alerģiska reakcija uz zāļu infūziju, gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, ķermeņa dobumu un kanālu, piemēram, deguna, mutes vai trahejas, gļotādu iekaisums, vājuma sajūta, slikta vispārējā pašsajūta, organismā uzkrātā šķidrums izraisīta tūska, plaukstu, potīšu vai pēdu tūska;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Ja izmanto ZOLSKETIL pegylated liposomal monoterapiju, dažu minēto blakusparādību rašanās ir mazāk iespējama, vai arī dažas var nerasties vispār.

**Retākas blakusparādības** (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 100 cilvēkiem):

- *herpes simplex* vīrusa infekcijas (aukstumpumpas vai dzimumorgānu herpes), sēnīšu infekcija;
- mazs visu asins šūnu skaits, palielināts trombocītu (šūnu, kas palīdz sarecēt asinīm) skaits;
- alerģiska reakcija;
- augsts kālija līmenis asinīs, zems magnija līmenis asinīs;
- nervu bojājums, kas ietekmē vairāk nekā vienu ķermeņa apvidu;
- krampji (to lēkmes), ģībonis;
- nepatīkama vai sāpju sajūta, īpaši pieskaroties, miegainības sajūta;
- redzes miglošanās, acu asarošana;
- strauja un neritmiska sirdsdarbība (sirdsklauves), sirds muskuļa slimība, sirds bojājums;
- audu bojājums (nekroze) injekcijas vietā, vēnu iekaisums, kas izraisa pietūkumu un sāpes, reiboņa sajūta pēc piecelšanās sēdus vai stāvus;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- flatulence, smaganu iekaisums (gingivīts);

- ādas bojājumi vai izsitumi, arī ādas zvīņošanās vai lobīšanās, alerģiski ādas izsitumi, čūlas vai nātrene uz ādas, ādas krāsas pārmaiņas, ādas dabiskās krāsas (pigmentācijas) pārmaiņas, zemādas asiņošanas izraisīti sīki sarkani vai purpurkrāsas punktiņi ādā, nagu patoloģijas, akne;
- muskuļu vājums;
- sāpes krūšu dziedzeros;
- kairinājums vai sāpes injekcijas vietā;
- sejas tūska, augsta ķermeņa temperatūra;
- simptomu (piemēram, iekaisuma, apsārtuma vai sāpju) atjaunošanās iepriekš apstarotajā vai ar ķīmijterapijas līdzekļa intravenozo injekciju bojātajā ķermeņa daļā.

**Retas blakusparādības** (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 1000 cilvēkiem):

- infekcija cilvēkiem ar vāju imūnsistēmu;
- mazs kaulu smadzeņu saražoto asins šūnu skaits;
- tīklenes iekaisums, kas var izraisīt redzes pārmaiņas vai aklumu;
- patoloģisks sirds ritms, patoloģisks sirdsdarbības pieraksts EKG (elektrokardiogrammā), iespējams, kopā ar lēnu sirdsdarbību, sirds patoloģija, kas ietekmē sirds darbību un ritmu, zilgana ādas un gļotādu krāsa, kas skaidrojams ar mazu skābekļa daudzumu asinīs;
- asinsvadu paplašināšanās;
- spiediena sajūta rīklē;
- mēles čūlas un tūska, lūpu čūlas;
- ādas izsitumi kopā ar šķidruma pilniem pūšļiem;
- maksts infekcija, sēklinieku maisiņa apsārtums;
- ķermeņa dobumu un kanālu, piemēram, deguna, mutes vai trahejas, gļotādu patoloģijas;
- patoloģiski aknu asins analīžu rezultāti, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- asins vēzis, kas strauji attīstās un ietekmē asins šūnas (akūta mieloleikoze), kaulu smadzeņu slimība, kas ietekmē asins šūnas (mielodisplastiskais sindroms), mutes vai lūpu vēzis;
- klepošana un elpas trūkums, iespējams, kopā ar drudzi; un šos simptomus neizraisa fiziskās aktivitātes (intersticiāla plaušu slimība).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt ZOLSKETIL pegylated liposomal**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas:

ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C. Daļēji izlietoti flakoni ir jāznīcina.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās satur nogulsnes vai citas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kurasvairs nelietoĶat. Œie pasākumi palĶdzēs aizsargāt apkārtēĶo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko ZOLSKETIL pegylated liposomal satur

- AktĶvā viela ir doksorubicĶna hidroĶlorĶds. Viens ml ZOLSKETIL pegylated liposomal satur 2 mg doksorubicĶna hidroĶlorĶda pegilētās liposomās.
- Citas sastāvdaļas ir hidroĶenēts soĶas fosfatidilĶolĶns, N- (karbonilmetoksiĶolietilēnglikols-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamĶns, nātrĶja sāls (MPEG 2000-DSPE), holesterĶns, amonĶja sulfāts, histidĶns, saĶaroze, ũdens injekcijām, koncentrēta sāļssĶābe (pH pielāgošanai), nātrĶja hidroĶsĶds (pH pielāgošanai). SkatĶt 2. punktu.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: 10 ml (20 mg) vai 25 ml (50 mg) flakonā.

### ZOLSKETIL pegylated liposomal ārēĶjais izskats un iepakojums

Œīs zāles ir caurspĶdĶga sarkanās krāsas dispersĶja, kas iepildĶta caurspĶdĶgā stikla flakonā.

ZOLSKETIL pegylated liposomal ir pieejams stikla flakonā atseviŒķā iepakojumā vai iepakojumā pa 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### ReĶistrācijas apliecĶbas ĶpaŒnieks

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
Barcelona, 08039, SpānĶja

### RaĶotāĶs

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200, Utrecht, 3526KV  
NĶderlande

Œī lietošanas instrukcija pēdēĶo reizi pārskatĶta {MM/GGGG}.

SĶkāka informācija par Œīm zālēm ir pieejama Eiropas ZālĶu aĶentūras tĶmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.



Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem (skatīt 3. punktu).

Ar ZOLSKETIL pegylated liposomal šķīdumu jārikojas uzmanīgi. Jālieto cimdi. Ja ZOLSKETIL pegylated liposomal nokļūst uz ādas vai gļotādām, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet to ar ziepēm un ūdeni. ZOLSKETIL pegylated liposomal jāsaņem lietošanai un jāiznīcina tāpat kā citi pretvēža līdzekļi.

Nosakiet lietojamo ZOLSKETIL pegylated liposomal devu (ņemot vērā ieteikto devu un pacienta ķermeņa virsmas laukumu). Ievelciet sterilā šļircē nepieciešamo ZOLSKETIL pegylated liposomal daudzumu. Stingri jāievēro aseptikas tehnika, jo ZOLSKETIL pegylated liposomal nesatur konservantus vai bakteriostatiskas vielas. Atbilstošā ZOLSKETIL pegylated liposomal deva pirms lietošanas jāatšķaida ar 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām. Devām < 90 mg ZOLSKETIL pegylated liposomal jāatšķaida ar 250 ml un devām ≥ 90 mg ZOLSKETIL pegylated liposomal jāatšķaida ar 500 ml šķīduma.

Lai mazinātu infūzijas reakciju risku, sākumdeva jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz 1 mg/minūtē. Ja infūzijas reakcija netiek novērota, turpmāk ZOLSKETIL pegylated liposomal infūzijas var ievadīt 60 minūšu laikā.

Krūts vēža programmā atļautā infūzijas pielāgošana pacientēm, kurām radās infūzijas reakcija, bija šāda: 5 % kopējās devas ievadīja lēnas infūzijas veidā pirmo 15 minūšu laikā. Ja paciente to panesa bez reakcijas, nākamās 15 minūtes infūzijas ātrumu divkāršoja. Ja paciente to panesa, infūziju beidza nākamās stundas laikā, un kopējais infūzijas laiks bija 90 minūtes.

Ja pacientam rodas agrīnas infūzijas reakcijas pazīmes vai simptomi, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāveic atbilstoša premedikācija (prehistamīna līdzekļi un/vai īsas darbības kortikosteroīds), un infūzija jāatsāk ar mazāku ātrumu.

Cita šķīdinātāja, izņemot 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma infūzijām, lietošana vai bakteriostatiskalīdzekļa, piemēram, benzilspirta, klātbūtne var izraisīt ZOLSKETIL pegylated liposomal nogulsņēšanos.

ZOLSKETIL pegylated liposomal infūziju sistēmu ieteicams pievienot 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma intravenozas infūzijas sistēmas sānu atzaram. Infūziju var veikt perifērā vēnā. Nelietot sistēmas ar filtriem.

**IV PIELIKUMS**  
**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU**  
**PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par doksorubicīna PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par intersticiālu plaušu slimību no literatūras un spontāniem ziņojumiem, tostarp dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp pegilētu liposomu doksorubicīnu un intersticiālu plaušu slimību ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka to zāļu apraksts, kas satur pegilētu liposomu doksorubicīnu, ir attiecīgi jāmaina.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par doksorubicīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur doksorubicīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.