

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml ZOLSKETIL pegylated liposomal'it sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi (*doxorubicinihydrochloridum*) pegüleeritud liposomaalse vormina.

ZOLSKETIL pegylated liposomal koosneb liposoomidesse inkapsuleeritud doksorubitsiinvesinikkloriidist ja liposoomi pinnale seotud metoksüpolüetüleenglükoolist (MPEG). Sellist protsessi nimetatakse pegüleerimiseks ja see kaitseb liposoomi mononukleaarsete fagotsüütide süsteemi (MPS) poolt avastamise eest, pikendades preparaadi tsirkulatsiooniaega veres.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sisaldab täielikult hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliini (sojaubadest), vt lõik 4.3.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni kontsentraat.

Läbipaistvas klaasist viaalis olev poolläbipaistev, punase värvusega dispersioon. Sobiliku nähtavusega tingimustes kontrollimisel peab see olema praktiliselt osakeste vaba.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZOLSKETIL pegylated liposomal on näidustatud:

- monoteraapiana metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele kui kardiaalne risk on kõrgenenud.
- kaugelearenenud munasarjavähi raviks naistel, kellel esmavaliku kemoteraapia plaatinat sisaldavate preparaatidega ei ole tulemust andnud.
- kombinatsioonis bortesomiibiga progresseeruvat hulgimüeloomi põdevate patsientide raviks, kes on varem saanud vähemalt ühte ravi ja kellele on juba siiratud luuüdi või kes ei sobi luuüdi siirdamiseks.
- AIDS-iga seotud laialdase mukokutaanse või vistseraalse levikuga Kaposi sarkoomi raviks patsientidel, kellel on madal CD4 näit (< 200 CD4 lümfotsüüti/mm³).

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga haigetel võib ZOLSKETIL pegylated liposomal'it kasutada nii esmavaliku kui ka teisese valiku süsteemse kemoterapeutikumina haigetel, kelle haigus on progresseerunud või kes ei ole talunud eelnevat süsteemset kemoteraapiat, mis on hõlmanud vähemalt kahte järgmistest kemoterapeutikumidest - vinka alkaloid, bleomütsiin ja standardne doksorubitsiin (või mõni muu antratsükliin).

ZOLSKETIL pegylated liposomal on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it tohib manustada üksnes tsütostaatikumide kasutamise kogemusega kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all.

ZOLSKETIL pegylated liposomal'il on unikaalsed farmakokineetilised omadused ja seetõttu ei

tohi seda kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Annustamine

Rinnanäärmevähk/munasarjavähk

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it manustatakse intravenoosselt annuses 50 mg/m² üks kord iga 4 nädala tagant seni, kuni haigus ei progresseeru ja haige jätkuvalt talub ravi.

Hulgimüeloom

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it manustatakse annuses 30 mg/m² bortesomiibi 3-nädalase raviskeemi 4-ndal päeval 1-tunnise infusioonina kohe pärast bortesomiibi infusiooni.

Bortesomiibi raviskeem koosneb 1,3 mg/m² annuste manustamisest 1., 4., 8. ja 11. päeval iga 3 nädala tagant. Annust korratakse niikaua, kuni patsiendi ravivastus on rahuldav ja patsient talub ravi. Kui osutub meditsiiniliselt vajalikuks, võib mõlema ravimi manustamist 4-ndal päeval edasi lükata kuni 48 tundi. Bortesomiibi annuste vahel peab olema vähemalt 72 tundi.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it manustatakse iga 2 kuni 3 nädala tagant intravenoosselt annuses 20 mg/m². Tingituna preparaadi kumuleerumisest ja sellest tuleneva toksilisuse ohust ei tohiks kahe manustamise vaheline intervall olla lühem kui 10 päeva. Ravivastuse saavutamiseks on soovitatav vähemalt 2 kuni 3 kuud kestev ravi. Ravivastuse säilitamiseks jätkatakse raviga vastavalt vajadusele.

Alljärgnev informatsioon kehtib kõigi patsientide kohta

Kui patsiendil ilmnevad varased infusioonireaktsiooni nähud või sümptomid (vt lõigud 4.4 ja 4.8), tuleb infusioon kohe katkestada, manustada asjakohast premedikatsiooni (antihistamiini ja/või lühitoimelist kortikosteroidi) ning alustada infusiooni uuesti aeglasema kiirusega.

Juhised ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annuse modifitseerimiseks

Annuse vähendamine või manustamisintervallide pikendamine võib osutuda vajalikuks võimalike kõrvaltoimete lahendamiseks, näiteks palmar-plantaarne erütrodüsesteesia (PPE), stomatiit või hematoloogiline toksilisus. Alljärgnevates tabelites on ära toodud juhised ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annuse modifitseerimiseks nimetatud kõrvaltoimete tekkimisel. Toksilisuse gradatsioon antud tabelites põhineb Riikliku Vähiinstituudi üldistel toksilisuse kriteeriumidel (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* [NCI-CTC]).

Tabelis 1 (palmar-plantaarne erütrodüsesteesia) ja tabelis 2 (stomatiit) on esitatud annuse modifitseerimise juhised, mida kasutati rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes (soovitatava 4-nädalase manustamisintervalliga ravitsükli modifitseerimine). Kui nimetatud kõrvaltoimed tekivad AIDSiga seotud Kaposi sarkoomiga haigetel, võib soovitatavat 2-kuni 3-nädalaste manustamisintervallidega ravitsükli analoogselt modifitseerida.

Tabelis 3 (hematoloogiline toksilisus) on esitatud annuse modifitseerimise juhised, mida kasutati ainult rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Annuse modifitseerimist AIDSiga seotud Kaposi sarkoomi patsientidel on näidatud järgnevas tabelis 4.

Tabel 1. Palmar-plantaarne erütrodüsesteesia

Toksilisuse aste antud hindamisel	Elmisest pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini annusest möödunud aeg nädalates		
	4. nädal	5. nädal	6. nädal
1. aste (kerge erüteem, turse või deskvamatsioon, mis ei häiri igapäevast tegevust)	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme	Vähendage annust 25% võrra; jätkake 4-nädalase intervalliga

	nahatoksilisus, mille korral oodake veel üks nädal	nahatoksilisus, mille korral oodake veel üks nädal	
2. aste (erüteem, deskvamatsioon või turse, mis häirib, kuid ei takista igapäevast tegevust; väikesed villid või haavandid diameetriga alla 2 cm)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Vähendage annust 25% võrra; jätkake 4-nädalase intervalliga
3. aste (villid, haavandid või turse, mis segab käimist või häirib igapäevast tegevust; ei ole võimalik kanda tavalisi riideid)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi
4. aste (difuusne või lokaalne protsess, millega kaasnevad infektsioonid, komplikatsioonid, voodihaige seisund või hospitaliseerimine)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi

Tabel 2. Stomatiit

	Eelmisest pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini annusest möödunud nädalate arv		
Toksilisuse aste antud hindamisel	4. nädal	5. nädal	6. nädal
1. aste (valutud haavandid, erüteem või vähene valulikkus)	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme stomatiit, mille korral oodake veel üks nädal	Manustage uus annus, välja arvatud juhul, kui patsiendil on esinenud 3. või 4. astme stomatiit, mille korral oodake veel üks nädal	Vähendage annust 25% võrra ja jätkake 4-nädalase intervalliga või katkestage ravi vastavalt arsti hinnangule
2. aste (valulik erüteem, turse või haavandid, ent patsient saab süüa)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Vähendage annust 25% võrra ja jätkake 4-nädalase intervalliga või katkestage ravi vastavalt arsti hinnangule
3. aste (valulik erüteem, turse või haavandid, patsient ei saa süüa)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi

4. aste (patsient vajab parenteraalset või enteraalset toitmist)	Oodake veel üks nädal	Oodake veel üks nädal	Katkestage ravi
--	----------------------------------	----------------------------------	------------------------

**Tabel 3. Hematoloogiline toksilisus (neutrofiilsete leukotsüütide [ANC] või trombotsüütide arv)–
annuse modifitseerimine rinnanäärme- või munasarjavähiga patsientidel**

ASTE	ANC	TROMBOTSÜÜDID	ANNUSE MODIFITSEERIMINE
1. aste	1500...1900	75 000...150 000	Jätkake ravi ilma annust muutmata.
2. aste	1000...< 1500	50 000...< 75 000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75 000; seejärel jätkake ravi ilma annust muutmata.
3. aste	500...< 1000	25 000...< 50 000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75 000; seejärel jätkake ravi ilma annust muutmata.
4. aste	< 500	< 25 000	Oodake, kuni ANC $\geq$ 1500 ja trombotsüütide arv on $\geq$ 75 000; seejärel vähendage annust 25% võrra või jätkake täisannusega, manustades lisaks kasvufaktorit.

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsiooniga ravitud hulgimüeloomiga patsientidel, kellel esineb PPE või stomatiit, tuleb pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini annust muuta vastavalt tabelites 1 ja 2 toodud juhiste. Allpool olevas tabelis 4 on toodud skeem, mida järgiti teiste annuste modifitseerimisel kliinilises uuringus, kus hulgimüeloomiga patsiendid said pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsioonravi. Bortesomiibi täpsema annustamise ja annuste kohandamise kohta saab teavet bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

**Tabel 4. Annuste kohandamine pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi
kombinatsioonravis - hulgimüeloomiga patsiendid**

Patsiendi seisund	Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin	Bortesomiib
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja ANC $< 1000/\text{mm}^3$	Kui enne 4. päeva, siis ärge manustage; kui pärast 4. päeva, siis vähendage annust 25% võrra.	Vähendage järgmist annust 25% võrra.
Ükskõik millisel ravimi manustamise päeval pärast iga tsükli 1. päeva: trombotsüütide arv $< 25\,000/\text{mm}^3$ hemoglobiin $< 8\text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Kui enne 4. päeva, siis ärge manustage; kui pärast 4. päeva, siis juhul, kui bortesomiibi annust on hematoloogilise toksilisuse tõttu vähendatud, vähendage järgmistes tsüklites annust 25% võrra.*	Ärge manustage; kui ühes tsüklis jääb kaks või enam annust manustamata, vähendage järgmistes tsüklites annust 25% võrra.

3. või 4. astme mittehmatoloogiline ravimiga seotud toksilisus	Ärge manustage enne, kui patsient paraneb < 2. astmeni ja vähendage annust kõigil järgnevatel manustamiskordadel 25% võrra.	Ärge manustage enne, kui patsient paraneb < 2. astmeni ja vähendage annust kõigil järgnevatel manustamiskordadel 25% võrra.
Neuropaatilise valu või perifeerne neuropaatia	Annuse kohandamine ei ole vajalik.	Vaadake bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

* Bortesomiibi täpsema annustamise ja annuste kohandamise kohta saab teavet bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest

ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga ravitud AIDS-KS patsientidel võib hematoloogilise toksilisuse tõttu olla vajalik annust vähendada, ravi edasi lükata või peatada. Ravi ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga tuleb ajutiselt peatada patsientidel, kellel ANC < 1000/mm³ ja/või trombotsüütide arv on < 50 000/mm³. Samaaegse ravina võib manustada G-CSF (või GM-CSF), et toetada vererakke, kui ANC arv on järgnevatel tsüklitel < 1000/mm³.

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkus

Ehkki väikesel arvul kõrgeenenud üldbilirubiini sisaldusegapatientidel ei erinenud pegüleeritud liposomaalse doksorubiini farmakokineetika normaalse üldbilirubiini sisaldusega patsientide omast, tuleb maksapuudulikkusega haigetel kogemuste vähesuse tõttu pegüleeritud liposomaalse doksorubiini annust vähendada vastavalt rinnanäärme- ja munasarjavähiga haigetel läbi viidud kliinilistes uuringutes kasutatud annuse modifitseerimise juhisele: kui ravi alustamisel on bilirubiinisaldus vahemikus 1,2...3,0 mg/dl, vähendatakse esimest annust 25% võrra. Kui bilirubiinisaldus on > 3,0 mg/dl, vähendatakse esimest annust 50% võrra. Kui patsient talub esimest annust ilma seerumi bilirubiini- või maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseta, võib 2. ravitsükli annust tõsta järgmise annusetasemeni, st kui esimene annus oli vähendatud 25% võrra, siis manustatakse 2. ravitsüklis täisannus, ja kui esimene annus oli vähendatud 50% võrra, siis manustatakse 2. ravitsüklis 75% täisannusest. Kui patsient seda talub, võib järgmistes ravitsüklites tõsta annuse kuni täisannuseni. Pegüleeritud liposomaalset doksorubiini võib manustada maksametastaasidega haigetele, kellel bilirubiini- ja maksaensüümide tase ületab normi ülemise väärtuse kuni neljakordselt. Enne pegüleeritud liposomaalse doksorubiini manustamist hinnatakse maksafunktsiooni tavapärase kliinilis-laboratoorsete uuringutega, nagu ALAT/ASAT, alkaalne fosfataas ja bilirubiinisaldus.

Neerupuudulikkus

Kuna doksorubiini metabolismeeritakse maksas ja eritatakse sapiga, ei ole annuse kohandamine neerupuudulikkuse korral vajalik. Populatsiooni farmakokineetilised andmed patsientide kohta, kelle kreatiniinikliirens oli vahemikus 30...156 ml/min, lubavad järeldada, et neerufunktsioon ei mõjuta doksorubiini kliirensit. Patsientide kohta, kelle kreatiniinikliirens on alla 30 ml/min, farmakokineetilised andmed puuduvad.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsiendid, kellel on teostatud splenektoomia

Kuna eemaldatud põrnaga patsientidele ZOLSKETIL pegylated liposomal'i manustamise kohta puuduvad andmed, siis ei ole nimetatud patsientide raviks soovitatav ZOLSKETIL pegylated liposomal kasutada.

Lapsed

Lastel on kasutamise kogemus piiratud. ZOLSKETIL pegylated liposomal'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta.

Eakad

Populatsiooni analüüs näitab, et 21...75-aastastel patsientidel on doksorubiini farmakokineetika võrdlemisi sarnane.

Manustamisviis

ZOLSKETIL pegylated liposomal'i manustatakse intravenoosse infusioonina. Täpsemad juhised ravimi ettevalmistamiseks ja erilised ettevaatusabinõud kasutamisel (vt lõik 6.6).

Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini ei tohi manustada boolussüstena või lahjendamata dispersioonina. On soovitatav, et pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega täidetud infusioonisüsteemiga, et saavutada preparaadi edasine lahjenemine ja vähendada tromboosi ning extravasatsiooni riski. Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini võib infundeerida ka perifeersesse veeni. Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini manustamiseks ei tohi kasutada filtriga süsteemi. Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini ei tohi manustada intramuskulaarselt ega subkutaanselt (vt lõik 6.6).

< 90 mg annuse korral: pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini lahjendada 250 ml-s glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

≥ 90 mg annuse korral: pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini lahjendada 500 ml-s glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Rinnanäärmevähk/munasarjavähk/hulgimüeloom

Infusioonireaktsioonide riski vähendamiseks ei tohi esimest annust manustada kiiremini kui 1 mg/minutis. Kui infusioonireaktsiooni ei teki, võib järgnevad pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini annused manustada 60 minuti vältel.

Patsientidel, kellel on tekkinud infusioonireaktsioon, tuleb infusioonimeetodit alljärgnevalt modifitseerida:

5% koguannusest manustatakse aeglaselt esimese 15 minuti vältel. Kui seda talutakse ilma mingi reaktsioonita, võib järgnevas 15 minutiks infusioonikiiruse kahekordistada. Kui ka siis ei teki mingit reaktsiooni, manustatakse järelejäänud annus 60 minuti vältel nii, et manustamise kogukestuseks on 90 minutit.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini annus lahjendatakse 250 ml-s glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, maapähkli, soja või lõigis 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini ei tohi kasutada nende AIDSiga seotud Kaposi sarkoomiga patsientide raviks, keda saaks edukalt ravida ka lokaalse ravi või süsteemse alfa-interferooniga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arvestades erinevusi farmakokineetilises profiilis ja annustamisskeemis, ei tohi pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Kardiotoksilisus

Kõigil pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saavatel patsientidel tuleb regulaarselt ja sageli teostada EKG-uuringut. Transitoorsed EKG muutused, nagu näiteks T-saki lamendumine, ST-segmendi depressioon ja healoomulised arütmiaid, ei ole pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ravi katkestamise näidustuseks.

Olulisemaks kardiotoksilisusele viitavaks tunnuseks EKGs peetakse QRS-kompleksi lamendumist. Sellisel juhul on soovitatav teostada endomüokardiaalne biopsia, et välistada antratsükliini poolt esilekutsutud südamelihase kahjustust.

EKGst spetsiifilisemad meetodid südamefunktsiooni hindamiseks ja monitoorimiseks on südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni ehk kardioograafiline määramine või eelistatavalt mitmevärviline radionukliidangiograafiline skaneerimine (*Multigated Angiography*, MUGA). Nimetatud meetodeid tuleb kasutada nii enne ravi alustamist pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga kui ka perioodiliselt ravi käigus. Südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni määramist peetakse enne iga järgneva pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini annuse manustamist kohustuslikuks kui kumulatiivne antratsükliini annus ületab 450 mg/m².

Ülalmainitud uuringuid südametegevuse monitoorimiseks tuleks antratsükliinravi käigus kasutada toodud järjekorras: EKG monitoorimine, südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni määramine, endomüokardiaalne biopsia. Kui uuringu tulemus viitab pegüleeritud liposomaalsest doksorubitsiinist tingitud südamekahjustusele, tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt kaaluda sellest saadavat kasu ja südamelihasekahjustuse ohtu.

Südamehaigust juba põdevatele patsientidele tohib pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini manustada üksnes juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu kaalub üles võimalikud ohud.

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini manustamisel südamepuudulikkusega patsientidele tuleb olla äärmiselt ettevaatlik.

Alati, kui kahtlustatakse kardiomüopaatiat, st kui südame vasema vatsakese väljutusfraktsioon on võrreldes ravieelsete näitajatega oluliselt vähenenud ja/või langenud alla prognostiliselt olulist väärtust (nt < 45%), tuleb hinnata endomüokardiaalse biopsia vajalikkust ning hoolikalt kaaluda ravi jätkamisest saadavat kasu ja pöördumatu südamelihase kahjustuse ohtu.

Kardiomüopaatiast tingitud südame paispuudulikkus võib tekkida ootamatult, ilma eelnevate EKG muutusteta, ning ka mitu nädalat pärast ravi lõpetamist.

Varasemalt teisi antratsükliini saanud haigetel tuleb olla ettevaatlik. Doksorubitsiinvesinikkloriidi koguannuse määramisel tuleb arvestada ka varasemat (või kaasuvat) ravi kardiotoksiliste preparaatidega, näiteks teised antratsükliinid/antrakinoonid või 5-fluoruratsiil. Patsientidel, kellel on eelnevalt teostatud mediastiinumi piirkonna kiiritusravi või kes saavad samaaegselt tsüklofosfamiidi, võib kardiotoksilisus tekkida ka väiksema kui 450 mg/m² kumulatiivse antratsükliiniannuse juures.

Rinnanäärme- ja munasarjavähi korral soovitatava annuse (50 mg/m²) kardialse ohutuse profiil on sarnane AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientide 20 mg/m² annuse profiiliga (vt lõik 4.8).

Müelosupressioon

Paljudel pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravitavatel patsientidel esineb müelosupressioon juba enne ravi alustamist, seda kas tingituna HIV-infektsioonist, varasemast või kaasuvast ravist või luuüdi haaratusest kasvaja poolt. Munasarjavähiga haigetel läbi viidud keskses uuringus, milles manustati doksorubitsiini annuses 50 mg/m², oli müelosupressioon üldreeglina kergekujuline kuni mõõdukas, pöörduv, ning ei olnud seotud neutropeeniast tingitud infektsiooni või sepsise episoodidega. Lisaks ilmnes kontrolliga kliinilises uuringus, milles võrreldi pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini topotekaaniga, et pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud munasarjavähiga haigetel oli raviga seotud sepsise sagedus oluliselt väiksem võrreldes topotekaaniga saanud patsientidega. Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kes said esmavaliku ravina pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini, oli kliinilises uuringus müelosupressiooni esinemissagedus sama madal. Erinevalt rinnanäärme- ja munasarjavähiga haigetest on AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel müelosupressioon annust piiravaks kõrvaltoimeks (vt lõik 4.8). Tingituna võimalikust luuüdi supressioonist tuleb pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravimise ajal regulaarselt ja sageli kontrollida vererakkude arvu, vähemalt enne igat pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini manustamiskorda.

Püsiv raskekujuline müelosupressioon võib põhjustada superinfektsiooni või hemorraagiat.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidel läbi viidud kontrolliga kliinilistes uuringutes, milles pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini võrreldi bleomütsiini/vinkristiini sisaldava skeemiga, täheldati pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud patsientidel tunduvalt sagedamini oportunistlikke infektsioone. Nii haiged kui ka arstid peavad sellega arvestama ja vajadusel võtma tarvitusele vastavad ettevaatusabinõud.

Sekundaarsed maliigsed hematoloogilised protsessid

Sarnaselt teistele DNA-d kahjustavatele antineoplastilistele ainetele on ka kombineeritud raviskeemides pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud haigetel täheldatud sekundaarset ägedat müeloidset leukeemiat ja müelodüsplaasiat. Seetõttu vajab iga pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saav patsient hoolikat hematoloogilist jälgimist.

Sekundaarsed suuõõne kasvaja

Väga harvadel juhtudel on teatatud suuõõnevähist patsientidel, kelle ekspositsioon pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiinile oli olnud pikaajaline (rohkem kui üks aasta) või kelle pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kumulatiivne annus ületas 720 mg/m². Sekundaarse suuõõnevähi juhtusid diagnoositi nii pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravimise ajal kui ka kuni 6 aastat pärast viimase annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarsete ajavahemike järel kontrollida suuhaavandite või suus esineva mis tahes ebamugavustunde suhtes, mis võiks viidata võimalikule sekundaarsele suuõõnevähile.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini intravenoossel infusioonil on täheldatud tõsiseid ja vahel ka eluohtlikke allergilisi või anafülaktoidseid reaktsioone. Juba esimeste minutite jooksul pärast infusiooni algust võivad tekkida astma sümptomid, kuumatunne, nõgeslööve, valu rindkeres, palavik, hüpertensioon, tahhükardia, nahasügelus, higistamine, õhupuudustunne, näopiirkonna turse, külmavärinad, seljavalu, survetunne rindkeres või kurgus ja/või hüpotensioon. Väga harva on seoses infusioonireaktsioonidega täheldatud krampe (vt lõik 4.8). Infusiooni katkestamisel kaovad need nähud tavaliselt iseenesest ilma mingi ravita. Siiski peaksid vastavad ravimid (nt antihistamiinid, kortikosteroidid, adrenaliin ja krambivastased preparaadid) ja esmaabivahendid käepärast olema. Enamikul patsientidest saab nimetatud sümptomite möödumisel ravi jätkata ilma, et need korduks. Pärast esimest ravitsükli korduvad infusiooniga seotud reaktsioonid järgnevatel manustamistel väga harva. Vähendamaks infusioonireaktsioonide riski, ei tohiks infusiooni kiirus esimesel manustamisel olla suurem kui 1 mg/minutis (vt lõik 4.2).

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPE)

PPE puhul esineb iseloomulik valulik makuloosne punetav nahalööve. See kõrvaltoime avaldub patsientidel üldjuhul kahe või kolme ravitsükli järel. Paranemine toimub tavaliselt 1...2 nädalaga ja mõnedel juhtudel võib täielikuks taandumiseks kuluda 4 nädalat või kauem. PPE profülaktikaks ja raviks on kasutatud püridoksiini annuses 50...150 mg ööpäevas ja kortikosteroide, kuid neid raviviise ei ole siiski hinnatud III faasi uuringutes. Teiste PPE ennetamise ja ravi strateegiate hulka kuuluvad käte ja jalgade jahedana hoidmine, näiteks jaheda veega (vees hoidmine, vannid või ujumine), liigse kuumuse/kuuma vee vältimine, igasuguse surve vältimine (ei kanna sokke, kindaid ega kitsaid jalanõusid). PPE on ilmselt põhiliselt seotud annustamisskeemiga ja seda saab vähendada, pikendades annustevahelisi intervalle 1...2 nädala võrra (vt lõik 4.2). Mõnedel patsientidel võib see kõrvaltoime olla raske ja invaliidistav ning võib vajada ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

Interstitsiaalset kopsuhaigust (ILD), millel võib olla äge algus, on täheldatud patsientidel, kes saavad pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini, sealhulgas on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid (vt lõik 4.8). Kui patsientidel süvenevad respiratoorsed sümptomid, nagu düspnoe, kuiv köha ja palavik, tuleb ZOLSKETIL pegylated liposomal'i manustamine katkestada ja patsienti tuleb viivitamatult uurida. Kui ILD leiab kinnitust, tuleb ZOLSKETIL pegylated liposomal'i manustamine lõpetada ja patsienti tuleb asjakohaselt ravida.

Ekstrasatsioon

Ehkki ekstrasatsiooni järel tekkinud paiksest nekroosist on teatatud väga harva, peetakse pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini ärritavaks aineks. Loomkatsed viitavad, et doksorubitsiinvesinikkloriidi manustamine liposomaalse ravimvormina vähendab ekstrasatsioonikahjustuste võimalust. Mis tahes ekstrasatsiooni nähtude või sümptomite tekkimisel (nt kipitus, erüteem) tuleb infusioon kohe lõpetada ja alustada seda uuesti teise veeni kaudu. Lokaalse reaktsiooni leevendamisel võib olla abi jää hoidmisest ekstrasatsiooni piirkonnas ligikaudu 30 minuti jooksul. Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini ei tohi manustada intramuskulaarselt ega subkutaanselt.

Suhkurtõvega patsiendid

Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin sisaldab sahharoosi ja ravim lahjendatakse enne manustamist glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Andmeid sageli esinevate kõrvaltoimete kohta, mis põhjustasid annuse muutmist või ravimi ärajätmist, vt lõik 4.8.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimeid pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ei ole uuritud, ehkki II faasi kliinilistes uuringutes on pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini pahaloomuliste günekoloogiliste kasvajatega patsientidele manustatud kombinatsioonis tavapäraste kemoterapeutikumidega. Manustamisel koos ravimitega, millele teadaolevalt esinevad koostoimed standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatidega, tuleb olla ettevaatlik. Sarnaselt teistele doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavatele ravimitele võib pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin tugevdada teiste vähivastaste preparaatide toimet. Soliidtuumoritega patsientidel (sealhulgas rinnanäärme- ja munasarjavähiga patsientidel) läbi viidud kliinilistes uuringutes, milles samaaegselt manustati tsüklofosfamiidi või taksaane, ei täheldatud aditiivset toksilisust. AIDS-i haigetel on standardse doksorubitsiinvesinikkloriidi manustamisel kirjeldatud tsüklofosfamiidist tingitud hemorraagilise tsüstiidi ägenemist ja 6-merkaptopuriini toksilisuse suurenemist. Teiste tsütotoksiliste, eriti müelotoksiliste ravimite samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Doksorubitsiinvesinikkloriidi genotoksilise potentsiaali tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, kui nad saavad ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ning 8 kuu vältel pärast pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravi lõppu. Meestel soovitatakse kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja mitte eostada lapsi ravi ajal pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ning 6 kuu vältel pärast pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravi lõppu.

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib doksorubitsiinvesinikkloriid põhjustada tõsiseid väärarenguid. Seetõttu ei tohi pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini eritumine rinnapiima ei ole teada. Kuna paljud ravimid, sh antratsükliinid, erituvad rinnapiima ning arvestades imetataval lapsel potentsiaalselt tekkida võivaid tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb imetamine lõpetada enne ravi alustamist

pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga. HIV-positiivsed naised ei tohi ühelgi juhul oma lapsi rinnaga toita, et vältida HIV ülekandumist emalt lapsele.

Fertiilsus

Doksorubitsiinvesinikkloriidi mõju inimese fertiilsusele ei ole hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pegüleeritud liposomaalsel doksorubitsiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski on tänaseks pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga läbi viidud kliinilistes uuringutes harvadel juhtudel (< 5%) täheldatud peeringlust ja uimasust. Patsiendid, kellel nimetatud kõrvaltoimed esinevad, peaksid autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid neutropeenia, iiveldus, leukopeenia, aneemia ja kurnatus.

Rasketeks kõrvaltoimeteks (3/4. astme kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 2\%$ patsientidest) olid neutropeenia, PPE, leukopeenia, lümfopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, stomatiit, kurnatus, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, pürektsia, düspnoe ja pneumoonia. Harvem teatatud raskete kõrvaltoimete hulka kuulusid *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, kõhuvalu, tsütomegaloviirusinfektsioon, kaasa arvatud tsütomegaloviiruskorioretiniit, asteenia, südameseiskus, südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kopsuemboolia, tromboflebiit, venoosne tromboos, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 5 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientidel; 4231 patsienti said rinnanäärmevähi, munasarjavähi, hulgimüeloomi ja AIDS-iga seotud KS ravi. Kaasatud on ka turuletulekujärgsed kõrvaltoimed, mis on tähistatud viitemärgiga „b“. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas, kui see on asjakohane, on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5: kõrvaltoimed pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientidel.

Organsüsteemi klass	Kõigi astmete esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Sepsis
		Pneumoonia
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia
		Tsütomegaloviirusinfektsioon, kaasa arvatud tsütomegaloviiruskorioretiniit
		<i>Mycobacterium avium</i> kompleksi infektsioon
		Kandidiaas
		<i>Herpes zoster</i>
		Kuseteede infektsioon
		Infektsioon
		Ülemiste hingamisteede infektsioon
		Suuõõne kandidiaas

	Aeg-ajalt	Follikuliit
		Farüngiit
		Nasofarüngiit
		<i>Herpes simplex</i>
		Seeninfektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad	Harv	Oportunistlik infektsioon (kaasa arvatud <i>Aspergillus, Histoplasma, Isospora, Legionella, Microsporidium, Salmonella, Staphylococcus, Toxoplasma, Tuberculosis</i>) ^a
		Äge müeloidne leukeemia ^b
		Müelodüsplastiline sündroom ^b
		Suu kasvaja ^b
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Leukopeenia
		Neutropeenia
	Sage	Lümfopeenia
		Aneemia (kaasa arvatud hüpokroomne)
		Trombotsütopeenia
		Febriilne neutropeenia
		Pantsütopeenia
		Trombotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Harv	Luuüdi puudulikkus
		Ülitundlikkus
		Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Anafülaktoidne reaktsioon
		Vähenenud söögiisu
		Kahheksia
		Dehüdratsioon
		Hüpokaleemia
		Hüponatreemia
		Hüpokaltseemia
		Hüperkaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Hüpomagneseemia
		Segasusseisund
		Ärevus
		Depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Unetus
		Perifeerne neuropaatia
		Perifeerne sensoorne neuropaatia
		Neuralgia
		Paresteesia
		Hüpoesteesia
		Düsgeusia
		Peavalu
		Letargia
		Pearinglus
	Aeg-ajalt	Polüneuropaatia
		Konvulsioonid
		Sünkoop
		Düsesteesia

		Somnolentsus
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit
Südame häired ^a	Aeg-ajalt	Hägune nägemine
		Suurenenud pisaravool
	Harv	Retiniit
	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
		Südameseiskus
		Südamepuudulikkus
		Südame paispuudulikkus
		Kardiomüopaatia
		Kardiotoksilisus
	Harv	Ventrikulaarne arütmia
		Hisi kimbu parema sääre blokaad
		Erutusjuhtehäire
		Atrioventrikulaarne blokaad
		Tsüanoos
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
		Hüpotensioon
		Õhetus
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia
		Infusioonikoha nekroos (kaasa arvatud pehmete kudede nekroos ja nahanekroos)
		Flebiit
		Ortostaatiline hüpotensioon
	Harv	Tromboflebiit
		Venoosne tromboos
		Vasodilatsioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
		Pingutusdüspnoe
		Ninaverejooks
		Köha
	Aeg-ajalt	Astma
		Ebamugavustunne rinnus
	Harv	Pigistus kurgus
	Teadmata	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Väga sage	Stomatiit
		Iiveldus
		Oksendamine
		Kõhulahtisus
		Kõhukinnisus
	Sage	Gastriit
		Aftoosne stomatiit
		Suuhaavandid
		Düspepsia
		Düsfaagia
		Ösofagiit
		Kõhuvalu
		Ülakõhuvalu
		Valu suus
		Suukuivus
	Aeg-ajalt	Kõhupuhitus
		Gingiviit

	Harv	Glossiit
		Huulehaavand
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom ^a
		Lööve (kaasa arvatud erütematoosne, makulopapuloosne)
		Alopeetsia
	Sage	Naha eksfoliatsioon
		Villid
		Nahakuivus
		Erüteem
		Kihelus
		Hüperhidroos
		Naha hüperpigmentatsioon
	Aeg-ajalt	Dermatiit
		Eksfoliatiivne dermatiit
		Akne
		Nahahaavand
		Allergiline dermatiit
		Urtikaaria
		Nahavärvuse muutus
		Petehhiad
		Pigmentatsioonihäire
		Küünte kahjustus
	Harv	Toksiline epidermaalne nekroos
		Multiformne erüteem
		Bulloosne dermatiit
		Lihhenoidne keratoos
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu (kaasa arvatud lihaste ning luustiku valu rindkere piirkonnas, seljavalu,
	Sage	Lihasspasmid
		Müalgia
		Artralgia
		Luuvalu
	Aeg-ajalt	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede	Sage	Düsuuria
	Teadmata	Trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega
Reproduktiivse süsteemi häired	Aeg-ajalt	Rinnanäärme valu
	Harv	Tupe infektsioon
		Skrootumi erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia
		Kurnatus
	Sage	Infusioonireaktsioon
		Valu
		Valu rinnus
		Gripilaadne haigus
		Külmavärinad
		Limaskestapõletik
		Asteenia
		Haiglane tunne
		Tursed

		Perifeersed tursed
	Aeg-ajalt	Ekstrasatsioon manustamiskohas
		Süstekoha reaktsioon
		Näoturse
		Hüpertermia
	Harv	Limaskesta kahjustus
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Väljutusfraktsiooni vähenemine
	Harv	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (kaasa arvatud vere bilirubiinisalduse suurenemine,alaniini aminotransferaasi ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
		Vere kreatiniinisalduse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kiiritusravi tagasilöögi fenomen ^a

^a Vt Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

^b Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia

Rinnanäärmevähi/munasarjavähi kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia (PPE). PPE-st teatamise üldine esinemissagedus oli munasarjavähi ja rinnanäärmevähi kliinilistes uuringutes vastavalt 41,3% ja 51,1%. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerged, rasketest (3. aste) juhtudest teatati 16,3% ja 19,6% patsientidest. Eluohtlikest (4. aste) kõrvaltoimetest teatati sagedusega < 1%. PPE tõttu katkestati alaliselt ravi harva (1,9% ja 10,8%). PPE-st teatati 16% hulgimüeloomiga patsientidest, kes said kombinatsioonravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga pluss bortesomiibiga. 3. astme PPE-st teatati 5% patsientidest. Ühestki 4. astme PPE juhust ei teatatud. PPE määr oli oluliselt väiksem AIDS-KS populatsioonis (1,3% iga astme, 0,4% 3. astme PPE, mitte ühtegi 4. astme PPE juhtu). Vt lõik 4.4.

Oportunistlikud infektsioonid

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kliinilistes uuringutes esines sageli hingamisteede kõrvaltoimeid, mis AIDS-i populatsioonis võivad olla seotud oportunistlike infektsioonidega (OI). Oportunistlike infektsioone on täheldatud KS patsientidel pärast pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini manustamist, samuti on neid tihti täheldatud HIV-st tingitud immuunpuudulikkusega patsientidel. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud OI-d olid kandidiaas, tsütomegaloviirus, *herpes simplex*, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia ja *mycobacterium avium* kompleks.

Kardiotoksilisus

Doksorubitsiini manustamisel kumulatiivses annuses üle 450 mg/m² või ka väiksemate annuste korral juhul, kui patsiendil esinevad kardiaalsed riskifaktorid, suureneb südame paispuudulikkuse tekke risk.

Üheksal kümnest AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga haigest, kes said pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini kumulatiivses annuses üle 460 mg/m², ei täheldatud endomüokardiaalsel biopsiauurikul antratsükliinist tingitud kardiomüopaatiale viitavat leidu. Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini soovitatav annus AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidele on 20 mg/m² iga kahe kuni kolme nädala tagant. Kumulatiivne annus, mille korral kardiotoksilisus muutuks nende murettekitavaks (> 400 mg/m²), vajaks rohkem kui 20 pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ravitsükli 40...60 nädala jooksul.

Endomüokardiaalne biopsia teostati 8 soliidtuumoriga haigel, kellel kumulatiivne antratsükliini

annus oli vahemikus 509 mg/m²...1680 mg/m². Kardiotoksilisuse aste Billinghami skaalal oli nimetatud haigetel 0...1,5, mis vastab kardiotoksilisuse puudumisele või tagasihoidlikule kardiotoksilisusele.

Kesktes III faasi kliinilises uuringus pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin vs standardne doksorubitsiin, vastas 58/509 (11,4%) randomiseeritud patsienti (kellest 10 sai pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini annuses 50 mg/m² iga 4 nädala tagant ja 48 doksorubitsiini annuses 60 mg/m² iga 3 nädala tagant) ravi ja/või jälgimisperioodi vältel uuringuprotokollis defineeritud kardiotoksilisuse kriteeriumitele. Kardiotoksilisust defineeriti kui rahuolekus südame vasema vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist 20 punkti võrra või enam lähtetasemest, kui väljutusfraktsioon jäi normi piiresse, või vasema vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist 10 punkti võrra või enam lähtetasemest, kui väljutusfraktsioon jäi allapoole normi alumist piiri. Mitte ühelgi kümnest pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud patsiendist, kellel eelpool mainitud vasema vatsakese väljutusfraktsiooni kriteeriumite alusel kardiotoksilisus registreeriti, ei esinenud südame paispuudulikkuse sümptomeid. Seevastu 10-l 48-st standardset doksorubitsiini saanud haigest, kellel südame vasema vatsakese väljutusmahu kriteeriumite alusel kardiotoksilisus registreeriti, esinesid ka südame paispuudulikkuse sümptomid.

Soliidtuumoritega patsientidel, sh rinnanäärme- ja munasarjavähiga haigetel, kellele manustati 50 mg/m²/ravitsükli kohta (kumulatiivne antratsükliini annus kuni 1532 mg/m²), oli kliiniliselt oluliste südametegevuse häirete esinemissagedus väike. 418-st pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravitudpatsiendist, kes said ravimit annuses 50 mg/m²/ravitsükli kohta ja kellel oli enne ravi alustamist määratud südame vasema vatsakese väljutusfraktsioon ning jälgimisperioodil vähemalt ühel korral teostatud MUGA skaneerimine, oli 88-l patsiendil kumulatiivne antratsükliini annus > 400 mg/m², st ekspositsioonitase, mis tavapärase doksorubitsiini korral on seotud suurenenud kardiovaskulaarse toksilisusega. Üksnes 13-l patsiendil 88-st (15%) täheldati vähemalt ühte kliiniliselt olulist südame vasema vatsakeseväljutusfraktsiooni muutuse episoodi, mis oli defineeritud kui väljutusfraktsiooni langus alla 45% või vähemalt 20-punktiline vähenemine võrreldes lähtetasemega. Ainult üks patsient (kumulatiivse antratsükliini annusega 944 mg/m²) oli sunnitud ravi südame paispuudulikkuse sümptomite tõttu katkestama.

Kiiritusravi tagasilöögi fenomen

Aeg-ajalt on pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini manustamisel täheldatud varasemast kiiritusravist tingitud nahareaktsioonide taastekkimist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Doksorubitsiinvesinikkloriidi akuutne üleannustamine raskendab selliseid toksilisi toimeid nagu mukosiit, leukopeenia ja trombotsütopeenia. Akuutse üleannustamise ravi tõsise müelosupressiooniga haigel hõlmab patsiendi hospitaliseerimist, antibiootikumide manustamist, trombotsüütide ja granulotsüütide transfusiooni ja mukosiidi sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsütotoksilised ained (antratsükliinid ja sarnased ained), ATC-kood: L01DB01.

Toimemehhanism

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini toimeaineks on doksorubitsiinvesinikkloriid, *Streptomyces peucetius* var. *caesius*'est saadav tsütotoksiline antratsükliinide gruppi kuuluv antibiootikum. Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kasvavastase toime täpne mehhanism ei ole teada. Arvatakse, et enamiku tsütotoksiliste toimete aluseks on DNA, RNA ja valkude sünteesi inhibeerimine, mis tuleneb antratsükliini tungimisest DNA kaksikheeliksi kõrvutiasetsevate nukleotiidipaaride vahele, takistades kaksikheeliksi lahtikeerdumist replikatsiooniprotsessis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

509 metastaatilise rinnavähiga patsiendil viidi läbi randomiseeritud III faasi kliiniline uuring, milles pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini võrreldi doksorubitsiiniga. Saavutati protokollis sätestatud uuringu eesmärk, et pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin ei ole vähem efektiivne kui standardne doksorubitsiin: haiguse progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe oli 1,00 (95% usaldusvahemik (CI) 0,82...1,22). Prognostiliste muutujate suhtes kohandatud haiguse progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe oli sarnane vastava näitajaga ravikavatsuslikus populatsioonis.

Kardiotoksilisuse esmane analüüs näitas, et kardiaalsete kõrvaltoimete tekkerisk kumulatiivse antratsükliiniannuse toimetel oli pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini korral oluliselt madalam kui doksorubitsiini korral (riski määr = 3,16, $p < 0,001$). Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud haigetel ei täheldatud 450 mg/m² ületava kumulatiivse annuse korral mitte ühtegi kardialse kõrvaltoime juhtu.

III faasi võrdlevas kliinilises uuringus pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin vs topotekaan 474-l epiteliaalse munasarjavähiga patsiendil, kellel esmavaliku keemiaravi plaatinat sisaldava preparaadiga oli ebaõnnestunud, leiti, et pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientide üldine elulemus ületas topotekaaniga ravitud patsientide üldist elulemust, riskitiheduste suhe 1,216 (95% usaldusvahemik: 1,000; 1,478), $p=0,050$. 1-, 2- ja 3-aastane elulemus pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga oli vastavalt 56,3%, 34,7% ja 20,2%, võrreldes topotekaaniga 54,0%, 23,6% ja 13,2%.

Plaatinale tundliku haigusega patsientide alarühmas oli erinevus suurem: riskitiheduste suhe 1,432 (95% usaldusvahemik: 1,066; 1,923), $p=0,017$. 1-, 2- ja 3-aastane elulemus pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga oli vastavalt 74,1%, 51,2% ja 28,4%, võrreldes topotekaaniga 66,2%, 31,0% ja 17,5%.

Plaatinale mitte-tundliku haigusega patsientide alarühmas olid ravitulemused sarnased: riskitiheduste suhe 1,069 (95% usaldusvahemik: 0,823; 1,387), $p=0,618$. 1-, 2- ja 3-aastane elulemus pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga oli vastavalt 41,5%, 21,1% ja 13,8%, võrreldes topotekaaniga 43,2%, 17,2% ja 9,5%.

646 patsiendiga viidi läbi III faasi randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline paralleelgruppidega uuring, milles võrreldi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsioonravi ohutust ja tõhusust bortesomiibi monoterapiaga hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid varem saanud vähemalt ühte ravi ja kelle haigus antratsükliinil põhineva ravi ajal ei progresseerunud. Patsientidel, keda raviti pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsiooniga, paranes esmane tulemusnäitaja, aeg kuni progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), märkimisväärselt võrreldes bortesomiibi monoterapiaga. Seda näitas riski vähenemine (*risk reduction*, RR) 35% (95% CI: 21...47%), $p < 0,0001$, mis põhines 407 TTP juhtumil. TTP mediaan bortesomiibi monoterapiat saanud patsientidel oli 6,9 kuud võrreldes pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibiga kombinatsioonravi saanud patsientide 8,9 kuuga. Protokollis määratletud vaheanalüüs (põhines 249 TTP juhtumil) näitas uuringuravimi efektiivsust, mistõttu uuring lõpetati varem. See vaheanalüüs näitas TTP riski vähenemist 45% (95% CI: 29...57%), $p < 0,0001$. TTP mediaan ainult bortesomiibiga ravitud patsientidel oli 6,5 kuud võrreldes pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi kombinatsioonravi saanud patsientide 9,3 kuuga. Need tulemused, ehkki mitte lõplikud, moodustasid protokollis

määratletud lõppanalüüsi. Üldise elulemuse (OS, *overall survival*) lõplikul analüüsil, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaani 8,6 aastat, ei leitud olulisi erinevusi kahe raviharu üldise elulemuse määrades. Üldise elulemuse mediaan oli ainult bortesomiibiga ravitud patsientidel 30,8 kuud (95% CI; 25,2...36,5 kuud) ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsii pluss bortesomiibi kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9...37,1 kuud).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin kujutab endast pikka aega veres tsirkuleerivat doksorubitsiinvesinikkloriidi liposomaalset vormi. Pegüleeritud liposoomide pinnale on kinnitatud hüdrofiilse polümeeri metoksüpropüleenglükooli (MPEG) segmendid. Need lineaarsed MPEG-rühmadeenduvad liposoomi pinnast, moodustades kaitsekihi, mis vähendab kahekihilise lipiidmembraani ja vereplasma komponentide vahelisi koostoimeid. See võimaldab pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini liposoomidel pikema aja vältel tsirkulatsioonis püsida. Pegüleeritud liposoomid on piisavalt väiksed (keskmine diameeter on umbes 100 nm), et tungida intaktsetena läbi kasvajat varustavate defektsete veresoonte. Pegüleeritud liposoomide penetreerumine läbi veresoonte seina ja akumulatsioon kasvajakoes on leidnud kinnitust C-26 jämesoolevähiga hiirtel ja Kaposi sarkoomi taoliste kasvajatega transgeensetel hiirtel. Lisaks sellele on pegüleeritud liposoomidel madala permeaabelsusega lipiidmaatriks ja sisemine veepõhine puhversüsteem, mis aitavad tsirkuleerivat doksorubitsiinvesinikkloriidi liposoomi inkapsuleerununa hoida.

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika inimesel erineb olulisel määral kirjanduses kirjeldatud tavalisedoksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatide farmakokineetikast. Väiksemate annuste korral ($10 \text{ mg/m}^2 \dots 20 \text{ mg/m}^2$) on pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika lineaarne. Annusevahemikus $10 \text{ mg/m}^2 \dots 60 \text{ mg/m}^2$ oli pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika mittelineaarne. Tavalisele doksorubitsiinvesinikkloriidile on iseloomulik intensiivne jaotumine kudedesse (jaotusruumala: $700 \dots 1100 \text{ l/m}^2$) ja kiire eliminatsioon (kliirens $24 \dots 73 \text{ l/t/m}^2$). Seevastu pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetiline profiil näitab eelkõige pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini püsivust intravaskulaarses vedelikuruumis ja liposomaalsest kandjast sõltuvat doksorubitsiini kliirensit. Doksorubitsiin vabaneb alles pärast liposoomide tungimist läbi veresoonte kudedesse.

Ekvivalentsete annuste juures on pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini, mis sisaldab valdavalt pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiinvesinikkloriidi (90%...95% preparaadis sisalduvast pegüleeritud liposomaalsest doksorubitsiinist), plasmakontsentratsioon ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) oluliselt kõrgemad kui tavalise doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatide kasutamisel.

Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini ei tohi kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Populatsioonifarmakokineetika

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetikat hinnati populatsioonifarmakokineetika meetodiga 10 erinevas kliinilises uuringus osalenud 120 patsiendil. Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika oli annusevahemikus 10 mg/m^2 kuni 60 mg/m^2 kõige paremini kirjeldatav kahekambrilise mittelineaarse mudeliga null-järgu sisendi ja Michaelis-Menteni eliminatsiooni kineetikaga. Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini keskmine sisemine kliirens oli $0,030 \text{ l/t/m}^2$ (vahemik $0,008 \dots 0,152 \text{ l/t/m}^2$) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala $1,93 \text{ l/m}^2$ (vahemik $0,96 \dots 3,85 \text{ l/m}^2$), misvastab enam-vähem vereplasma mahule. Poolväärtusaeg oli keskmiselt 73,9 tundi (vahemik $24 \dots 231$ tundi).

Rinnanäärnevähiga patsiendid

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika oli sarnane 18-l rinnanäärnevähiga patsiendil ning erinevate kasvajatega 120-st patsiendist koosnevas suuremas populatsioonis. Keskmine sisemine kliirens oli $0,016 \text{ l/t/m}^2$ (vahemik $0,008 \dots 0,027 \text{ l/t/m}^2$) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala $1,46 \text{ l/m}^2$ (vahemik $1,10 \dots 1,64 \text{ l/m}^2$). Keskmine poolväärtusaeg oli 71,5 tundi (vahemik $45,2 \dots 98,5$ tundi).

Munasarjavähiga patsiendid

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetika oli sarnane 11-l munasarjavähiga patsiendil ning erinevate kasvajatega 120-st patsiendist koosnevas suuremas populatsioonis. Keskmine sisemine kliirens oli $0,021 \text{ l/t/m}^2$ (vahemik $0,009 \dots 0,041 \text{ l/t/m}^2$) ja keskmine tsentraalne jaotusruumala $1,95 \text{ l/m}^2$ (vahemik $1,67 \dots 2,40 \text{ l/m}^2$). Keskmine poolväärtusaeg oli 75,0 tundi (vahemik 36,1...125 tundi).

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsiendid

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini farmakokineetikat hinnati 23-l Kaposi sarkoomiga haigel, kes said ühekordseid 20 mg/m^2 annuseid, mida manustati 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini (mis sisaldab eelkõige pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiinvesinikkloriidi ja üksnes vähesel määral „kapseldamata” doksorubitsiinvesinikkloriidi) farmakokineetilised parameetrid 20 mg/m^2 annuse manustamise järgselt AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomiga patsientidele on kokku võetud tabelis 10.

Tabel 10. Farmakokineetilised parameetrid pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga ravitud AIDS-igaseotud Kaposi sarkoomiga patsientidel

Parameeter	Keskmine $\pm$ standardviga 20 mg/m^2 (n=23)
Maksimaalne plasmakontsentratsioon* ($\mu\text{g/ml}$)	$8,34 \pm 0,49$
Plasma kliirens (l/t/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Jaotusruumala (l/m^2)	$2,72 \pm 0,120$
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{t}$)	$590,00 \pm 58,7$
λ_1 poolväärtusaeg (tundi)	$5,2 \pm 1,4$
λ_2 poolväärtusaeg (tundi)	$55,0 \pm 4,8$

* Määratud 30-minutilise infusiooni lõpus

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Katseloomadel läbi viidud korduva manustamisega uuringutes täheldatud pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini toksilisuse profiil on väga sarnane sellele, mida on kirjeldatud inimestel, kes on pika aja vältel saanud ravi tavalise doksorubitsiinvesinikkloriidiga. Siiski on pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini, kui pegüleeritud liposoomidesse inkapsuleeritud doksorubitsiinvesinikkloriidi, kasutamisel nimetatud toimed mõnevõrra vähem väljendunud, nagu allpool kirjeldatud.

Kardiotoksilisus

Küülikutega läbi viidud uuringud on näidanud, et võrreldes konventsionaalsete doksorubitsiinvesinikkloriidi preparaatidega on pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kardiotoksilisus väiksem.

Nahatoksilisus

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini korduval manustamisel rottidele ja koertele on kliiniliselt oluliste annuste puhul uuringutes täheldatud tõsist nahapõletikku ja haavandeid. Koertega läbi viidud uuringus vähenes nimetatud kahjustuste esinemissagedus ja raskusaste annuse vähendamisel või manustamiste vaheliste intervallide pikendamisel. Sarnaseid nahakahjustusi, mida nimetatakse palmaar-plantaarseks erütrodüsesteesiaks, on pikaajase intravenoosse ravi korral täheldatud ka inimestel (vt lõik 4.8).

Anafülaktoidsed reaktsioonid

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati koertel pegüleeritud liposoomide (platseebo)manustamisel ägedat reaktsiooni, mida iseloomustas hüpotensioon, limaskestade kahvatus, süljevoolus, oksendamine ja hüperaktiivsuse periood, millele järgnes hüpoaktiivsus ja letargia. Analooget,

kuid vähem väljendunud reaktsiooni on kirjeldatud koertel ka pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ning tavalise doksorubitsiini manustamise korral.

Hüpotensiivse reaktsiooni intensiivsus vähenes, kui eelnevalt manustati antihistamiine. Need reaktsioonid ei olnud siiski eluohtlikud ja ravi katkestamisel taandusid kiiresti.

Lokaalne toksilisus

Subkutaanse manustamise taluvuse uuringud näitavad, et võrreldes standardse doksorubitsiinvesinikkloriidiga põhjustab pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin ekstravastasiooni korralväiksema koeärrituse või –kahjustuse.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Kuigi vastavaid uuringuid ei ole pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga läbi viidud, on pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini toimeaine doksorubitsiinvesinikkloriid mutageense ja kantserogeense toimega. Pegüleeritud platseebo-liposoomidel mutageensed ja genotoksilised omadused puuduvad.

Reproduktsioonitoksilisus

Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ühekordne manustamine hiirtele annuses 36 mg/kg kutsus esile kergekujulise kuni mõõduka munasarjade ja munandite atroofia. Rottidel täheldati korduval manustamisel annuses $\geq 0,25$ mg/kg/ööpäevas munandite kaalu vähenemist ja hüpospermiat ning koertel annuse 1 mg/kg/ööpäevas korduval manustamisel seemnetorukeste difuusset degeneratsiooni ning spermatogeneesi olulist pärssumist (vt lõik 4.6).

Neerutoksilisus

Uuringust selgus, et pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ühekordne kliinilisest annusest kaks korda suurema annuse intravenoosne manustamine põhjustab ahvidel neerutoksilisust. Neerutoksilisust on rottidel ja küülikutel täheldatud isegi madalamate doksorubitsiin-HCl ühekordsete annuste manustamise järgselt. Pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini turuletulekujärgse ohutuslase andmebaasi hindamisel ei täheldatud pegüleeritud liposomaalsel doksorubitsiinil märkimisväärset neerutoksilisuse potentsiaali, mistõttu ei pruugi ahvidel ilmnenud omada tähtsust patsientide riski hindamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin naatriumsool (MPEG 2000-DSPE)

Hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin (HSPC)

Kolesterool

Ammooniumsulfaat (E 517)

Sahharoos (E 473)

Histidiin

Kontsentreeritud soolhape (E 507) (pH kohandamiseks)

Naatriumhüdroksiid (E-524) (pH kohandamiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

18 kuud.

Pärast lahjendamist:

- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.
- Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi halli värvi silikoniseeritud bromobutüülist korgi ja alumiiniumist kinnitusvõruga klaasviaal, mille manustatav maht on 10 ml (20 mg) või 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal'i pakendis on 1 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ärge kasutage ravimit, kui selles on sade või muud nähtavad aineosad.

ZOLSKETIL pegylated liposomal'i dispersiooni käsitsemisel tuleb olla ettevaatlik. Kindlasti tuleb kanda kindaid. Kui ZOLSKETIL pegylated liposomal'it satub nahale või limaskestale, tuleb vastav piirkond kohe rohke vee ja seebiga puhtaks pesta. ZOLSKETIL pegylated liposomal'it tuleb käsitseda ja utiliseerida sarnaselt teistele vähivastastele preparaatidele, vastavalt kohalikele nõuetele.

Määrake manustatava ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annuse suurus, lähtudes soovitatavast terapeutilistest annusest ja patsiendi kehapiinna suuruselt. Võtke vajalik kogus ZOLSKETIL pegylated liposomal'i infusioonilahuse kontsentrati steriilsesse süstlasse, järgides hoolikalt aseptika nõudeid, kuna ZOLSKETIL pegylated liposomal ei sisalda säilitus- ega bakteriostaatilisi aineid. Vajalik ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annus peab enne manustamist olema lahjendatud glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses. Lahjendage ZOLSKETIL pegylated liposomal annuse < 90 mg korral 250 ml-s ja annuse ≥ 90 mg korral 500 ml-s. Kasutamisel lahus infundeeritakse kas 60 või 90 minuti vältel (vt lõik 4.2).

Mistahes muu kui 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse kasutamine lahjendamiseks või mistahes bakteriostaatilise aine (nagu näiteks bensüülalkohol) lisamine võib põhjustada ZOLSKETIL pegylated liposomal'i väljasadenemise.

On soovitatav, et ZOLSKETIL pegylated liposomal'i infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud glükoosilahusega 50 mg/ml(5%) täidetud infusioonisüsteemiga. ZOLSKETIL pegylated liposomal'it võib infundeerida ka perifeersesse veeni. ZOLSKETIL pegylated liposomal'it ei tohi manustada filtriga infusioonisüsteemiga.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

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

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. mai 2022.

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EESTVASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISETINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURDloetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JAPIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava uuendamise kuupäevad langevad kokku, saab need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP 20 mg/10 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml ZOLSKETIL pegylated liposomal'i sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi

3. ABIAINED

Abiained: hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin, N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin, naatriumsool (MPEG 2000-DSPE), kolesterool, ammoniumsulfaat, histidiin, sahharoos, süstevesi, kontsentreeritud soolhape, naatriumhüdroksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal
10 viaali
20 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge kasutage ravimit vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tsütostaatikum
Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1629/001 (1 viaal)
EU/1/22/1629/002 (10 viaali)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP 50 mg/25 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml ZOLSKETIL pegylated liposomal'i sisaldab 2 mg pegüleeritud liposomaalset
doksorubitsiinvesinikkloriidi

3. ABIAINED

Abiained: hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin, N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin, naatriumsool (MPEG 2000-DSPE), kolesterool, ammoniumsulfaat, histidiin, sahharoos, süstevesi, kontsentreeritud soolhape, naatriumhüdroksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal
10 viaali
50 mg/25 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge kasutage ravimit vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tsütostaatikum
Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1629/003 (1 viaal)
EU/1/22/1629/004 (10 viaali)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
(VIAALI ETIKETT)**

20 MG/10 ML

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steriilne kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum
I.V pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/10 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
(VIAALI ETIKETT)**

50 MG/25 ML

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml steriilne kontsentraat
doxorubicini hydrochloridum
I.V pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/25 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml dispersioonilahuse kontsentraat doksorubitsiinvesinikkloriid (*doxorubicini hydrochloridum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZOLSKETIL pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZOLSKETIL pegylated liposomal'i kasutamist
3. Kuidas ZOLSKETIL pegylated liposomal'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZOLSKETIL pegylated liposomal'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZOLSKETIL pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse

ZOLSKETIL pegylated liposomal on kasvajatevastane aine.

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it kasutatakse rinnanäärmevähi raviks naistel, kellel esineb südamekahjustuse risk. Samuti kasutatakse ZOLSKETIL pegylated liposomal'it munasarjavähi raviks. See hävitab vähirakke, vähendab kasvaja mõõtmeid, pidurdab kasvaja arengut ja pikendab haigete eluiga.

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it kasutatakse ka kombinatsioonis teise ravimi bortesomiibiga hulgimüeloomi (verevähi) ravis patsientidel, kes on varem saanud vähemalt üht ravi.

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it kasutatakse ka Kaposi sarkoomi raviks, mis väljendub kasvaja pinna lamenumises, kasvaja kaalu ja koguni mõõtmete vähenemises. Ka teised Kaposi sarkoomi sümptomid (näiteks turse kasvaja ümber) võivad väheneda või kaduda.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sisaldab toimeainena doksorubitsiinvesinikkloriidi, mis hävitab organismis valikuliselt kasvajakasv. ZOLSKETIL pegylated liposomal'is sisalduv doksorubitsiinvesinikkloriid on kapseldatud väikestesse kerajatesse moodustistesse, mida nimetatakse pegüleeritud liposoomideks. Need aitavad transportida ravimit verest pigem kasvajakoesse kui tervetesse normaalsesse kudedesse.

2. Mida on vaja teada enne ZOLSKETIL pegylated liposomal'i kasutamist

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it ei tohi kasutada

- kui olete doksorubitsiinvesinikkloriidi, maapähkli, soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile, kui midagi järgnevalt kehtib teie kohta:

- kui te saate mistahes ravi südame- või maksahaiguse tõttu;
- kui te olete diabeetik, sest ZOLSKETIL pegylated liposomal sisaldab suhkrut, mistõttu teie diabeediravi võib vajada korrigeerimist;

- kui teil on diagnoositud Kaposi sarkoom ja teil on eemaldatud põrn;
 - kui te märkate haavandeid, värvuse muutust või ükskõik millist ebamugavustunnet suus;
 - kui teie luuüdi ei tooda piisavalt vererakke;
 - kui teil on vähk, mille puhul luuüdi toodab ebanormaalseid vererakke;
 - kui teil on valulik makuloosne punetav nahalööve;
- kui teil on vesikulaarsete vedelike või ravimite lekkimine veenist ümbritsevasse kudesse;
- kui teil on käe-jala sündroom (punetus, turse ja villid (vedeliku kogunemine naha ülemiste kihtide vahel) peopesadel ja jalataldadel).

Käe-jala sündroomi vältimine ja ravi hõlmab:

- igal võimalikul juhul käte ja/või jalgade külmas vees hoidmist (nt televiisorit vaadates, lugedes, raadiot kuulates);
- käte ja jalgade paljana hoidmist (ärge kandke kindaid ega sokke jne);
- jahedas olemist;
- kuuma ilmaga jahedas vannis käimist;
- hoidumist sportlikest tegevustest, mis võib põhjustada jalgade traumat (nt tervisejooks);
- hoidumist kokkupuutest kuuma veega (ärge käige mullivannis ega saunas);
- liiga kitsaste või kõrge kontsaga jalanõude kandmise vältimist.

Püridoksiin (B6-vitamiin):

- B6-vitamiin on apteegis saadaval ilma retseptita;
- kohe, kui tekivad esimesed nahapunetuse või –kipituse sümptomid, hakake vitamiini võtma — 50...150 mg ööpäevas.

Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini saanud patsientidel on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtumeid, sealhulgas on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid. Interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomid on köha ja hingeldus, mõnikord palavikuga, mis ei ole põhjustatud füüsilisest koormusest. Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb sümptomeid, mis võivad olla interstitsiaalse kopsuhaiguse nähud.

Lapsed ja noorukid

ZOLSKETIL pegylated liposomal't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

Muud ravimid ja ZOLSKETIL pegylated liposomal

Teatage oma arstile või apteekrile

- kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- kõigist teistest kasvajavastastest ravimitest, mida te hetkel kasutate või olete varem kasutanud ning eriti ravimitest, mis teadaolevalt vähendavad vere valgeliblede arvu, kuna sellisel juhul võib vere valgeliblede arv veelgi langeda. Kui te pole päris kindel, mis ravimeid te olete kasutanud või mis haigusi te olete põdenud, siis pidage nõu oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

ZOLSKETIL pegylated liposomal'i toimeaine doksorubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada loote vääramendeid. Seetõttu on oluline oma arsti võimalikust rasedusest informeerida.

Naised peavad vältima rasestumist ja kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga ravi ajal ja kaheksa kuu jooksul pärast ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga ravi katkestamist. Mehed peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga ravi ajal ja 6 kuu vältel pärast ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga ravi lõpetamist, et nende partner ei rasestuks.

Arvestades asjaolu, et doksorubitsiinvesinikkloriid võib olla imikutele ohtlik, tuleb rinnaga toitmise enne ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga ravi alustamist lõpetada. HIV-positiivsed naised ei tohi ühelgi juhul oma lapsi rinnaga toita, et vältida HIV ülekandumist emalt lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ja hoiduge masinate või mehhanismide käsitsemisest, kui te tunnete end ravi ajal ZOLSKETIL pegylated liposomal'iga väsinuna või unisena.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sisaldab sojaõli ja naatriumi

ZOLSKETIL pegylated liposomal sisaldab sojaõli. Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas ZOLSKETIL pegylated liposomal'it kasutada

ZOLSKETIL pegylated liposomal on unikaalne ravim. Seetõttu ei tohi seda kasutada vaheldumisi teiste doksorubitsiinvesinikkloriidi sisaldavate preparaatidega.

Kui palju ZOLSKETIL pegylated liposomal'it teile manustatakse

Kui te saate ravi rinnanäärme- või munasarjavähi tõttu, siis manustatakse teile ZOLSKETIL pegylated liposomal'it annuses 50 mg kehapiinna ruutmeetri kohta, mis arvutatakse välja teie pikkuse ja kaalu alusel. Nimetatud annust korratakse iga 4 nädala tagant niikaua, kuni haigus ei progresseeru ja teie ravi talute.

Kui teil ravitakse hulgimüeloomi ja te olete juba varem saanud vähemalt ühte ravi, manustatakse teile ZOLSKETIL pegylated liposomal'it annuses 30 mg kehapiinna ruutmeetri kohta (arvestades teie pikkust ja kaalu) ühetunnise veenisisesse infusioonina bortesomiibi manustamise kolmenädalase raviskeemi 4-ndal päeval kohe pärast bortesomiibi infusiooni. Annust korratakse niikaua, kuni ravivastus on rahuldav ja te talute ravi.

Kui te saate ravi Kaposi sarkoomi tõttu, siis manustatakse teile ZOLSKETIL pegylated liposomal'it annuses 20 mg kehapiinna ruutmeetri kohta, mis arvutatakse välja teie pikkuse ja kaalu alusel. Nimetatud annust korratakse 2...3 kuu vältel iga 2...3 nädala tagant ning seejärel nii sageli kui vajalik, et säilitada saavutatud ravitulemust.

Kuidas ZOLSKETIL pegylated liposomal'it manustatakse

ZOLSKETIL pegylated liposomal'it manustab arst teile tilkinfusioonina veeni. Sõltuvalt annusest ja näidustusest võib infusioon kesta 30 minutit kuni üle ühe tunni (st 90 minutit).

Kui te kasutate ZOLSKETIL pegylated liposomal'it rohkem, kui ette nähtud

Akuutne üleannustamine raskendab kõrvaltoimeid, nagu haavandid suu limaskestal või vere valgeliblede ja trombotsüütide arvu vähenemine. Üleannustamise puhul manustatakse antibiootikume, tehakse trombotsüütide ülekannet, manustatakse vere valgeliblede teket stimuleerivaid faktoreid ja rakendatakse suu limaskesta haavandite sümptomaatilist ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

ZOLSKETIL pegylated liposomal'i manustamise ajal võivad tekkida järgmised sümptomid:

- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu turse; neelamis- või hingamisraskus; sügelev lööve (nõgeslööve)
- hingamisteede põletik ja ahenemine kopsudes, mis põhjustab köha, vilisevat hingamist ja hingeldust (astma)
- õhetus, higistamine, külmavärinad või palavik

- valu või ebamugavustunne rinnus
- seljavalu
- kõrge või madal vererõhk
- kiire südame löögisagedus
- tõmbused (krambihood)

Võimalik on süstevedeliku lekkimine veenist ümbritsevasse nahaalustesse kudedesse. Kui teil tekib ZOLSKETIL pegylated liposomal'i infusiooni ajal kipitus- või valutunne, informeerige sellest kohe oma arsti.

Otsekohe tuleb pöörduda arsti poole, kui märgatakse mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

- teil tekivad palavik, väsimustunne või teil esineb veritsuse või verevalumite tunnuseid (väga sage)
- punetus, turse, ketendus või hellus, põhiliselt labakätel või -jalgadel (nn käe-jala sündroom). Seda kõrvaltoimet esineb väga sageli ja mõnikord on see raske. Rasketel juhtudel võib see kõrvaltoime häirida teatud igapäevategevusi ning võib kesta 4 nädalat või kauemgi, enne kui taandub täielikult. Arst võib soovida järgmise ravikorra edasi lükata ja/või vähendada järgmise ravikorra annust (vt allpool „Käe-jala sündroomi vältimine ja ravi hõlmab“)
- haavandid suus, tugev kõhulahtisus või oksendamine või iiveldus (väga sage)
- infektsioonid (sage), kaasa arvatud kopsuinfektsioonid (kopsupõletik) või nägemist kahjustada võivad infektsioonid
- hingeldus (sage)
- tugev kõhuvalu (sage)
- suur nõrkus (sage)
- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu turse; neelamis- või hingamisraskus; sügelev lööve (nõgestõbi) (aeg-ajalt)
- südameseiskus (süda ei löö enam); südamepuudulikkus, mille korral süda ei suuda pumbata piisavalt verd keha ülejäänud osadesse, mille tõttu tekib hingeldus ning võivad tekkida jalatursed (aeg-ajalt)
- verehüüve, mis liigub kopsudesse, põhjustades valu rinnus ja hingeldust (aeg-ajalt)
- jala pehmete kudede paistetus, kuumatunne või hellus, mõnikord ka kaasuva valuga, mis halveneb, kui te seisate või kõnnite (harv)
- raske või eluohtlik lööve koos villide tekkimise ja naha irdumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom) või üle kogu keha (toksiline epidermaalne nekrolüüs) (harv)

Muud kõrvaltoimed

Manustamiste vahepeal võivad ilmneda järgmised nähud:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine, mis võib suurendada infektsioonide tekkeohtu. Harvadel juhtudel võib vere valgeliblede arvu vähesuse tõttu tekkida raske infektsioon. Aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine) võib põhjustada väsimust ja vereliistakute arvu vähenemine veres võib suurendada veritsuse riski. Nende võimalike veremuutuste pärast tehakse teile regulaarselt vereanalüüse.
- vähenenud söögiisu
- kõhukinnisus
- nahalööve, kaasa arvatud nahapunetus, allergiline nahalööve, punetav või nahapinnast kõrgem lööve
- juuste väljalangemine
- valu, kaasa arvatud lihasvalu ja rindkerelihaste valu, liigesevalu, käte või jalgade valu
- suur väsimustunne.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)

- infektsioonid, kaasa arvatud rasked infektsioonid kogu kehas (sepsis), kopsuinfektsioonid, *herpes zoster* viirusinfektsioonid (vöötohatis), teatud tüüpi bakteriaalne infektsioon (*mycobacterium avium* kompleksi infektsioon), kuseteede infektsioon, seeninfektsioonid (kaasaarvatud soor ja suusoor suuõõnes), karvanääpsuinfektsioon, kurguinfektsioon või -ärritus, nina, siinuste või kurgu infektsioon (külmetushaigus)
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine, koos palavikuga
- kehakaalu oluline vähenemine ja lihaste kõhetumine, organismi vedelikupuudus(dehüdratsioon), kaaliumi-, naatriumi- või kaltsiumisisalduse vähenemine veres
- segasustunne, ärevustunne, depressioon, unehäired
- närvikahjustus, mis võib põhjustada kipitust, tuimust, valu või valutundlikkuse kaotust, närvivalu, ebataavaline tunne nahal (nt torkimistunne või sipelgate jooksmise tunne), vähenenud tundlikkus, eeskätt nahal
- maitsetundlikkuse muutus, peavalu, väga suur unisus koos energiapuudusega, pearinglustunne
- silmapõletik (konjunktiviit)
- kiire südame löögisagedus
- kõrge või madal vererõhk, õhetus
- hingeldus, mis võib tekkida füüsilisel koormusel, ninaverejooksud, köha
- mao või söögitoru limaskestast põletik, haavandid suus, seedehäire, neelamisraskus, suuvalu, suukuivus
- nahaprobleemid, kaasa arvatud ketendav või kuiv nahk, nahapunetus, villid või haavandid nahal, sügelus, tumedad laigud nahal
- liigne higistamine
- lihasspasmid või -valud
- valu, kaasa arvatud lihastes, luudes või seljas
- valu urineerimisel
- allergiline reaktsioon ravimi infusioonile, gripilaadne haigus, külmavärinad, kehaõõnte limaskestade (nt ninas, suus või hingetorus) põletik, nõrkustunne, üldine halb enesetunne, tursedvedeliku kogunemisest kehasse, paistes käed, pahklud või labajalad
- kehakaalu vähenemine.

Kui ZOLSKETIL pegylated liposomal'it kasutatakse üksi, on mõnede nimetatud toimete esinemine vähem tõenäoline ning mõningaid neist ei ole üldse esinenud.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)

- *herpes simplex* viirusinfektsioonid (külmavillid või suguelundite herpes), seeninfektsioon
- kõigi vererakkude arvu vähenemine, vereliistakute (rakud, mis osalevad vere hüübimisel) arvu suurenemine
- allergiline reaktsioon
- vere kaaliumisisalduse suurenemine, vere magneesiumisisalduse vähenemine
- närvikahjustus, mis haarab rohkem kui ühte kehapiirkonda
- tõmblused (krampid), minestus
- ebameeldiv või valulik tunne, eriti puudutamisel, unisus
- hägune nägemine, vesised silmad
- südamelöögid tunduvad kiirete või ebaühtlastena (südamepekslemine), südamelihase haigus, südamekahjustus
- koekahjustus (nekroos) süstekohas, veenipõletik, mis põhjustab turset ja valu, pearinglustunne istuma või püsti tõustes
- ebamugavustunne rinnus
- kõhugaaside väljumine, igemete paistetus (gingiviit)
- nahaprobleemid või lööbed, kaasa arvatud nahaketendus või -irdumine, allergiline nahalööve, haavandid või nõgeslööve nahal, naha värvuse muutus, naha loomuliku värvi (pigmenti) muutus, väikesed punased või lillad täpid, mis tekivad nahaaluse veritsuse tõttu, küünekahjustused, akne
- lihasnõrkus
- valu rinnanäärmes
- ärritus või valu süstekohas

- näoturse, kõrge kehatemperatuur
- sümptomid (nagu põletik, punetus või valu) tekivad taas kehapiirkonnas, kuhu on varem tehtud kiiritusravi või kus on varem esinenud keemiaravimi veeni süstimisest tingitud kahjustus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)

- nõrga immuunsüsteemiga inimestel tekkiv infektsioon
- luuüdis toodetavate vererakkude arvu vähesus
- silma võrkkesta põletik, mis võib halvendada nägemist või põhjustada nägemiskaotust
- ebanormaalne südamerütm, normist erinev südame töö jälg EKG-l (elektrokardiogramm) ja võimalik kaasnev aeglane südame löögisagedus, südamelöökide ja südamerütmi häired, naha ja limaskestade värvumine sinakaks, mis on tingitud hapniku vähesusest veres
- veresoonte laienemine
- pigistustunne kurgus
- valus ja turses keel, haavand huulel
- nahalööve koos vedelikuga täidetud villidega
- tupeinfektsioon, munandikoti punetus
- kehaõõnte limaskestast (näiteks ninas, suus või hingetorus) probleemid
- kõrvalekalded maksafunktsiooni peegeldavate vereanalüüsides tulemustes, kreatiniinisalduse suurenemine veres.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verevähk, mis areneb kiiresti ja kahjustab vererakkusid (äge müeloidne leukeemia), luuüdihaigus, mis kahjustab vererakkusid (müelodüsplastiline sündroom), suu või huule vähk;
- köhimine ja hingeldus, millega võib kaasneda palavik, mida ei ole kutsunud esile füüsiline koormus (interstitsiaalne kopsuhaigus);
- neerude väga väikeste veresoonte ummistumine (trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZOLSKETIL pegylated liposomal'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Pärast lahjendamist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C. Osaliselt kasutatud viaalid tuleb hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles sadet või muid nähtavaid aineosi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZOLSKETIL pegylated liposomal sisaldab

- Toimeaine on doksorubitsiinvesinikkloriid. Üks ml ZOLSKETIL pegylated liposomal'it sisaldab 2 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi pegüleeritud liposomaalse vormina.
- Teised koostisosad on hüdrogeenitud soja fosfatidüülkoliin, N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool 2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin, naatriumsool (MPEG 2000-DSPE), kolesterool, ammooniumsulfaat, histidiin, sahharoos, süstevesi, kontsentreeritud soolhape (pH kohandamiseks), naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks). Vt lõik 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: 10 ml (20 mg) või 25 ml (50 mg) viaalid.

Kuidas ZOLSKETIL pegylated liposomal välja näeb ja pakendi sisu

Ravim on poolläbipaistev, punase värvusega dispersioon ja on pakendatud läbipaistvasse klaasviaali. ZOLSKETIL pegylated liposomal on saadaval pakendis, kus on 1 või 10 klaasviaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele (vt lõik 3):

ZOLSKETIL pegylated liposomal'i dispersiooni käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. Kindlasti tuleb kanda kindaid. Kui ZOLSKETIL pegylated liposomal'it satub nahale või limaskestale, tuleb vastav piirkond kohe rohke vee ja seebiga puhtaks pesta. ZOLSKETIL pegylated liposomal'it tuleb käsitseda ja utiliseerida sarnaselt teistele vähivastastele preparaatidele.

Määrake manustatava ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annus, lähtudes soovitatavast terapeutilistest annusest ja patsiendi kehapinna suuruselt. Võtke vajalik kogus ZOLSKETIL pegylated liposomal'i infusioonilahuse kontsentrati steriilsesse süstlasse, järgides hoolikalt aseptikanõudeid, kuna ZOLSKETIL pegylated liposomal ei sisalda säilitus- ega bakteriostaatilisi aineid. Vajalik ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annus peab enne manustamist olema lahjendatud glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses. Lahjendage ZOLSKETIL pegylated liposomal annuse < 90 mg korral 250 ml-s ja annuse ≥ 90 mg korral 500 ml-s.

Vähendamaks infusiooniga seotud reaktsioonide riski, ei tohi esimest ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annust manustada kiiremini kui 1 mg/minutis. Kui esimese manustamise käigus infusiooniga seotud reaktsioone ei täheldata, võib järgnevat ZOLSKETIL pegylated liposomal'i annused manustada 60 minutivähtel.

Rinnanäärmevähi kliiniliste uuringute programmis modifitseeriti patsientidel, kellel manustamise käigus tekkis infusioonireaktsioon, annust alljärgnevalt: 5% koguannusest manustati aeglaselt esimese 15 minuti vältel. Kui patsient talus seda annust ilma mingi reaktsioonita, siis kahekordistati infusioonikiirus järgnevat 15 minutiks. Kui ka siis mingit reaktsiooni ei tekkinud, manustati järelejäänud annus 60 minuti vältel nii, et manustamise kogukestuseks oli 90 minutit.

Kui patsiendil ilmnevad varased infusiooniga seotud reaktsiooni nähud või sümptomid, tuleb infusioon kohe katkestada, manustada antihistamiini ja/või lühitoimelist kortikosteroidi ning taas alustada seejärel infusiooni aeglasema kiirusega.

Mistahes muu kui glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuse kasutamine lahjendamiseks või mistahes bakteriostaatilise aine (nagu näiteks bensüülalkohol) lisamine võib põhjustada ZOLSKETIL pegylated liposomal'i väljasadenemise.

On soovitatav, et ZOLSKETIL pegylated liposomal'i infusioonisüsteem oleks külgava kaudu ühendatud glükoosilahusega 50 mg/ml (5%) täidetud infusioonisüsteemiga. Infundeerida võib ka perifeersesse veeni. Manustada ei tohi filtra infusioonisüsteemiga.