

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml ZOLSKETIL pegylated liposomal yra 2 mg pegiliuotos liposominės formos doksorubicino hidrochlorido (*doxorubicini hydrochloridum*).

ZOLSKETIL pegylated liposomal, liposominis vaistinis preparatas, yra doksorubicino hidrochloridas, esantis liposomose, kurių paviršius dengtas metoksipolietilenglikoliu (MPEG). Šis procesas yra vadinamas pegiliacija ir apsaugo liposomas nuo atpažinimo mononukleininėje fagocitų sistemoje (MFS), kuri ilgina kraujavimo laiką.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sudėtyje yra pilnai hidratinto sojų fosfatidilcholino (iš sojų pupelių) – žr. 4.3 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuzinei dispersijai

Permatoma, raudonos spalvos dispersija skaidraus stiklo flakone. Apžiūrint tinkamomis matomumo sąlygomis, joje praktiškai neturi būti dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ZOLSKETIL pegylated liposomal vartojamas:

- Kaip monoterapinis vaistinis preparatas pacientams, sergantiems krūties vėžiu su metastazėmis kituose organuose, esant padidėjusiai širdies sutrikimų rizikai.
- Progresuojančiai daiginei mielomai gydyti kartu su bortezomibu pacientams, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas ir kuriems jau buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.
- Gydyti išplitusį kiaušidžių vėžį pacientams, kurioms nepadėjo pirminis chemoterapinis gydymas platina.
- Gydyti su AIDS susijusią Kapoši sarkomą (KS) pacientams, kurių nedidelis CD4 skaičius (< 200 CD4 limfocitų/mm³) ir išplitęs mukokutaninis arba visceralinis susirgimas.

ZOLSKETIL pegylated liposomal gali būti vartojamas kaip pirminė sisteminė chemoterapija arba kaip antrinė chemoterapija AIDS - KS sergantiems pacientams, kurių liga progresavo arba kurie netoleravo ankstesnės sudėtinės sisteminės chemoterapijos, kurią sudarė bent du iš toliau išvardytų vaistinių preparatų: vinca alkaloidas, bleomicinas ir standartinis doksorubicinas (ar kitas antraciklinas).

ZOLSKETIL pegylated liposomal yra skirtas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ZOLSKETIL pegylated liposomal turėtų būti skiriamas tik prižiūrint kvalifikuotam onkologui, turinčiam gydymo citotoksinais vaistinėmis preparatais patirties.

ZOLSKETIL pegylated liposomal farmakokinetinės savybės yra unikalios, todėl negalima jo vartoti pakaitomis su kitokiomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

Dozavimas

Krūties vėžys arba kiaušidžių vėžys

ZOLSKETIL pegylated liposomal skiriamas į veną po 50 mg/m² kūno paviršiaus ploto vieną kartą kas 4 savaites tol, kol liga neprogresuoja ir pacientė toleruoja gydymą.

Dauginė mieloma

4 trijų savaitių gydymo bortezomibu kurso dieną iš karto po bortezomibo infuzijos pabaigos per 1 valandą sulašinama 30 mg/m² kūno paviršiaus ploto ZOLSKETIL pegylated liposomal dozė. Bortezomibo gydymo kursas kartojamas kas tris savaites: 1, 4, 8 ir 11 dieną lašinama 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė. Dozė lašinama kartotinau tol, kol pacientas į gydymą reaguoja ir ją toleruoja. Jeigu medicininio požiūriu būtina, 4 dieną abiejų vaistinių preparatų dozavimas gali būti atidėtas ne ilgesniam kaip 48 valandų laikotarpiui. Tarp bortezomibo dozių turi būti mažiausiai 72 valandų pertrauka.

Su AIDS susijusi KS

ZOLSKETIL pegylated liposomal vartojamas į veną po 20 mg/m² kas antrą ar trečią savaitę. Venkite trumpesnių negu 10 dienų intervalų, kadangi negalima atmesti vaistinio preparato susikaupimo ir padidėjusio toksinio poveikio galimybes. Norint pasiekti terapinį atsaką, pacientą gydyti rekomenduojama nuo dviejų iki trijų mėnesių. Norėdami išlaikyti atsaką, tęskite gydymą kaip manote esant reikalinga.

Visiems pacientams

Jeigu pacientui pasireiškia ankstyvieji reakcijos į infuziją simptomai arba požymiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), tuojau pat nutraukite infuziją, skirkite tinkamą parengtinį gydymą (antihistamininių preparatų ir (arba) trumpai veikiančių kortikosteroidų) ir pradėkite infuziją iš naujo, sulėtinę lašinimą.

Nurodymai ZOLSKETIL pegylated liposomal dozės modifikavimui

Norint kontroliuoti nepageidaujamą reakciją, pvz., delnų ir padų eritrodizesteziją (DPE), stomatitą ar toksinį poveikį hematologinei sistemai, dozę galima sumažinti arba vartoti vėliau. Kaip keisti ZOLSKETIL pegylated liposomal dozes dėl atsiradusio nepageidaujamo poveikio, pateikta lentelėse toliau. Toksinio poveikio laipsniai šiose lentelėse nurodyti remiantis Nacionalinio vėžio instituto bendrojo toksinio poveikio kriterijais (NVI – BTK).

DPE (1 lentelė) ir stomatito (2 lentelė) lentelėse pateiktas dozės modifikavimo grafikas, kurio buvo laikomasi atliekant krūties ar kiaušidžių vėžio gydymo klinikinius tyrimus (rekomenduojamo 4 savaitių gydymo ciklo modifikavimas). Jeigu pacientams, sergantiems su AIDS susijusia KS pasireiškia tokio pobūdžio toksinis poveikis, rekomenduojamas nuo 2 iki 3 savaitių gydymo ciklas gali būti modifikuojamas.

Hematologinio toksinio poveikio lentelėje (3 lentelė) pateikiamas grafikas, kurio buvo laikomasi modifikuojant dozes klinikinių tyrimų metu gydant tik krūties ar kiaušidžių vėžį. Dozių modifikavimas AIDS - KS sergantiems pacientams pateiktas po 4 lentelės.

1 lentelė. Delnų ir padų eritrodizestezią

	Savaitė po pirmosios pegiliuotos liposominės doksorubicino dozės		
Toksinio poveikio laipsnis atliekant vertinimą	4 savaitė	5 savaitė	6 savaitė
1 laipsnis (nesunki eritema, patinimas arba pleiskanojimas, netrikdantis kasdienės veiklos)	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis odai; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaitės intervalo
2 laipsnis (eritema, pleiskanojimas arba patinimas, trikdantis, tačiau nestabdantis normalios fizinės veiklos; mažos, ne didesnės negu 2 cm skersmens pūslelės arba opelės)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaitės intervalo
3 laipsnis (pūslelės, opos arba patinimas, trukdantis vaikščioti ar užsiimti kita kasdiene veikla; pacientas negali dėvėti įprastų drabužių)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą
4 laipsnis (išplitęs arba lokalus procesas, dėl kurio kyla infekcija, pacientas turi gulėti lovoje arba yra hospitalizuojamas)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą

2 lentelė. Stomatitas

	Savaitė po pirmosios pegiliuoto liposominio doksorubicino dozės		
Toksinio poveikio laipsnis atliekant vertinimą	4 savaitė	5 savaitė	6 savaitė
1 laipsnis (neskausmingos opos, eritema arba nedidelis skausmingumas)	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio stomatitas; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Skirkite naują dozę, nebent pacientui anksčiau yra pasireiškęs 3 arba 4 laipsnio stomatitas; tokiu atveju palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaitės intervalo arba nutraukite gydymą įvertinus gydytojui

2 laipsnis (skausminga eritema, edema arba opos, tačiau gali valgyti)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Sumažinkite dozę 25 %; grįžkite prie 4 savaitių intervalo arba nutraukite gydymą įvertinus gydytojui
3 laipsnis (skausminga eritema, edema arba opos, negali valgyti)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą
4 laipsnis (reikalingas parenteralinis arba enteralinis maitinimas)	Palaukite dar savaitę	Palaukite dar savaitę	Nutraukite gydymą

3 lentelė. Hematologinis toksinis poveikis (BNS arba trombocitai) – krūties arba kiaušidžių vėžiu sergančių pacientų gydymas

LAIPSNIS	BNS	TROMBOCITAI	MODIFIKAVIMAS
1 laipsnis	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Tęskite gydymą nemažindami dozės.
2 laipsnis	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Laukite, kol BNS $\geq$ 1 500 ir trombocitai $\geq$ 75 000; skirkite naują dozę jos nemažindami.
3 laipsnis	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Laukite, kol BNS $\geq$ 1 500 ir trombocitai $\geq$ 75 000; skirkite naują dozę jos nemažindami.
4 laipsnis	< 500	< 25 000	Laukite, kol BNS $\geq$ 1 500 ir trombocitai $\geq$ 75 000; sumažinkite dozę 25 % arba tęskite visą dozę skirdami augimo faktorių.

Jeigu daugine mieloma sergantiems pacientams, gydomiems pegiliuoto liposominio doksorubicino ir bortezomibo deriniu, pasireiškia DPE ar stomatitas, pegiliuoto liposominio doksorubicino dozę reikia koreguoti taip, kaip nurodyta atitinkamai 1 ir 2 lentelėje (žr. aukščiau). 4 lentelėje pateikiamas planas, kuriame išdėstyti kiti atvejai, kai klinikinių tyrimų su daugine mieloma sergančiais pacientais, gydomais pegiliuoto liposominio doksorubicino ir bortezomibo deriniu, metu buvo koreguojama dozė. Daugiau informacijos apie bortezomibo dozavimą ir dozės koregavimą galima rasti bortezomibo preparato charakteristikų santraukoje.

4 lentelė. Dozės koregavimas, kai daugine mieloma sergantys pacientai gydomi pegiliuoto liposominio doksorubicino ir bortezomibo deriniu

Paciento būklė	Pegiliuotas liposominis doksorubicinas	Bortezomibas
Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ir BNR $< 1\,000/\text{mm}^3$	Iki 4 dienos: šio kurso metu vaistinio preparato neskirti. Po 4 dienos: kitą dozę sumažinti 25 %.	Kitą dozę sumažinti 25 %.
Bet kurią kiekvieno kurso dieną po 1 dienos: trombocitų kiekis $< 25\,000/\text{mm}^3$ hemoglobino koncentracija $< 8\text{ g/dl}$ BNR $< 500/\text{mm}^3$	Iki 4 dienos: šio kurso metu vaistinio preparato neskirti. Po 4 dienos: jei bortezomibo dozė sumažinta dėl toksinio poveikio kraujui, kitų kursų metu dozę sumažinti 25 %.*	Vaistinio preparato neskirti. Jei kurso metu nesulašintos 2 ar daugiau dozių, kitų kursų metu dozę sumažinti 25 %.

Su vaistiniu preparatu susijęs 3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis, išskyrus poveikį kraujui	Vaistinio preparato neskirti tol, kol toksinio poveikio sunkumas netaps < 2. Visos tolesnės dozės turi būti 25 % mažesnės.	Vaistinio preparato neskirti tol, kol toksinio poveikio sunkumas netaps < 2. Visos tolesnės dozės turi būti 25 % mažesnės.
Neuropatinis skausmas arba periferinė neuropatija	Dozės koreguoti nereikia.	Žr. bortezomibo preparato charakteristikų santraukoje.

* daugiau informacijos apie bortezomibo dozavimą ir dozės koregavimą galima rasti bortezomibo preparato charakteristikų santraukoje.

AIDS - KS sergantiems pacientams, gydytiems ZOLSKETIL pegylated liposomal, dėl toksinio poveikio hematologinei sistemai gali tekti sumažinti dozes, laikinai nutraukti ar atidėti gydymą. Laikinais nutraukite gydymą ZOLSKETIL pegylated liposomal pacientams, kurių BNS yra $< 1\,000/\text{mm}^3$ ir (arba) trombocitų skaičius yra $< 50\,000/\text{mm}^3$. Jei vėlesnių gydymo ciklų metu BNS yra $< 1\,000/\text{mm}^3$, norint palaikyti kraujo kūnelių skaičių, kartu gali būti vartojami G-CSF (arba GM-CSF).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pegiliuoto liposominio doksorubicino farmakokinetika, nustatyta keletui pacientų, kurių bendras bilirubino kiekis yra padidėjęs, nesiskiria nuo pacientų, kurių bilirubino kiekis yra normalus, tačiau, kol bus sukaupta daugiau patirties, pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla, remiantis krūties ir kiaušidžių vėžio gydymo klinikinių tyrimų duomenimis, reikėtų skirti mažesnes pegiliuoto liposominio doksorubicino dozes: gydymo pradžioje, jei bilirubino kiekis yra 1,2-3,0 mg/dl, pirmoji dozė mažinama 25 %. Jeigu bilirubino kiekis yra $> 3,0$ mg/dl, pirmoji dozė mažinama 50 %. Jeigu pacientas toleruoja pirmąją dozę ir nepadidėja serumo bilirubino arba kepenų fermentų aktyvumas, antrojo ciklo dozė galima padidinti iki sekančios dozės dydžio, t. y. jeigu pirmoji dozė buvo sumažinta 25 %, antrajame cikle dozė didinama iki visos; jeigu pirmoji dozė buvo sumažinta 50 %, antrajame cikle ji didinama tiek, kad sudarytų 75 % visos dozės. Esant tolerancijai, vėlesniuose cikluose dozė galima didinti iki visos. Pegiliuotą liposominį doksorubiciną galima skirti pacientams, kuriems yra nustatytos vėžio metastazės kepenyse ir tuo pat metu yra padidėjęs bilirubino kiekis ir kepenų fermentų aktyvumas, galintis viršyti viršutinę normalaus aktyvumo ribą iki 4 kartų. Prieš skiriant pegiliuotą liposominį doksorubiciną, reikia įvertinti kepenų funkciją atliekant įprastus klinikinius laboratorinius tyrimus, tokius kaip ALT/AST, šarminės fosfatazės aktyvumas ir bilirubino koncentracija.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi doksorubicinas metabolizuojamas kepenyse ir yra išskiriamas į tulžį, dozavimo modifikuoti nereikėtų. Populiacijos farmakokinetiniai duomenys (kai kreatinino klirensas buvo 30-156 ml/min) rodo, kad doksorubicino šalinimui inkstų funkcija įtakos neturi. Farmakokinetinių duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis negu 30 ml/min, nėra.

Su AIDS susijusia KS sergantys pacientai, kuriems atlikta splenektomija

Kadangi nėra patirties skiriant ZOLSKETIL pegylated liposomal pacientams, kuriems atlikta splenektomija, gydyti ZOLSKETIL pegylated liposomal nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Skyrimo vaikams patirtis yra ribota. ZOLSKETIL pegylated liposomal jaunesniems negu 18 metų pacientams nerekomenduojamas.

Senyvo amžiaus pacientai

Populiacinė analizė rodo, kad amžius (tirtų pacientų amžiaus intervalas nuo 21 iki 75 metų) doksorubicino farmakokinetinių savybių žymiai nekeičia.

Vartojimo metodas

ZOLSKETIL pegylated liposomal skiriamas infuzija į veną. Instrukcijos kaip paruošti infuziją ir specialios atsargumo priemonės ją ruošiant pateiktos 6.6 skyriuje.

Pegiliuoto liposominio doksorubicino negalima leisti vienkartinės injekcijos būdu arba leisti neskiesto tirpalo. Rekomenduojama pegiliuoto liposominio doksorubicino infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninės gliukozės 50 mg/ml (5 %) tirpalo infuzijos angą, siekiant dar labiau praskiesti ir iki minimumo sumažinti trombozės ir ekstravazacijos tikimybę. Lašinti galima į periferinę veną. Nenaudokite vidinių filtrų.

Neleiskite pegiliuoto liposominio doksorubicino į raumenis ar poodį (žr. 6.6 skyrių).

< 90 mg dozėms: praskieskite pegiliuotą liposominį doksorubiciną 250 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu.

≥ 90 mg dozėms: praskieskite pegiliuotą liposominį doksorubiciną 500 ml 5 % (50 mg/ml) gliukozės infuziniu tirpalu.

Krūties vėžys / kiaušidžių vėžys / dauginė mieloma

Norint, kad reakcijos į infuziją rizika būtų minimali, pradinė dozė lašinama ne didesniu kaip 1 mg/min. greičiu. Jeigu nepasireiškia reakcija į infuziją, tolesnės pegiliuoto liposominio doksorubicino infuzijos gali būti atliekamos per 60 minučių.

Pacientams, kuriems pasireiškia reakcija į infuziją, infuzijos metodas turėtų būti pakoreguotas: 5 % visos dozės turi būti lašinama lėtai per pirmąsias 15 minučių. Jei infuzija toleruojama ir reakcijos nėra, per kitas 15 minučių lašinimo greitį galima padvigubinti. Jei toleruojama, per kitą valandą galima infuziją baigti. Tokiu atveju visas infuzijos laikas bus 90 minučių.

Su AIDS susijusi KS

Pegiliuoto liposominio doksorubicino dozė praskiedžiama 250 ml gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuziniu tirpalu ir sulašinama per 30 minučių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nevartokite pegiliuoto liposominio doksorubicino gydyti AIDS - KS, kurią galima veiksmingai gydyti lokaliai arba sisteminiu alfa interferonu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pegiliuoto liposominio doksorubicino nereikėtų keisti kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis, kadangi skiriasi farmakokinetinės charakteristikos ir dozavimas.

Kardiotoksinis poveikis

Rekomenduojama visiems pacientams, kuriems skiriama pegiliuoto liposominio doksorubicino, reguliariai ir dažnai atlikti EKG. Manoma, kad trumpalaikiai EKG pakitimai, tokie kaip T bangos suplokštėjimas, S-T segmento nusileidimas ir nesunkios aritmijos, nėra būtinos indikacijos nutraukti gydymą pegiliuotu liposominiu doksorubicinu. Tačiau QRS komplekso sumažėjimas laikomas kardiotoksinio poveikio požymiu. Atsiradus šiam pakitimui, reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti patį išsamiausią antraciklinų miokardo pažeidimo testą, t. y. endomiokardinę biopsiją.

Širdies funkcijoms stebėti ir vertinti tikslesnis už EKG metodas yra kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos (KSIF) matavimas echokardiografija arba, pageidautina, daugiakanale angiografija (DA). Šiuos metodus reikia taikyti reguliariai prieš pradedant gydyti pegiliuotu liposominiu doksorubicinu ir periodiškai kartoti gydymo metu. Kairiojo skilvelio funkcijos įvertinimas tikslingas prieš kiekvieną papildomą pegiliuoto liposominio doksorubicino, kurio kumuliacinė antraciklino dozė viršija 450 mg/m², skyrimą.

Pirmiau minėti vertinimo testai ir metodai, susiję su širdies darbo stebėjimu gydant antraciklinu taikytini šia tvarka: EKG stebėjimas, kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos matavimas, endomiokardinė

biopsija. Jeigu testo rezultatai rodo, kad dėl pegiliuoto liposominio doksorubicino vartojimo gali būti pažeista širdis, tęsiamą gydymą naudą reikia palyginti su miokardo pažeidimo rizika.

Pacientams, sergantiems širdies ligomis, pegiliuotą liposominį doksorubiciną skirkite tik tokiu atveju, jeigu gydymo nauda didesnė už pacientui kylančią riziką.

Pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies veikla ir kurie gydomi pegiliuotu liposominiu doksorubicinu, skirkite ypatingą dėmesį.

Įtarus kardiomiopatiją, t. y. kai žymiai sumažėja kairiojo skilvelio išmetimo frakcija, lyginant su duomenimis prieš gydymą, ir (arba) kairiojo skilvelio išmetimo frakcija tampa mažesnė už prognozuotą dydį (pvz., < 45 %), reikia svarstyti apie endomiokardinės biopsijos galimybę, o gydymo tęsimo naudą palyginti su negrįžtamų širdies pažeidimų rizika.

Dėl kardiomiopatijos staiga gali įvykti ūminis širdies nepakankamumas, be išankstinių EKG pakitimų. Ūminio širdies nepakankamumo galimybė išlieka dar keletą savaičių nutraukus gydymą.

Reikėtų ypatingą dėmesį skirti pacientams, kurie anksčiau yra vartoję kitų antraciklinų. Skaičiuojant bendrą doksorubicino hidroklorido dozę, reikia atsižvelgti į ankstesnį (arba tuo pat metu vykstantį) gydymą tokiais kardiotoksiškais junginiais kaip kiti antraciklinai/antrachinonai, arba, pvz., 5-fluorouracilas. Toksinis poveikis širdžiai gali pasireikšti ir pacientui gaunant mažesnę negu 450 mg/m² kumuliacinę dozę. Jis pasireiškia pacientams, kuriems anksčiau buvo švitintas tarpuplautis, arba tiems, kurie tuo pačiu metu buvo gydomi ciklofosfamidais.

Saugaus dozavimo grafikas, rekomenduojamas tiek krūties, tiek kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms (50 mg/m²), yra panašus į AIDS - KS sergančių pacientų 20 mg/m² dozavimo grafiką (žr. 4.8 skyrių).

Mielosupresija

Daugeliui pegiliuotu liposominiu doksorubicinu gydytų pacientų jau pradžioje būdinga mielosupresija dėl tokių veiksmų, kaip jau esama ŽIV sukelta liga, daugybė tuo pat metu vartojamų ar vartotų vaistinių preparatų, arba auglių, pažeidusių kaulų čiulpus. Atliekant pagrindinį kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių, gydytų 50 mg/m² dozėmis, tyrimą, mielosupresija daugiausia buvo silpna arba vidutinė, grįžtama, nesusijusi su neutropeninės infekcijos ar sepsio epizodais. Be to, atliekant kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kai pegiliuotas liposominis doksorubicinas buvo lyginamas su topotekanu, su gydymu susijusio sepsio dažnis buvo kur kas mažesnis pegiliuotu liposominiu doksorubicinu gydytų kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių grupėje negu topotekanu gydytoje grupėje. Panašus mažas mielosupresijos dažnis buvo pastebėtas pacientėms su metastaziniu krūties vėžiu, kurioms buvo skirta pegiliuoto liposominio doksorubicino per pirmą klinikinį tyrimą. Skirtingai negu krūties ar kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, AIDS-KS sergantiems pacientams mielosupresija yra nepageidaujama reakcija, dėl kurios tenka apriboti vaistinio preparato dozes (žr. 4.8 skyrių). Gydamt pegiliuotu liposominiu doksorubicinu dėl galimos kaulų čiulpų supresijos reikia dažnai atlikti kraujo tyrimus, ne rečiau kaip prieš kiekvieną pegiliuoto liposominio doksorubicino dozės vartojimą.

Išliekanti stipri mielosupresija gali sukelti superinfekciją arba kraujavimą.

Atlikus kontroliuojamą klinikinį tyrimą su AIDS - KS sergančiais pacientais nustatyta, kad, gydamt pegiliuotu liposominiu doksorubicinu, interkurentinės ligos buvo kur kas dažnesnės negu gydamt bleomicinu/vinkristinu. Pacientai ir gydytojai turi atkreipti į tai dėmesį ir imtis atitinkamų veiksmų.

Antrinės piktybinės hematologinės ligos

Pacientams, kurie buvo gydomi sudėtinu gydymu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu, kaip ir gydamt kitais DNR pažeidžiančiais antineoplastiniais preparatais, nustatyti ūminiai antrinės mieloidinės leukemijos ir mielodisplazijos atvejai. Todėl visiems doksorubicinu gydomiems pacientams reikalinga hematologo priežiūra.

Antriniai burnos navikai

Gauta pranešimų apie labai retus antrinio burnos vėžio atvejus pacientams, kurie vartojo pegiliuotą liposominį doksorubiciną ilgą laiką (ilgiau nei metus) ir tiems, kurie gavo suminę pegiliuoto liposominio doksorubicino dozę, didesnę nei 720 mg/m². Antrinio burnos vėžio atvejai buvo diagnozuoti ir gydant pegiliuotu liposominiu doksorubicinu, ir iki 6 metų laikotarpiu po paskutinės vaistinio preparato dozės. Pacientus reikia reguliariai tikrinti, ar burnoje neatsiranda opos ar kitokie pakitimai, kurie galėtų būti antrinio burnos vėžio požymiai.

Su infuzija susijusios reakcijos

Pirmosiomis pegiliuoto liposominio doksorubicino infuzijos minutėmis gali pasireikšti stiprios ir kartais gyvybei pavojingos reakcijos į infuziją, kurioms būdingos alerginio tipo arba anafilaktoidinio tipo reakcijos, su astmos, paraudimo, dilgėlinės, skausmo krūtinėje, karščiavimo, hipertenzijos, tachikardijos, niežėjimo, prakaitavimo, dusulio, veido edemos, šaltkrėčio, nugaros skausmų, krūtinės ir gerklės veržimo ir (arba) hipotenzijos simptomais. Labai retai pasireiškė su infuzija susiję traukuliai (žr. 4.8 skyrių). Laikina sustabdžius infuziją, dažniausiai šie simptomai išnyksta negydomi. Tačiau šiems simptomams gydyti skirti vaistiniai preparatai (pvz., antihistamininiai, kortikosteroidai, adrenalinas ir traukulius slopinantys preparatai) ir skubios pagalbos įranga turi būti lengvai pasiekiami. Daugumai pacientų galima tęsti gydymą, kai išnyksta ir nebepasikartoja visi simptomai. Po pirmojo gydymo ciklo reakcijos į infuziją pasikartoja retai. Siekiant maksimaliai sumažinti reakcijos į infuziją riziką, pradinė dozė turi būti skiriama ne didesniu negu 1 mg/min. lašėjimo greičiu (žr. 4.2 skyrių)

Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (DPE)

DPE būdingi skausmingi, makuliniai paraudusios odos iškilimai. Pacientams šis reiškinys dažniausiai atsiranda po dviejų ar trijų gydymo ciklų. Pagerėjimas dažniausiai pasireiškia per 1–2 savaites, o kai kuriais atvejais iki visiško išgyjimo gali užtrukti iki 4 savaičių ar ilgiau. DPE profilaktikai ir gydymui yra skiriama 50–150 mg piridoksino dozė per parą ir kortikosteroidai, tačiau šie gydymo būdai nebuvo įvertinti 3 fazės tyrimuose. Kitos DPE prevencijos ir gydymo priemonės apima rankų ir kojų laikymą šaltai, mirkant jas šaltame vandenyje (mirkant, maudantis vonioje ar plaukiojant), vengiant per didelio karščio ar per karšto vandens ir laikant galūnes laisvai (būnant be spaudžiančių kojinių, pirštinių ar batų). Atrodo, kad DPE tiesiogiai susijusi su dozavimo grafiku ir gali susilpnėti pailginant dozavimo intervalą 1–2 savaitėmis (žr. 4.2 skyrių). Tačiau kai kuriems pacientams ši reakcija gali būti sunki bei sekinanti ir gali reikėti nutraukti gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Pacientams, vartojantiems pegiliuoto liposominio doksorubicino, buvo nustatyta intersticinės plaučių ligos (IPL) atvejų, kurie gali pasireikšti ūmiai, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientams pasunkėja kvėpavimo takų simptomai, tokie kaip dusulys, sausas kosulys ir karščiavimas, ZOLSKETIL pegylated liposomal vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant ištirti pacientą. Jeigu patvirtinama IPL diagnozė, ZOLSKETIL pegylated liposomal vartojimas turi būti nutrauktas ir pacientą reikia atitinkamai gydyti.

Ekstravazacija

Nors pranešimų apie po ekstravazacijos pasireiškusių vietinę nekrozę buvo gauta labai retai, pegiliuotas liposominis doksorubicinas yra laikomas sukeliančiu dirginimą. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad doksorubicino hidrochlorido vartojimas liposomine forma mažina ekstravazacinio pažeidimo galimybę. Jeigu pasireiškia bet kokie ekstravazacijos požymiai ar simptomai (pvz., perštėjimas, eritema), nedelsiant nutraukite infuziją ir vaistinio preparato vartojimą tęskite į kitą veną. Lengvinant vietines reakcijas gali būti naudingas ekstravazacijos vietos šaldymas ledu maždaug 30 minučių. Pegiliuoto liposominio doksorubicino negalima leisti į raumenis arba po oda.

Diabetu sergantys pacientai

Įsidėmėkite, kad kiekviename pegiliuoto liposominio doksorubicino flakone yra sacharozės, o dozė leidžiama gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuziniame tirpale.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Dažnos nepageidaujamos reakcijos, kurioms pasireiškus būtina koreguoti dozę arba nutraukti vaistinio preparato skyrimą, išvardytos 4.8 skyriuje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jokių oficialių vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu nėra atlikta, tačiau yra atlikti II fazės sudėtiniai tyrimai su įprastais chemoterapiniais preparatais dalyvaujant pacientėms, sergančioms piktybinėmis ginekologinėmis ligomis. Būkite atsargūs kartu vartojant medicininius preparatus, apie kuriuos yra žinoma, jog jie sąveikauja su standartinė doksorubicino hidrochlorido forma. Pegiliuotas liposominis doksorubicinas, kaip ir kiti doksorubicino hidrochlorido preparatai, gali sustiprinti priešvėžinio gydymo toksinį poveikį. Atlikus klinikinius bandymus su pacientais, sergančiais solidiniais navikais (tarp jų – krūties ir kiaušidžių vėžiu), kuriems kartu buvo skiriama ciklofosfamido arba taksanų, nebuvo pastebėta jokio papildomo toksinio poveikio. AIDS sergantiems pacientams, vartojusiems standartinės formos doksorubicino hidrochloridą, buvo užregistruotas ciklofosfamidų sukkelto hemoraginio cistito paūmėjimas ir 6-merkaptopurino hepatotoksinio poveikio padidėjimas. Tuo pačiu metu skiriant kitus citotoksinius, ypač mielotoksinius, preparatus, reikėtų būti atsargiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Dėl genotoksinio doksorubicino hidrochlorido poveikio (žr. 5.3 skyrių) vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol yra gydomos pegiliuotu liposominiu doksorubicinu ir 8 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingas kontraceptines priemones ir nepradėti kūdikio, kol jis gydomas pegiliuotu liposominiu doksorubicinu ir 6 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nėštumas

Įtariama, kad vartojant doksorubicino hidrochloridą nėštumo metu, jis sukelia sunkius apsigimimus. Todėl pegiliuoto liposominio doksorubicino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Nėra žinoma, ar pegiliuotas liposominis doksorubicinas išskiriamas į moters pieną. Kadangi daugelis vaistų, taip pat ir antraciklinai, išskiriami į moters pieną, ir gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį žindomiems kūdikiams, motinos, prieš pradėdamos vartoti pegiliuotą liposominį doksorubiciną, turėtų nutraukti žindymą. Sveikatos apsaugos specialistai bet kokių atveju nerekomenduoja ŽIV užsikrėtusioms moterims maitinti kūdikius krūtimi, kad neperduotų jiems ŽIV viruso.

Vaisingumas

Doksorubicino hidrochlorido poveikis žmogaus vaisingumui nebuvo tirtas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pegiliuotas liposominis doksorubicinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, pegiliuotą liposominį doksorubiciną vartojantiems ligoniams kartais (< 5 %) pasitaikydavo svaigulys ir mieguistumas. Pacientai, jaučiantys šiuos požymius, turėtų vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo neutropenija, pykinimas, leukopenija, anemija ir nuovargis.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos (3 ar 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 2\%$

pacientų) buvo neutropenija, DPE, leukopenija, limfopenija, anemija, trombocitopenija, stomatitas, nuovargis, viduriavimas, vėmimas, pykinimas, karščiavimas, dusulys ir pneumonija. Rečiau buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, pilvo skausmas, citomegalo viruso infekcija, įskaitant citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą, astenija, širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, plaučių embolija, tromboflebitas, venų trombozė, anafilaksinė reakcija, anafilaktoidinė reakcija, toksinė epidermio nekrolizė ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

5 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, pasireiškusias 4 231 pacientui, sergančiam krūties vėžiu, kiaušidžių vėžiu, daugine mieloma ir su AIDS susijusia KS, gydant pegiliuotu liposominiu doksorubicinu. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusias vaistiniam preparatui patekus į rinką, taip pat įtrauktos ir pažymėtos „b“. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos, kai jų pasitaikė, pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusias pacientams, gydytiems pegiliuotu liposominiu doksorubicinu

Organų sistemų klasė	Visų laipsnių dažnis	Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Sepsis
		Pneumonija
		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija
		Citomegalo viruso infekcija, įskaitant citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą
		<i>Mycobacterium avium</i> komplekso infekcija
		Kandidozė
		<i>Herpes zoster</i>
		Šlapimo takų infekcija
		Infekcija
		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
		Burnos kandidozė
		Folikulitas
		Faringitas
		Nazofaringitas
	Nedažnas	<i>Herpes simplex</i>
		Grybelinė infekcija
	Retas	Oportunistinė infekcija (įskaitant <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Gerybiniai, piktybiniai ir neapatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nežinomas	Ūminė mieloidinė leukemija ^b
		Mielodisplastinis sindromas ^b
		Burnos neoplazma ^b
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Leukopenija
		Neutropenija
		Limfopenija
		Anemija (įskaitant hipochrominę)
	Dažnas	Trombocitopenija
		Febrilinė neutropenija
	Nedažnas	Pancitopenija

		Thrombocitozė
	Retas	Kaulų čiulpų nepakankamumas
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
		Anafilaksinė reakcija
	Retas	Anafilaktoidinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
	Dažnas	Kacheksija
		Dehidratacija
		Hipokalemija
		Hiponatremija
		Hipokalcemija
	Nedažnas	Hiperkalemija
		Hipomagnezemija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Sumišimo būseną
		Nerimas
		Depresija
		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Periferinė neuropatija
		Periferinė sensorinė neuropatija
		Neuralgija
		Parestezija
		Hipoestezija
		Disgeuzija
		Galvos skausmas
		Letargija
		Svaigulys
	Nedažnas	Polineuropatija
		Traukuliai
		Sinkopė
		Dizestezija
		Mieguistumas
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas
	Nedažnas	Miglotas matymas
		Padidėjęs ašarojimas
	Retas	Retinitas
Širdies sutrikimai ^a	Dažnas	Tachikardija
	Nedažnas	Palpitacijos
		Širdies sustojimas
		Širdies nepakankamumas
		Stazinis širdies nepakankamumas
		Kardiomiopatija
		Kardiotoksiškumas
	Retas	Skilvelių aritmija
		Dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada
		Laidumo sutrikimas
		Atrioventrikulinė blokada
		Cianozė
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
		Hipotenzija
		Veido ir kaklo paraudimas
	Nedažnas	Plaučių embolija
		Infuzijos vietos nekrozė (įskaitant minkštųjų audinių nekrozę ir odos nekrozę)
		Flebitas
		Ortostatinė hipotenzija

	Retas	Tromboflebitas
		Venų trombozė
		Vazodilatacija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dusulys
		Fizinio krūvio dusulys
		Kraujavimas iš nosies
		Kosulys
	Nedažnas	Astma
		Diskomfortas krūtinėje
Virškinimo trakto sutrikimai	Retas	Gerklės veržimas
	Dažnis nežinomas	Intersticinė plaučių liga
	Labai dažnas	Stomatitas
		Pykinimas
		Vėmimas
		Viduriavimas
		Vidurių užkietėjimas
	Dažnas	Gastritas
		Aftinis stomatitas
		Burnos išopėjimas
		Dispepsija
		Disfagija
		Ezofagitas
		Pilvo skausmas
		Viršutinės pilvo dalies skausmas
		Burnos skausmas
		Sausa burna
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Vidurių pūtimas
		Gingivitas
		Glositas
	Dažnas	Lūpos išopėjimas
		Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas ^a
		Išbėrimas (įskaitant eriteminį, makulopapulinį ir papulinį)
	Nedažnas	Alopecija
		Odos lupimasis
		Pūslės
		Odos sausumas
		Eritema
		Niežėjimas
		Padidėjęs prakaitavimas
	Labai dažnas	Odos hiperpigmentacija
		Dermatitas
		Eksfoliacinis dermatitas
	Dažnas	Aknė
		Odos opos
		Alerginis dermatitas
		Dilgėlinė
		Odos spalvos pokyčiai
		Petechijos
	Nedažnas	Pigmentacijos pokyčiai
		Nagų sutrikimai
	Retas	Toksinė epidermio nekrolizė
		Daugiaformė eritema
		Pūslinis dermatitas
		Lichenoidinė keratozė

	Nežinomas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ^b
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas (įskaitant raumenų ir griaučių skausmą, nugaros skausmą, galūnių skausmą)
	Dažnas	Raumenų spazmai
		Raumenų skausmas
		Šnarių skausmas
		Kaulų skausmas
	Nedažnas	Raumenų silpnumas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Krūties skausmas
	Retas	Makšties infekcija
		Kapšelio eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas
		Nuovargis
	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija
		Skausmas
		Krūtinės skausmas
		Į gripą panašus susirgimas
		Šaltkrėtis
		Gleivinės uždegimas
		Astenija
		Negalavimas
		Edema
		Periferinė edema
	Nedažnas	Leidimo vietos ekstravazacija
		Injekcijos vietos reakcija
		Veido edema
		Hipertermija
	Retas	Gleivinių pažeidimai
Tyrimai	Dažnas	Svorio sumažėjimas
	Nedažnas	Išmetimo frakcijos sumažėjimas
	Retas	Pakitę kepenų funkcijos tyrimai (įskaitant bilirubino kiekio padidėjimą kraujyje, alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimą ir aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimą)
		Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Radiacijos sukeltų odos reakcijų atsinaujinimas ^a

^a Žr. Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

^b Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Delnų ir padų eritrodizesteziija

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, apie kurį buvo pranešta krūties / kiaušidžių vėžio klinikinių tyrimų metu, buvo delnų ir padų eritrodizesteziija (DPE). Bendras DPE dažnis, apie kurį buvo pranešta kiaušidžių ir krūties vėžio klinikinių tyrimų metu, atitinkamai buvo 41,3 % ir 51,1 %. Šie poveikiai, apie kuriuos buvo pranešta, dažniausiai buvo lengvi, sunkūs (3-ojo laipsnio) pasireiškė 16,3 % ir 19,6 % pacientų. Gyvybei pavojingų (4-ojo laipsnio) atvejų, apie kuriuos buvo pranešta, dažnis buvo < 1 %. Dėl DPE nedažnai visam laikui reikėjo nutraukti gydymą (1,9 % ir 10,8 %). Buvo pranešta apie DPE pasireiškimą 16 % daugybine mieloma sergančių pacientų, kuriems buvo taikomas

kombinuotas gydymas pegiliuotu liposominiu doksorubicinu kartu su bortezomibu. Buvo pranešta apie 3-ojo laipsnio DPE pasireiškimą 5 % pacientų. Pranešimų apie 4-ojo laipsnio DPE nebuvo. DPE pasireišimo dažnis AIDS - KS populiacijoje (1,3 % visų laipsnių, 0,4 % 3-ojo laipsnio DPE, nė vieno atvejo 4-ojo laipsnio DPE) buvo iš esmės mažesnis. Žr. 4.4 skyrių.

Oportunistinės infekcijos

Nepageidaujamas poveikis kvėpavimo sistemai, dažnai pasireiškęs pegiliuoto liposominio doksorubicino klinikinių tyrimų metu, ir kuris gali būti susijęs su oportunistinėmis infekcijomis (OI) AIDS sergantiems pacientams. Oportunistinių infekcijų pasireiškimas pastebėtas KS sergantiems pacientams pavartojus pegiliuoto liposominio doksorubicino ir dažnai pastebimas pacientams, sergantiems ŽIV sukeltu imunodeficitu. Dažniausios klinikinių tyrimų metu pastebėtos OI buvo kandidozė, citomegalo virusas, *herpes simplex*, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija ir *mycobacterium avium* kompleksas.

Toksinis poveikis širdžiai

Didesnis stazinio širdies nepakankamumo atvejų skaičius yra susijęs su doksorubicino terapija, kurios kumuliacinė dozė yra $> 450 \text{ mg/m}^2$ arba skiriant ir mažesnes dozes pacientams, turintiems širdies ligų rizikos faktorių. Devyniems iš dešimties AIDS - KS sergančių pacientų, kuriems skiriamos kumuliacinės dozės buvo didesnės negu 460 mg/m^2 , endomiokardine biopsija nenustatyta jokių antraciklino sukeltos kardiomiopatijos požymių. Rekomenduojama pegiliuoto liposominio doksorubicino dozė AIDS - KS sergantiems pacientams yra 20 mg/m^2 kas dvi-tris savaites. Kumuliacinei dozei ($> 400 \text{ mg/m}^2$), dėl kurios šiems AIDS - KS pacientams kardiotoksinis poveikis galėtų kelti nerimą, prireiktų daugiau negu 20 gydymo pegiliuotu liposominiu doksorubicinu kursų per 40-60 savaitių.

Be to, endomiokardinės biopsijos buvo atliktos 8 pacientams, sergantiems solidiniais navikais, kurių gaunama kumuliacinė antraciklino dozė buvo $509 \text{ mg/m}^2 - 1680 \text{ mg/m}^2$. Billinghamo kardiotoksinio poveikio skaičius buvo intervale 0–1,5. Tai rodo, kad kardiotoksinio poveikio nėra arba jis silpnas.

Atliekant pagrindinį III fazės tyrimą lyginant pegiliuotą liposominį doksorubiciną su doksorubicinu, 58/509 (11,4 %) atsitiktinai parinktų asmenų (10 gydyti pegiliuotu liposominiu doksorubicinu po 50 mg/m^2 kas 4 savaites ir 48 gydyti doksorubicinu po 60 mg/m^2 kas 3 savaites) atitiko protokolinius kardiotoksinio poveikio kriterijus gydymo metu ir (arba) po jo. Kardiotoksinis poveikis buvo apibūdintas kaip 20 arba daugiau balų sumažėjimas nuo pradinio lygio, kai KSIF išliko normalus, arba kaip 10 ar daugiau balų sumažėjimas nuo pradinio lygio, jei KSIF tapo nenormalus (mažesnis negu apatinė normos riba). Nė vienas iš 10 pegiliuotu liposominiu doksorubicinu gydytų asmenų, kuriems pasireiškė kardiotoksinis poveikis pagal KSIF kriterijus, nepasireiškė lėtinio širdies nepakankamumo simptomai ar požymiai. Tuo tarpu 10 iš 48 doksorubicinu gydytų asmenų, kuriems pasireiškė kardiotoksinis poveikis pagal KSIF kriterijus, taip pat pasireiškė LŠN požymiai ir simptomai.

Pacientams, sergantiems solidiniais navikais, taip pat įtraukiant krūties ir kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių poaibį, kuriems pegiliuoto liposominio doksorubicino buvo skirta po 50 mg/m^2 per ciklą, o kumuliacinės antraciklino dozės siekė 1532 mg/m^2 , kliniškai reikšmingos širdies disfunkcijos atvejų buvo mažai. Iš 418 pegiliuotu liposominiu doksorubicinu po 50 mg/m^2 per ciklą gydytų pacientų, kurių kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KSIF) buvo pamatuota gydymo pradžioje, bent kartą pamatuota po gydymo ir įvertinta atliekant daugiakanalę angiografiją, 88 pacientams kumuliacinė antraciklino dozė buvo $> 400 \text{ mg/m}^2$, t. y. riba, kai gydant standartiniu doksorubicinu padidėja kardiovaskulinio toksinio poveikio rizika. Tik 13 iš šių 88 pacientų (15 %) įvyko bent vienas kliniškai reikšmingas KSIF pakitimas, apibūdinamas kaip KSIF, kurio vertė sudaro mažiau negu 45 % skaičiuojant nuo pradinio lygio arba yra ne mažiau kaip 20 balų mažesnė už pradinį lygį. Be to, atliekant tyrimą tik vienas pacientui (kumuliacinė antraciklino dozė 944 mg/m^2) buvo nutrauktas gydymas, kadangi pasireiškė klinikiniai širdies nepakankamumo simptomai.

Radiacijos sukeltų odos reakcijų atsinaujinimas

Odos reakcijos dėl ankstesnės radioterapijos skiriant pegiliuoto liposominio doksorubicino pasitaikė nedažnai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Ūmus doksorubicino hidrochlorido perdozavimas sustiprina toksinį mukozito, leukopenijos ir trombocitopenijos poveikį. Ūmiai perdozavęs pacientas, kuriam pasireiškė stipri mielosupresija, hospitalizuojamas, jam skiriama antibiotikų, trombocitų ir granulocitų transfuzijos bei simptominis mukozito gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – citotoksiniai preparatai (antraciklinai ir susijusios medžiagos), ATC kodas – L01DB01.

Veikimo mechanizmas

Veiklioji medžiaga yra doksorubicino hidrochloridas, citotoksiškas antraciklinų grupės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Tikslus doksorubicino veikimo mechanizmas vėžiui gydyti nėra žinomas. Manoma, kad daugeliu atvejų citotoksinis poveikis kyla dėl DNR, RNR ir proteino sintezės inhibicijos. Greičiausiai taip įvyksta dėl to, kad antraciklinas įsiterpia tarp dvigubų DNR spiralės gretimų bazinių porų ir tai neleidžia joms išsivynioti replikacijai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

509 pacientams, sergantiems krūties vėžiu su metastazėmis buvo atliktas randomizuotas III fazės tyrimas, kai pegiliuotas liposominis doksorubicinas lygintas su doksorubicinu. Protokole nustatytas tikslas parodyti pegiliuoto liposominio doksorubicino ir doksorubicino lygiavertiškumą buvo pasiektas, rizikos koeficientas (RK) išgyjimo tikimybei (IT), ligai neprogresuojant buvo 1,00 (95 % pasikliautinis intervalas (PI), kai RK=0,82-1,22). Gydymo RK išgyjimo tikimybei, pakoreguotas su prognozuojamais kintamaisiais, atitiko išgyjimą be ligos progresavimo tinkamų gydyti ligonių populiacijoje.

Pirminė kardiotoksinio poveikio analizė parodė, kad širdies sutrikimo dėl kumuliacinės antraciklino dozės rizika buvo žymiai mažesnė gydant pegiliuotu liposominiu doksorubicinu negu doksorubicinu (RK=3,16, $p < 0,001$). Vartojant didesnes negu 450 mg/m² kumuliacines pegiliuoto liposominio doksorubicino dozes, širdies sutrikimo atvejų nepastebėta.

Lyginamasis pegiliuoto liposominio doksorubicino ir topotekano III fazės tyrimas buvo atliktas 474 pacientams, sergantiems epiteliniu kiaušidžių vėžiu, po neveiksmingos pirmos eilės platinos chemoterapijos. Tyrimas parodė, kad pegiliuotu liposominiu doksorubicinu gydytų pacienčių grupėje bendras išgyvenamumas (BI) buvo geresnis nei gydytų topotekanu, vertinant pagal rizikos koeficientą (RK), kuris buvo 1,216 (95 % PI: 1,000; 1,478), $p = 0,050$. Išgyvenamumas po 1, 2 ar 3 metų, gydant pegiliuotu liposominiu doksorubicinu, atitinkamai buvo 56,3 %, 34,7 % ir 20,2 %, lyginant su 54,0 %, 23,6 % ir 13,2 %, gydant topotekanu.

Pacienčių, kurių liga buvo jautri platinai, pogrupyje skirtumas buvo didesnis: RK buvo 1,432 (95 % PI: 1,066; 1,923), $p = 0,017$. Išgyvenamumas po 1, 2 ar 3 metų, gydant pegiliuotu liposominiu doksorubicinu, atitinkamai buvo 74,1 %, 51,2 % ir 28,4 %, lyginant su 66,2 %, 31,0 % ir 17,5 %, gydant topotekanu.

Pacienčių, kurių liga buvo atspari gydymui platina, pogrupyje gydymo rezultatai buvo panašūs: RK buvo 1,069 (95 % PI: 0,823; 1,387), $p = 0,618$. Išgyvenamumas po 1, 2 ar 3 metų, gydant pegiliuotu

liposominiu doksorubicinu, atitinkamai buvo 41,5 %, 21,1 % ir 13,8 %, lyginant su 43,2 %, 17,2 % ir 9,5 %, gydant topotekanu.

III fazės atsitiktinių imčių paralelinių grupių atvirame daugelyje centrų vykusiame tyrime, kurio metu lygintas gydymo pegiliuotu liposominiu doksorubicinu ir borteomibo deriniu bei vien borteomibu saugumas ir veiksmingumas, dalyvavo 646 dauginė mieloma sirgę pacientai, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas ir kurių liga antraciklinais paremto gydymo metu neprogresavo. Pacientams, gydytiems pegiliuoto liposominio doksorubicino ir borteomibo deriniu, poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai (laikui iki progresavimo – LIP) buvo reikšmingai geresnis, palyginti su liginiais, vartojusiais vien borteomibo: rizikos sumažėjimas (RS) buvo 35 % (95 % PI: 21-47 %), $p < 0,0001$, remiantis 407 LIP atvejais. Pacientų, gydytų vien borteomibu, LIP mediana buvo 6,9 mėnesio, o gydytų pegiliuotu liposominiu doksorubicinu ir borteomibo deriniu – 8,9 mėnesio. Po protokole numatytos tarpinės analizės (remiantis 249 LIP atvejais) veiksmingumo tyrimą nuspręsta baigti anksčiau nei numatyta. Tarpinės analizės metu nustatyta, kad LIP rizikos sumažėjimas buvo 45 % (95 % PI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Pacientų, gydytų vien borteomibu, LIP mediana buvo 6,5 mėnesio, o gydytų pegiliuoto liposominio doksorubicino ir borteomibo deriniu – 9,3 mėnesio. Gauti rezultatai (nors ir preliminarūs) atitiko protokole numatytos galutinės analizės duomenis. Galutinė bendro išgyvenamumo (BI) duomenų analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija borteomibu, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI: nuo 25,2 iki 36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas pegiliuotu liposominiu doksorubicinu kartu su borteomibu – 33,0 mėnesiai (95 % PI: nuo 28,9 iki 37,1 mėnesio).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pegiliuotas liposominis doksorubicinas yra ilgai cirkuliuojanti pegiliuota liposominė doksorubicino hidrochlorido forma. Pegiliuotoms liposomoms į paviršių yra įsodinti hidrofilinio polimero metoksipolietilenglikolio (MPEG) segmentai. Šios tiesinės MPEG grupės išsiskleidžia nuo liposomos paviršiaus sukurdamos apsauginį sluoksnį, sumažinantį lipidų dvisluoksnės membranos ir plazmos komponentų sąveiką. Dėl to pegiliuoto liposominio doksorubicino liposomos gali cirkuliuoti kraujyje ilgesnį laiką. Pegiliuotos liposomos yra pakankamai mažos (vidutinis jų skersmuo yra apie 100 nm), kad nepažeistos prasiskverbtų per pažeistas naviką maitinančias kraujagysles. Pegiliuotų liposomų prasiskverbimas per kraujagysles ir jų patekimas bei susikaupimas navikuose buvo pastebėtas pelėms, sergančioms C-26 gaubtinės žarnos karcinomomis, ir genetiškai paveiktoms pelėms, sergančioms pažeidimais, panašiais į Kapoši sarkomą. Pegiliuotos liposomos taip pat turi mažo laidumo lipidų matricą ir vidinę vandeningą apsauginę sistemą, kurių derinys padeda išlaikyti doksorubicino hidrochloridą, kol liposomos cirkuliuoja.

Pegiliuoto liposominio doksorubicino farmakokinetinės savybės plazmoje, pasireiškiančios žmonių organizmuose, smarkiai skiriasi nuo literatūroje vardinamų, būdingų standartiniams doksorubicino hidrochlorido preparatams. Mažesnėmis dozėmis (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2) pegiliuotas liposominis doksorubicinas pasižymėjo tiesinėmis farmakokinetinėmis savybėmis. Dozėmis nuo 10 mg/m^2 iki 60 mg/m^2 pegiliuotas liposominis doksorubicinas pasižymėjo netiesinėmis farmakokinetinėmis savybėmis. Standartinis doksorubicino hidrochloridas pasižymi ekstensyviu pasiskirstymu audiniuose (pasiskirstymo tūris nuo 700 iki $1\,100 \text{ l/m}^2$) ir greitu pasišalinimu (nuo 24 iki 73 l/h/m^2). Tuo tarpu farmakokinetinės pegiliuoto liposominio doksorubicino charakteristikos rodo, kad pegiliuotas liposominis doksorubicinas dažniausiai cirkuliuoja kraujagyslėse ir kad doksorubicino šalinimas iš kraujo priklauso nuo liposominio nešiklio. Doksorubicinas tampa prieinamas tik po to, kai liposomos prasiskverbia pro kraujagysles ir patenka į audinių sritį.

Ekvivalentinėmis dozėmis pegiliuoto liposominio doksorubicino koncentracija plazmoje ir AUC vertė, atspindinčios daugiausia pegiliuotą liposominį doksorubicino hidrochloridą (sudarantį nuo 90 % iki 95 % matuoto doksorubicino), yra daug didesnės už tas, kurios būna vartojant standartinių doksorubicino preparatų.

Pegiliuotas liposominis doksorubicinas neturi būti vartojamas pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

Populiacinės farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės pegiliuoto liposominio doksorubicino savybės buvo įvertintos 120 pacientų iš 10 skirtingų klinikinių tyrimų, taikant populiacinės farmakokinetinių savybių analizės metodą. Pegiliuoto liposominio doksorubicino farmakokinetika dozėmis nuo 10 mg/m² iki 60 mg/m² buvo geriausiai aprašyta netiesiniu palyginamuoju modeliu esant nuliniam įvesties duomenims ir Michaelis-Menten eliminacijai. Vidinio pegiliuoto liposominio doksorubicino klirensas vidurkis buvo 0,030 l/h/m² (nuo 0,008 iki 0,152 l/h/m²), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis buvo 1,93 l/m² (nuo 0,96 iki 3,85 l/m²), artimas plazmos tūriui. Vidutinis pastebėtas pusinės eliminacijos laikas buvo 73,9 valandos, kintantis nuo 24 iki 231 valandos.

Krūties vėžiu sergančios pacientės

Pegiliuoto liposominio doksorubicino farmakokinetika, tirta 18 krūties karcinoma sergančių pacientų, buvo panaši į farmakokinetiką, tirtą didesnei populiacijai, kurią sudarė 120 įvairiomis vėžio formomis sergančių pacientų. Vidinio klirensas vidurkis buvo 0,016 l/h/m² (nuo 0,008 iki 0,027 l/h/m²), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis – 1,46 l/m² (nuo 1,10 iki 1,64 l/m²). Vidutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 71,5 valandos (nuo 45,2 iki 98,5 valandos).

Kiaušidžių vėžiu sergančios pacientės

Pegiliuoto liposominio doksorubicino farmakokinetika, tirta 11 kiaušidžių karcinoma sergančių pacientų, buvo panaši į farmakokinetiką, tirtą didesnei populiacijai, kurią sudarė 120 įvairiomis vėžio formomis sergančių pacientų. Vidinio klirensas vidurkis buvo 0,021 l/h/m² (nuo 0,009 iki 0,041 l/h/m²), centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis – 1,95 l/m² (nuo 1,67 iki 2,40 l/m²). Vidutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 75,0 valandos (nuo 36,1 iki 125 valandų).

Su AIDS susijusia KS sergantys pacientai

Pegiliuoto liposominio doksorubicino farmakokinetika plazmoje buvo vertinta 23 KS sergantiems pacientams, kuriems buvo skirta vienkartinė 20 mg/m² dozė sulašinant ją per 30 minučių. Farmakokinetiniai pegiliuoto liposominio doksorubicino parametrai (pirmiausia rodantys pegiliuotą liposominį doksorubicino hidrochloridą ir mažus kiekius išlaisvinto doksorubicino hidrochlorido), stebėti sulašinus 20 mg/m² dozę, pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. Pegiliuotu liposominiu doksorubicinu gydytų AIDS - KS sergančių pacientų farmakokinetiniai parametrai

Parametras	Vidurkis ± standartinė paklaida 20 mg/m ² (n=23)
Maksimali koncentracija plazmoje* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Plazmos klirensas (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Pasiskirstymo tūris (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ skilimo pusperiodis (valandomis)	5,2 ± 1,4
λ ₂ skilimo pusperiodis (valandomis)	55,0 ± 4,8

* išmatuota po 30 minučių trukmės infuzijos

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių tyrimuose su gyvūnais pegiliuoto liposominio doksorubicino toksinio poveikio charakteristikos buvo labai panašios į charakteristikas, užregistruotas žmonėms, kuriems buvo skiriamos ilgalaikės standartinio doksorubicino hidrochlorido infuzijos. Pegiliuoto liposominio doksorubicino atveju doksorubicino hidrochlorido inkapsuliacija į pegiliuotas liposomas sukelia toliau pateiktą poveikį, kurio stiprumas gali būti įvairus.

Kardiotoksinis poveikis

Su traušiais atlikti tyrimai parodė, kad lyginant su įprastais doksorubicino hidrochlorido preparatais pegiliuoto liposominio doksorubicino kardiotoksinis poveikis yra mažesnis.

Toksinis poveikis odai

Atliekant tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, skiriant atitinkamas dozes, po pakartotinio pegiliuoto liposominio doksorubicino skyrimo jiems išsivystė sunkūs odos uždegimai ir opiniai pažeidimai. Atliekant tyrimus su šunimis šių pažeidimų atsiradimas ir jų stiprumas sumažėjo, kai dozės buvo sumažintos arba buvo ilginami intervalai tarp dozių vartojimo. Panašūs odos pažeidimai, apibūdinami kaip delnų ir padų eritrodizestezija, taip pat buvo pastebėti pacientams po ilgalaikės intraveninės infuzijos (žr. 4.8 skyrių).

Anafilaktoidinė reakcija

Atlikus toksikologinius kartotinių dozių tyrimus su šunimis, po pegiliuotų liposomų (placebo) skyrimo buvo pastebėtas ūmus atsakas, kuriam buvo būdinga hipotenzija, išblyškusios gleivinės, seilėtekis, vėmimas ir hiperaktyvumo periodai, kuriuos keitė hipoaktyvumas ir letargija. Panašus, tik mažiau stiprus atsakas buvo pastebėtas šunims, kuriems buvo skirta pegiliuoto liposominio doksorubicino ir standartinio doksorubicino. Hipotenzinės reakcijos susilpnėjo prieš tai skyrus antihistaminų preparatų. Tačiau apskritai šis atsakas nebuvo pavojingas gyvybei, ir šunys greitai pasveikdavo nutraukus gydymą.

Vietinis toksinis poveikis

Poodinės tolerancijos tyrimai parodė, kad pegiliuotas liposominis doksorubicinas, lyginant su standartiniu doksorubicino hidrochloridu, po galimos ekstravazacijos sukelia silpnesnį vietinį audinio sudirginimą ar pažeidimą.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Nors su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu nebuvo atlikti tyrimai, farmakologiškai veikli pegiliuoto liposominio doksorubicino medžiaga, doksorubicino hidrochloridas, yra mutageniškas ir kancerogeniškas. Pegiliuotos placebo liposomos nėra nei mutageniškos, nei genotoksiškos.

Toksinis poveikis reprodukcinei sistemai

Po vienkartinės 36 mg/kg dozės pegiliuotas liposominis doksorubicinas pelėms sukėlė silpną ir vidutinišką kiaušidžių ir sėklidžių atrofiją. Žiurkėms po pakartotinių dozių po $\geq 0,25$ mg/kg per dieną sumažėjo sėklidžių svoris ir pasireiškė hipospermija, o šunims po pakartotinių dozių po 1 mg/kg per dieną pasireiškė difuzinė sėklinių kanalėlių degeneracija ir žymus spermatogenezės susilpnėjimas (žr. 4.6 skyrių).

Nefrotoksinis poveikis

Tyrimo metu nustatyta, kad vienkartinė intraveninė daugiau nei dvigubai viršijanti terapinę pegiliuoto liposominio doksorubicino dozė toksiškai veikia beždžionių inkstus. Toksinis poveikis žiurkių ir triušių inkstams buvo stebėtas suleidus net mažesnę vienkartinę doksorubicino hidrochlorido dozę. Tačiau, įvertinus poregistracinio laikotarpio pegiliuoto liposominio doksorubicino saugumo stebėjimo duomenų bazės duomenis, negalima daryti išvados, kad pegiliuotas liposominis doksorubicinas pasižymi žymiu nefrotoksininiu poveikiu žmonėms. Tyrimų su beždžionėmis metu gauti duomenys neturėtų būti svarbūs vertinant vaistinio preparato pavojų pacientams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

N-(karbonil-metoksipolietilenglikolio-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino natrio druska (MPEG 2000-DSPE)

Hidrintas sojų fosfatidilcholas (HSPC)

Cholesterolis

Amonio sulfatas (E 517)

Sacharozė (E 473)

Histidinas

Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (E 507) (pH reguliuoti)

Natrio hidroksidas (E 524) (pH reguliuoti)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
18 mėnesių.

Praskiedus

- Cheminės ir fizinės paruošto tirpalo savybės išlieka nepakitusios 24 valandas, laikant tirpalą 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti iš karto. Nesuvartojęs iš karto, vartotojas pats atsako už tai, kad prieš vartojimą paruoštas tirpalas būtų laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas ir ne aukštesnėje kaip 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Ne iki galo panaudotus flakonus reikia sunaikinti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis flakonas su silikonu užsandarintu pilku brombutilo kamščiu ir aliuminio uždoriu, kuriame yra 10 ml (20 mg) arba 25 ml (50 mg) leidžiamo tūrio.

ZOLSKETIL pegylated liposomal pakuotėje gali būti vienas arba dešimt flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsiradus nuosėdų ar kitokių dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Su ZOLSKETIL pegylated liposomal dispersija reikia elgtis atsargiai. Būtina naudoti pirštines. Jei ZOLSKETIL pegylated liposomal patenka ant odos ar gleivinės, nedelsdami kruopščiai nuplaukite vandeniu ir muilu. Su ZOLSKETIL pegylated liposomal reikia elgtis ir jį sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų, taikomų ir kitiems vėžį gydyti skirtiems vaistiniams preparatams.

Nustatykite, kokią ZOLSKETIL pegylated liposomal dozę skirsite (remiantis rekomenduojama doze ir paciento kūno paviršiaus plotu). Į sterilų švirkštą pritraukite reikiamą ZOLSKETIL pegylated liposomal tūrį. Privaloma griežtai laikytis aseptikos taisyklių, kadangi ZOLSKETIL pegylated liposomal nėra jokių konservantų ar bakteriostatinių medžiagų. Reikiamą ZOLSKETIL pegylated liposomal dozę prieš skiriant reikia praskiesti gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuziniu tirpalu. Jei dozė < 90 mg, praskieskite ZOLSKETIL pegylated liposomal 250 ml, jei dozė ≥ 90 mg, praskieskite ZOLSKETIL pegylated liposomal 500 ml tirpalo. Infuziją galima sulašinti per 60 arba 90 minučių, kaip nurodyta 4.2 skyriuje.

Praskiedimui vartojant kitą tirpalą nei 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinis tirpalas, arba patekus kokiai nors bakteriostatinei medžiagai, pavyzdžiui, benzilo alkoholiui, ZOLSKETIL pegylated liposomal gali iškristi į nuosėdas.

Rekomenduojama ZOLSKETIL pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninės 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzijos angą. Infuziją galima skirti į periferinę veną. Nenaudokite su vidiniais filtrais.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1629/001

EU/1/22/1629/002

EU/1/22/1629/003

EU/1/22/1629/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:- 2022 m. gegužės 31 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomierska 50, Pabianice 95-200,
Lenkija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų pateikimo ir RVP atnaujinimo datos sutampa, jas galima pateikti tuo pačiu metu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ 20 mg/10 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai
doxorubicini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-OS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml ZOLSKETIL pegylated liposomal yra 2 mg doksorubicino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: hidrintas sojų fosfatidilcholinas, N-(karbonil-metoksipolietilenglikolio-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino natrio druska (MPEG 2000-DSPE), cholesterolis, amonio sulfatas, histidinas, sacharozė, injekcinis vanduo, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas
10 flakonų
20 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nevartokite pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Citotoksinis

Iš dalies panaudotus flakonus reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

EU/1/22/1629/002 (10 flakonų)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ 50 mg/25 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai
doxorubicini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml ZOLSKETIL pegylated liposomal yra 2 mg doksorubicino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: hidrintas sojų fosfatidilcholinai, N-(karbonil-metoksipolietilenglikolio-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino natrio druska (MPEG 2000-DSPE), cholesterolis, amonio sulfatas, histidinas, sacharozė, injekcinis vanduo, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas

10 flakonų

50 mg/25 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną praskiedus.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nevartokite pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Citotoksinis

Iš dalies panaudotus flakonus reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (- IAI)

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

EU/1/22/1629/004 (10 flakonų)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ 20 mg/10 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilus koncentratas
doxorubicini hydrochloridum

i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/10 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ 50 mg/25 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilus koncentratas
doxorubicini hydrochloridum

i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/25 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai doksorubicino hidrochloridas (*doxorubicini hydrochloridum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes gali vėl prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZOLSKETIL pegylated liposomal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Kaip vartoti ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ZOLSKETIL pegylated liposomal ir kam jis vartojamas

ZOLSKETIL pegylated liposomal yra priešnavikinis vaistas.

ZOLSKETIL pegylated liposomal vartojamas gydyti krūties vėžį pacientams, kurioms nustatyta širdies veiklos sutrikimų rizika. ZOLSKETIL pegylated liposomal taip pat vartojamas gydyti kiaušidžių vėžį. Jis vartojamas naikinti vėžines ląsteles, sumažinti auglio dydį, sulėtinti auglio augimą ir pailginti Jūsų gyvenimą.

ZOLSKETIL pegylated liposomal kartu su kitu vaistu borteomibu vartojamas gydyti dauginę mielomą (kraujo vėžį) pacientams, kuriems jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas.

ZOLSKETIL pegylated liposomal taip pat vartojamas gydyti Kapoši sarkomą; nuo ZOLSKETIL pegylated liposomal vėžys gali suplonėti, palengvėti ar netgi susitraukti. Kiti Kapoši sarkomos simptomai, tokie kaip patinimas aplink naviką, taip pat gali pagerėti arba išnykti.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sudėtyje yra vaisto, kuris sąveikaudamas su ląstelėmis gali selektyviai naikinti vėžines ląsteles. ZOLSKETIL pegylated liposomal sudėtyje esantis doksorubicino hidrochloridas yra mažiųjų rutuliukuose, vadinamuose pegiliuotomis liposomomis, kurios padeda vaistui iš kraujo patekti į vėžinį, o ne į sveiką audinį.

2. Kas žinotina prieš vartojant ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija doksorubicino hidrochloridui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai kitai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išspėjimai ir atsargumo priemonės

Turite pasakyti gydytojui:

- jeigu Jūs esate gydomas nuo širdies arba kepenų susirgimų;
- jeigu Jūs sergate diabetu, kadangi ZOLSKETIL pegylated liposomal sudėtyje yra cukraus ir dėl to gali tekti pakoreguoti Jūsų diabeto gydymą;
- jeigu Jūs sergate Kapoši sarkoma ir Jums pašalinta blužnis;

- jeigu pastebite burnoje opeles, spalvos pokytį ar jaučiate bet koki diskomfortą;
- jei Jūsų kaulų čiulpuose gaminamas nepakankamas kraujo ląstelių skaičius;
- jeigu sergate vėžiu ir kaulų čiulpuose gaminama neįprastas kraujo ląstelių skaičius;
- jei yra skausmingas makulinis (dėmių formos) paraudusios odos išbėrimas;
- jei iš venos į aplinkinius audinius prasiskverbia skysčių ar vaistų, kurie sudaro pūsleles;
- jei sergate delnų ir pėdų sindromu (delnų ir pėdų paraudimas, patinimas ir pūslių susidarymas [skysčio susikaupimas tarp viršutinių odos sluoksnių]).

Strategijos, kaip išvengti delnų ir pėdų sindromo ir kaip jį gydyti, apima:

- kai tik įmanoma, delnų ir (arba) pėdų mirkymą šaltame vandenyje (pvz., žiūrint televizorių, skaitant ar klausant radijo);
- delnų ir pėdų laikymą neprisidengus (be pirštinių, kojinių ir pan.);
- buvimą vėsioje vietoje;
- kai šilta, maudymąsi vėsiam vandenyje;
- vengimą energingos veiklos, dėl kurios galima patirti traumą (pvz., bėgimo);
- vengimą labai karšto vandens (pvz., sūkurinių vonių, saunų);
- vengimą ankštos avalynės ar aukštakulnių batelių.

Piridoksinas (vitaminas B6):

- vitamino B6 galima nusipirkti be recepto;
- kasdien vartokite po 50–150 mg pradėdami tada, kai tik pastebėsite pirmuosius raudonavimo požymius ar pajusite dilgčiojimą.

Pacientams, vartojusiems pegiliuoto liposominio doksorubicino, pastebėta intersticinių plaučių ligų atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Intersticinės plaučių ligos simptomai yra kosulys ir dusulys, kartais su karščiavimu, kuriuos sukelia ne fizinis aktyvumas. Jei pasireiškė simptomai, kurie gali būti intersticinės plaučių ligos požymiai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

ZOLSKETIL pegylated liposomal negalima vartoti vaikams ir paaugliams, nes nėra žinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

Kiti vaistai ir ZOLSKETIL pegylated liposomal

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui

- jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto;
- jeigu Jums yra taikomas ar buvo taikytas kitoks gydymas nuo vėžio, kadangi ypač svarbu atkreipti dėmesį į gydymą, nuo kurio sumažėja baltųjų kraujo kūnelių skaičius, nes tai gali turėti įtakos tolesniam baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus mažėjimui. Jei Jums kyla abejonų dėl anksčiau skirto gydymo ar dėl kitų ligų, kuriomis sirgote, aptarkite tai su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant šį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Kadangi ZOLSKETIL pegylated liposomal veiklioji medžiaga doksorubicino hidrochloridas gali sukelti apsigimimus, todėl, jei manote, jog laukiatės, būtinai apie tai pasakykite savo gydytojui.

Moterys turi vengti nėštumo ir naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol yra gydomos ZOLSKETIL pegylated liposomal ir aštuonis mėnesius po gydymo ZOLSKETIL pegylated liposomal nutraukimo. Vyrai turi naudoti kontracepcijos metodą, kol yra gydomi ZOLSKETIL pegylated liposomal ir šešis mėnesius po gydymo ZOLSKETIL pegylated liposomal nutraukimo, kad jų partnerė nepastotų.

Kadangi doksorubicino hidrochloridas gali turėti žalingą poveikį žindomiems kūdikiams, prieš pradėdamos vartoti ZOLSKETIL pegylated liposomal moterys turi nutraukti žindymą. Sveikatos specialistai rekomenduoja ŽIV užsikrėtusioms moterims bet kokiomis aplinkybėmis nemaitinti savo kūdikių krūtimi, kad neperduotų jiems ŽIV.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei gydymo ZOLSKETIL pegylated liposomal metu jaučiatės pavargęs ar mieguistas, nevairuokite, nesinaudokite veikiančiais įrankiais ar mechanizmais.

ZOLSKETIL pegylated liposomal sudėtyje yra sojų aliejaus ir natrio

ZOLSKETIL pegylated liposomal sudėtyje yra sojų aliejaus. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

ZOLSKETIL pegylated liposomal dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal yra unikali vaisto forma. Jo negalima vartoti pakaitomis su kitomis doksorubicino hidrochlorido formomis.

Kiek ZOLSKETIL pegylated liposomal yra skiriama?

Jeigu esate gydoma nuo krūties arba kiaušidžių vėžio, ZOLSKETIL pegylated liposomal bus skiriama po 50 mg vienam kvadratiniam metrui Jūsų kūno paviršiaus ploto (atsižvelgiant į Jūsų ūgį ir svorį). Dozė bus kartojama kas 4 savaites tol, kol liga neprogresuos ir Jūs toleruosite gydymą.

Jei esate gydomas nuo dauginės mielomos ir Jums jau buvo taikytas mažiausiai vienas gydymo būdas, 4 trijų savaičių gydymo borteomibu kurso dieną, iš karto po borteomibo sulašinimo, per 1 valandą bus sulašinama 30 mg kvadratiniam metrui kūno paviršiaus ploto (apskaičiuoto atsižvelgiant į Jūsų ūgį ir svorį) ZOLSKETIL pegylated liposomal dozė. Dozė bus lašinama kartotinai tol, kol į gydymą pakankamai reaguosite ir jį toleruosite.

Jeigu Jums gydoma Kapoši sarkoma, ZOLSKETIL pegylated liposomal bus skiriama po 20 mg vienam kvadratiniam metrui Jūsų kūno paviršiaus ploto (pagal Jūsų ūgį ir svorį). Dozė bus kartojama kas 2-3 savaites 2-3 mėnesius, po to taip dažnai, kiek reikės, kad būtų išlaikytas Jūsų būklės pagerėjimas.

Kaip ZOLSKETIL pegylated liposomal skiriamas

Jūsų gydytojas gali skirti Jums ZOLSKETIL pegylated liposomal lašelinę (infuziją) į veną. Priklausomai nuo dozės ir indikacijų, tai gali užtrukti nuo 30 minučių iki daugiau negu vienos valandos (t. y. 90 minučių).

Ką daryti pavartojus per didelę ZOLSKETIL pegylated liposomal dozę?

Dėl ūmaus perdozavimo sustiprėja šalutinis poveikis, toks kaip burnos opos arba baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje. Jam gydyti skiriama antibiotikų, trombocitų transfuzijos, naudojamos baltųjų kraujo kūnelių gaminimą stimuliuojančios priemonės ir taikomas simptominis burnos opų gydymas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Atliekant ZOLSKETIL pegylated liposomal infuziją gali kilti šios reakcijos:

- sunkios alerginės reakcijos, kurios gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą, sunkumą ryti ar kvėpuoti, niežtinį išbėrimą (dilgėlinę)
- apimti uždegimo ir susiaurėję kvėpavimo takai plaučiuose, sukeliantys kosulį, švokštimą ir dusulį (astmą)
- paraudimas, prakaitavimas, šaltkrėtis arba karščiavimas
- krūtinės skausmas arba diskomfortas
- nugaros skausmas

- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis
- greitas širdies plakimas
- priepuoliai (traukuliai)

Gali pasireikšti injekcinio skysčio nuotėkis iš venos į audinius po oda. Jeigu tuo metu, kai Jums lašinamas ZOLSKETIL pegylated liposomal, ima dilgčioti arba skaudėti, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau aprašytų sunkių šalutinių poveikių:

- atsirado karščiavimas, nuovargis arba kraujosruvų ar kraujavimo požymių (labai dažnas)
- paraudimas, patinimas, lupimasis ar skausmingumas, daugiausia ant rankų ar kojų (delnų-padų sindromas). Šie poveikiai gali pasireikšti labai dažnai ir kartais gali būti sunkūs. Sunkiais atvejais šie poveikiai gali sutrikdyti kasdienę veiklą ir gali tęstis 4 savaites ar ilgiau, kol visiškai išnyks. Gydytojas gali patarti atidėti kitos dozės vartojimą ir (arba) sumažinti sekančią dozę (toliau žr. „Strategijos, kaip išvengti delnų ir padų sindromo“)
- opos burnoje, sunkus viduriavimas ar vėmimas, ar pykinimas (labai dažnas)
- infekcijos (dažnas), įskaitant plaučių infekcijas (pneumonija), ar infekcijos, kurios gali paveikti regėjimą
- dusulys (dažnas)
- stiprus skrandžio skausmas (dažnas)
- didelis silpnumas (dažnas)
- sunki alerginė reakcija, kuri gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą, sunkumą ryti ar kvėpuoti, niežtinį išbėrimą (dilgėlinę) (nedažnas)
- širdies sustojimas (širdis nustoja plakti); širdies nepakankamumas, kuriam esant širdis nepumpuoja pakankamai kraujo į kūną ir dėl to pasireiškia dusulys ir gali pradėti tinti kojos (nedažnas)
- kraujo krešuliai, kurie nukeliauja į plaučius, sukeldami krūtinės skausmą ir dusulį (nedažnas)
- kojos pradeda tinti, kaisti arba tampa jautrios, kartais pradeda skaudėti, o skausmas sustiprėja atsistojant arba vaikščiojant (retas)
- sunkus ar gyvybei pavojingas išbėrimas pūslelėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas) arba viso kūno išbėrimas (toksinė epidermio nekrolizė) (retas)

Kiti šalutiniai poveikiai

Tarp infuzijų gali pasireikšti:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl kurio gali padidėti infekcijos galimybė. Retais atvejais dėl mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus gali pasireikšti sunki infekcija. Anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius) gali sukelti nuovargį, o sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl dėl galimų kraujo ląstelių pokyčių Jums reguliariai reikės atlikti kraujo tyrimus
- sumažėjęs apetitas
- vidurių užkietėjimas
- odos išbėrimai, įskaitant odos paraudimą, alerginį odos išbėrimą, raudonumą arba iškilių odos išbėrimą
- plaukų slinkimas
- skausmas, įskaitant raumenų ir krūtinės raumenų, sąnarių, rankų ar kojų skausmą
- didelio nuovargio pojūtis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- infekcijos, įskaitant sunkią viso kūno infekciją (sepsį), plaučių infekcijas, *herpes zoster* viruso infekcijos (juostinė pūslelinė), tam tikras bakterinės infekcijos tipas (*mycobacterium avium* komplekso infekcija), šlapimo takų infekcija, grybelinės infekcijos (įskaitant pienligę ir burnos pienligę), plaukų šaknų infekcijos, infekuota ar sudirginta gerklė, nosies, sinusų ar gerklės infekcijos (peršalimas)

- mažas baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius, pasireiškiantis kartu su karščiavimu
- didelis svorio sumažėjimas ir raumenų nykimas, nepakankamas vandens kiekis organizme (dehidratacija), mažas kalio, natrio ar kalcio kiekis kraujyje
- sumišimo, nerimo jausmas, depresija, sunkumas užmigti
- nervų pažeidimas, galintis sukelti dilgčiojimą, tirpimą, skausmą ar skausmo jutimo praradimą, nervų skausmai, neįprasti pojūčiai odoje (tokie kaip dilgčiojimas ar ropinėjimo pojūtis), sumažėję pojūčiai ar jautrumas, ypač odoje
- skonio pojūčio pasikeitimas, galvos skausmas, didelio mieguistumo su mažu energijos kiekiu jausmas, galvos svaigimas
- akių uždegimas (konjunktyvitas)
- greitas širdies plakimas
- didelis ar mažas kraujospūdis, paraudimas
- dusulys, kurį gali sukelti fizinis aktyvumas, kraujavimas iš nosies, kosulys
- skrandžio gleivinės arba stemplės uždegimas, opos burnoje, nevirškinimas, sunkumas ryti, burnos skausmas, sausa burna
- odos problemos, įskaitant odos pleiskanojimą ar sausumą, odos paraudimas, pūslės ar opos odoje, niežėjimas, tamsūs plotai odoje
- padidėjęs prakaitavimas
- raumenų spazmai ar skausmai
- skausmas, įskaitant raumenų, kaulų ar nugaros
- skausmas šlapinantis
- alerginė reakcija į vaisto lašinimą, į gripą panašus susirgimas, šaltkrėtis, kūno eritmių ar takų, tokių kaip nosies, burnos ar kvėpavimo takų, gleivinės uždegimas, silpnumo jausmas, bendras negerumas, patinimas, kurį sukelia skysčių kaupimasis organizme, rankų, kulksnių ar pėdų patinimas
- svorio sumažėjimas

Jei vartojama vien ZOLSKETIL pegylated liposomal, kai kuris išvardytas šalutinis poveikis yra mažiau tikėtinas, o kai kuris nepasireiškia visai.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- *herpes simplex* viruso infekcijos (opos ar lytinių organų pūslelinė), grybelinė infekcija
- mažas visų rūšių kraujo ląstelių skaičius, padidėjęs trombocitų skaičius (ląstelių, padedančių kraujui krešėti)
- alerginė reakcija
- didelis kalio kiekis kraujyje, mažas magnio kiekis kraujyje
- nervų pažeidimas, paveikiantis daugiau nei vieną kūno sritį
- priepuoliai (traukuliai), alpimas
- nemalonus ar skausmingas pojūtis, ypač liečiant, mieguistumas
- miglotas matymas, ašarotos akys
- greitas arba netolygus širdies plakimas (palpitacijos), širdies raumens liga, širdies pažeidimas
- audinių pažeidimas (nekrozė) injekcijos vietoje, venų uždegimas, sukeliantis patinimą ir skausmą, svaigulys atsisėdus ar atsistojus
- diskomfortas krūtinėje
- dujų kaupimasis, dantenų uždegimas (gingivitas)
- odos problemos arba išbėrimai, įskaitant odos lupimąsi ir pleiskanojimą, alerginis odos išbėrimas, opos ar dilgėlinė ant odos, odos spalvos pokyčiai, natūralios odos spalvos (pigmento) pokyčiai, mažos raudonos ar violetinės dėmės, kurias sukelia kraujavimas po oda, nagų problemos, aknė
- raumenų silpnumas
- krūtų skausmas
- sudirgimas ar skausmas injekcijos vietoje
- veido patinimas, aukšta kūno temperatūra
- anksčiau pasireiškusių (tokių kaip uždegimas, paraudimas ar skausmas) pasireiškimas toje kūno vietoje, kur anksčiau buvo taikytas gydymas radioterapija arba buvo pažeidimų nuo anksčiau į veną vartotos chemoterapijos

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- infekcijos, pasireiškiančios žmonėms, kurių imuninė sistema silpna
- mažas kraujo ląstelių skaičius kaulų čiulpuose
- tinklainės uždegimas, galintis sukelti regėjimo pokyčius ar aklumą
- nenormalus širdies ritmas, širdies veiklos pokyčiai, matomi EKG (elektrokardiogramoje), galintys pasireikšti kartu su lėtu širdies plakimu, širdies sutrikimais, paveikiančiais širdies plakimą ir ritmą, dėl mažo deguonies kiekio kraujyje pamėlusi oda ir gleivinės
- kraujagyslių išsiplėtimas
- veržimo pojūtis gerklėje
- skausmingas ir patinęs liežuvis, opos ant lūpų
- odos išbėrimas skysčio užpildytomis pūslelėmis
- makšties infekcija, kapšelio paraudimas
- kūno ertmių ir takų gleivinių, tokių kaip nosies, burnos ar kvėpavimo takų, sutrikimai
- nenormalūs kepenų kraujo tyrimų rezultatai, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- greitai besivystantis kraujo vėžys, kuris paveikia kraujo ląsteles (ūminė mieloidinė leukemija), kaulų čiulpų liga, paveikianti kraujo ląsteles (mielodisplazinis sindromas), burnos ar lūpų vėžys
- kosulys ir dusulys, galimai kartu su karščiavimu, kuriuos sukelia ne fizinis aktyvumas (intersticinė plaučių liga)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ZOLSKETIL pegylated liposomal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartoninės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Praskiedus

Cheminės ir fizikinės paruošto tirpalo savybės išlieka nepakitusios 24 valandas, laikant tirpalą 2 °C – 8 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti iš karto. Nesuvartojęs iš karto vartotojas pats atsako už tai, kad prieš vartojimą paruoštas tirpalas būtų laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas ir ne aukštesnėje kaip 2 °C – 8 °C temperatūroje. Nesunaudotus flakonus reikia sunaikinti.

Pastebėjus nuosėdų ar kitų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ZOLSKETIL pegylated liposomal sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra doksorubicino hidrochloridas. Viename ml ZOLSKETIL pegylated liposomal yra 2 mg pegiliuotos liposominės formos doksorubicino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra hidrintas sojų fosfatidilcholinai, N-(karbonil-metoksipolietilenglikolio-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamino natrio druska (MPEG 2000-DSPE), cholesterolis, amonio sulfatas, histidinas, sacharozė, injekcinis vanduo,

koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti), natrio hidroksidas (pH reguliuoti). Žr. 2 skyrių.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: flakonai po 10 ml (20 mg) arba 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra skaidri, raudonos spalvos dispersija, supilta į skaidraus stiklo flakoną.

ZOLSKETIL pegylated liposomal pakuotėje gali būti vienas arba dešimt flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039, Barcelona,

Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200

Lenkija

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Graikija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LU / LX / 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams (žr. 3 skyrių):

Su ZOLSKETIL pegylated liposomal tirpalu reikia elgtis atsargiai. Būtinai užsimaukite pirštines. Jei ZOLSKETIL pegylated liposomal patenka ant odos ar gleivinės, nedelsdami kruopščiai nuplaukite vandeniu ir muilu. Su ZOLSKETIL pegylated liposomal reikia elgtis ir jį sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų, taikomų ir kitiems vaistiniams preparatams, skirtiems gydyti vėžį.

Nustatykite, kokią ZOLSKETIL pegylated liposomal dozę skirsite (remiantis rekomenduojama doze ir paciento kūno paviršiaus plotu). Į sterilų švirkštą pritraukite reikiamą ZOLSKETIL pegylated liposomal tūrį. Privaloma griežtai laikytis aseptikos taisyklių, kadangi ZOLSKETIL pegylated liposomal nėra jokių konservantų ar bakteriostatinių medžiagų. Reikiamą ZOLSKETIL pegylated liposomal dozę prieš skiriant reikia praskiesti gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuziniu tirpalu. Jei dozė < 90 mg, praskieskite ZOLSKETIL pegylated liposomal 250 ml, jei dozė ≥ 90 mg, praskieskite

ZOLSKETIL pegylated liposomal 500 ml tirpalo.

Norint, kad reakcijos į infuziją rizika būtų minimali, pradinė dozė skiriama ne didesniu negu 1 mg/min. greičiu. Jeigu nepasireiškia reakcija į infuziją, tolesnės ZOLSKETIL pegylated liposomal infuzijos gali būti atliekamos per 60 minučių.

Krūties vėžio tyrimų programoje buvo leidžiama modifikuoti infuziją pacientėms, kurioms pasireiškė reakcija į infuziją: 5 % visos dozės buvo lašinama lėtai per pirmąsias 15 minučių. Jei infuzija buvo toleruojama ir nepasireiškė reakcija, per kitas 15 minučių infuzijos lašinimo greitis buvo padvigubintas. Jei buvo toleruojama, per kitą valandą infuzija buvo baigta. Iš viso ji užtruko 90 minučių.

Jei pacientui pasireiškia ankstyvi reakcijos į infuziją simptomai arba požymiai, nedelsdami nutraukite infuziją, skirkite tinkamą išankstinį gydymą (antihistamino ir (arba) trumpai veikiančių kortikosteroidų) ir pradėkite infuziją iš naujo tik lėčiau.

ZOLSKETIL pegylated liposomal praskiedimui vartojant kitą tirpalą, o ne gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinį tirpalą, arba patekus kokiam nors bakteriostatinei medžiagai, pavyzdžiui, benzilo alkoholiui, ZOLSKETIL pegylated liposomal gali iškristi nuosėdos.

Rekomenduojama ZOLSKETIL pegylated liposomal infuzijos liniją prijungti per šoninę intraveninės gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzijos angą. Infuziją galima skirti į periferinę veną. Nenaudokite su vidiniais filtrais.