

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml ZOLSKETIL pegylated liposomal conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg într-o formulare lipozomală polietilenglicată.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, o formulare lipozomală, conține clorhidrat de doxorubicină încapsulat în lipozomi legați la suprafața lor cu metoxipolietilenglicol (MPEG). Acest proces este cunoscut ca polietilenglicare și protejează detectarea lipozomilor de către sistemul mononuclear fagocitar (SMF), crescând astfel timpul acestora de circulație în sânge.

Excipienți cu efect cunoscut

Conține fosfatidilcolină total hidrogenată din soia (din boabe de soia) – vezi pct. 4.3.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru dispersie perfuzabilă

O dispersie de culoare roșie, translucidă conținută într-un flacon din sticlă transparentă. Când este examinată în condiții adecvate de vizibilitate, trebuie să fie practic lipsită de particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZOLSKETIL pegylated liposomal este indicat:

- Ca monoterapie, în tratamentul cancerului mamar metastazat, la paciente cu risc cardiac crescut.
- În tratamentul cancerului ovarian în stadiu avansat, la paciente cu eșec terapeutic la regimul chimioterapic de primă linie, cu compuși de platină.
- În asociere cu bortezomib pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv, la pacienți cărora li s-a administrat anterior cel puțin un tratament și care au fost deja supuși unui transplant de măduvă osoasă sau care nu au indicație de transplant de măduvă osoasă.
- În tratamentul sarcomului Kaposi (SK) asociat cu SIDA, la pacienții cu un număr mic de limfocite CD4 (< 200 limfocite CD4/mm³) și cu afectare mucocutanată sau viscerală extinsă.

ZOLSKETIL pegylated liposomal poate fi utilizat în chimioterapia sistemică de primă linie sau în chimioterapia de linia a doua la pacienții cu SK-SIDA la care boala a avansat sau la pacienții cu intoleranță la tratament, la care s-a administrat anterior chimioterapie sistemică asociată, cuprinzând cel puțin două dintre următoarele chimioterapice: alcaloid de vinca, bleomicină și doxorubicină standard (sau altă antraciclină).

ZOLSKETIL pegylated liposomal este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

ZOLSKETIL pegylated liposomal trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic oncolog, specializat în administrarea de citotoxice.

ZOLSKETIL pegylated liposomal are proprietăți farmacocinetice unice și nu trebuie înlocuit cu alte formefarmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

Doze

Cancer mamar/Cancer ovarian

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administrează intravenos, în doză de 50 mg/m², o dată la 4 săptămâni, atât timp cât boala nu progresează și pacientul continuă să tolereze tratamentul.

Mielom multiplu

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administrează în doză de 30 mg/m² în ziua a 4-a a regimului de 3 săptămâni de bortezomib, sub forma unei perfuzii cu durată de 1 oră, administrată imediat după perfuzia cu bortezomib. Regimul cu bortezomib constă în 1,3 mg/m² în zilele 1, 4, 8 și 11, la fiecare 3 săptămâni. Doza se repetă atât timp cât pacientul are un răspuns satisfăcător și tolerează tratamentul. În ziua 4 administrarea ambelor medicamente poate fi amânată cu maximum 48 ore, dacă este necesar din punct de vedere medical. Dozele de bortezomib trebuie administrate la un interval de cel puțin 72 ore între doze.

SK corelat cu SIDA

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administrează intravenos, 20 mg/m², o dată la două-trei săptămâni. Trebuie evitate intervalele mai scurte de 10 zile, deoarece nu pot fi excluse acumularea și creșterea toxicității medicamentului. Pentru obținerea unui răspuns terapeutic, pacienților li se recomandă tratamentul timp de două până la trei luni. Se continuă tratamentul atât timp cât se consideră necesar pentru menținerea răspunsului terapeutic.

Pentru toți pacienții

Dacă pacientul prezintă simptome sau semne precoce de reacție la perfuzie (vezi pct. 4.4 și 4.8), seîntrerupe imediat perfuzia, se administrează premedicație adecvată (antihistaminice și/sau glucocorticoizi cu acțiune de scurtă durată) și se reia administrarea perfuziei cu o viteză mai mică.

Recomandări de ajustare a dozei de ZOLSKETIL pegylated liposomal

Pentru evitarea reacțiilor adverse, cum sunt eritrodisestezia palmo-plantară (EPP), stomatita sau toxicitatea hematologică, doza poate fi redusă sau întârziată. Tabelele de mai jos prezintă recomandările de ajustare a dozelor de ZOLSKETIL pegylated liposomal, în funcție de aceste reacții adverse. Clasificarea manifestărilor toxice din aceste tabele se bazează pe Criteriile privind manifestările toxice frecvente formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTC).

Tabelele pentru EPP (Tabel 1) și stomatită (Tabel 2) prezintă schema de ajustare a dozelor utilizate în studiile clinice, în tratamentul pacientelor cu cancer mamar sau ovarian (modificarea ciclului terapeutic recomandat de 4 săptămâni); dacă aceste manifestări toxice apar la pacienții cu SK corelat cu SIDA, ciclul terapeutic recomandat de 2-3 săptămâni poate fi modificat într-o manieră similară.

Tabelul pentru toxicitatea hematologică (Tabel 3) prezintă schema de ajustare a dozelor utilizată în studiile clinice, în tratamentul pacientelor numai cu cancer mamar sau ovarian. Ajustarea dozelor la pacienții cu SK asociat cu SIDA este prezentată în Tabelul 4.

Tabel 1. Eritrodisestezia palmo-plantară

	Săptămâni după doza anterioară de doxorubicină lipozomală pegilată		
Gradul de toxicitate la estimarea curentă	Săptămâna 4	Săptămâna 5	Săptămâna 6

Gradul 1 (eritem ușor, tumefacție sau descuamare care nu afectează activitățile zilnice)	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior o manifestare toxică cutanată de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior o manifestare toxică cutanată de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni
--	--	--	--

Gradul 2 (eritem, descumare sau tumefacție care afectează, dar nu împiedică desfășurarea normală a activităților fizice; prezența unor mici vezicule sau ulcerații cu diametru mai mic de 2 cm)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni
Gradul 3 (vezicule, ulcerații sau tumefacție care afectează mersul sau desfășurarea normală a activităților zilnice; pacientul nu poate îmbrăca haine obișnuite)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul
Gradul 4 (proces difuz sau local care produce complicații infecțioase sau necesită repaus la pat sau spitalizare)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul

Tabel 2. Stomatită

	Săptămâni după doza anterioară de doxorubicină lipozomală pegilată		
Gradul de toxicitate la estimarea curentă	Săptămâna 4	Săptămâna 5	Săptămâna 6
Gradul 1 (ulcere nedureroase, eritem sau durere ușoară)	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior stomatită de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior stomatită de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni sau se întrerupe tratamentul la recomandarea medicului
Gradul 2 (eritem dureros, edem sau ulcerații, dar pacientul poate să se alimenteze)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni sau se întrerupe tratamentul la recomandarea medicului
Gradul 3 (eritem dureros, edem sau ulcerații, dar pacientul nu poate să se alimenteze)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul
Gradul 4 (necesită alimentare parenterală sau enterală)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul

Tabel 3. Toxicitate hematologică (NAN sau trombocite) – Tratatamentul pacienților cu cancer mamar sau ovarian

GRADUL	NAN	TROMBOCITE	MODIFICARE
Gradul 1	1500 – 1900	75000 – 150000	Se reia tratamentul fără reducerea dozei.
Gradul 2	1000 – < 1500	50000 – < 75000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reia tratamentul fără reducerea dozei.
Gradul 3	500 – < 1000	25000 – < 50000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reia tratamentul fără reducerea dozei.
Gradul 4	< 500	< 25000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reduce doza cu 25 % sau se continuă administrarea dozei complete asociat cu factor de creștere.

La pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează doxorubicină lipozomală pegilată în asociere cu bortezomib, care prezintă EPP sau stomatită, doza de doxorubicină lipozomală pegilată trebuie modificată în modul descris în Tabelul 1 și, respectiv, în Tabelul 2 de mai sus. Tabelul 4 de mai jos furnizează schema terapeutică utilizată în cazul altor modificări de doze în studiile clinice în tratamentul pacienților cu mielom multiplu cărora li se administrează tratament în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată și bortezomib. Pentru mai multe informații detaliate referitoare la regimul de dozare și la ajustarea dozelor de bortezomib, a se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

Tabel 4. Ajustarea dozelor în tratamentul combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată + bortezomib – pacienți cu mielom multiplu

Statusul pacienților	Doxorubicină lipozomală pegilată	Bortezomib
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și Număr absolut de neutrofile < 1000/mm ³	Nu administrați acest ciclu dacă modificările au survenit înainte de ziua 4; dacă modificările sunt înregistrate după ziua 4, reduceți doza următoare cu 25 %.	Reduceți doza următoare cu 25 %.
În orice zi a administrării medicamentului după ziua 1 a fiecărui ciclu: Număr trombocite < 25000/mm ³ Hemoglobină < 8 g/dl Număr absolut de neutrofile < 500/mm ³	Nu administrați acest ciclu dacă modificările au survenit înainte de ziua 4; dacă modificările sunt înregistrate după ziua 4, reduceți doza următoare cu 25 % în următoarele cicluri, dacă doza de bortezomib este redusă datorită toxicității hematologice.*	Nu administrați doza; dacă într-un ciclu sunt administrate 2 sau mai multe doze, la următoarele cicluri reduceți doza cu 25 %.
Toxicitate non-hematologică grad 3 sau 4 legată de medicament	Nu administrați doza până la recuperare la grad < 2 și reduceți doza cu 25 % la toate administrările ulterioare.	Nu administrați doza până la recuperare la grad < 2 și reduceți doza cu 25 % la toate administrările ulterioare.
Durere neuropată sau neuropatie periferică	Nu este necesară ajustarea dozei.	A se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

* pentru mai multe informații referitoare la administrare și ajustarea dozelor de bortezomib, a se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

În cazul pacienților cu SK corelat cu SIDA tratați cu ZOLSKETIL pegylated liposomal, toxicitatea

hematologică poate impune reducerea dozei, întreruperea sau amânarea terapiei. Întrerupeți temporar tratamentul cu ZOLSKETIL pegylated liposomal la pacienții la care NAN este $< 1.000/\text{mm}^3$ și/sau numărul de trombocite este $< 50.000/\text{mm}^3$.

Se pot administra concomitent G-CSF (sau GM-CSF) ca terapie de susținere a hemoleucogramei în ciclurile următoare în cazul în care NAN este $< 1.000/\text{mm}^3$.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica doxorubicinei lipozomale pegilate determinată la un număr mic de pacienți cu bilirubinemie totală crescută nu diferă de cea a pacienților cu bilirubinemie totală normală; cu toate acestea, până în momentul acumulării experienței suplimentare, la pacienții cu insuficiență hepatică doza de doxorubicină lipozomală pegilată trebuie redusă pe baza rezultatelor obținute în studiile clinice privind cancerul mamar și ovarian, după cum urmează: la începutul tratamentului, dacă bilirubina este cuprinsă între 1,2 - 3,0 mg/dl, prima doză se reduce cu 25 %. Dacă bilirubina este $> 3,0$ mg/dl, prima doză se reduce cu 50 %. Dacă pacientul tolerează prima doză, fără creșterea bilirubinemiei sau a enzimelor hepatice, doza pentru ciclul al 2-lea poate fi crescută până la nivelul dozei următoare, de exemplu dacă prima doză este redusă cu 25 %, în ciclul al 2-lea se crește până la doza completă; dacă prima doză este redusă cu 50 %, pentru ciclul al 2-lea se crește la 75 % din doza completă. Dacă este tolerat, doza poate fi crescută pentru următoarele cicluri la doza completă. Doxorubicina lipozomală pegilată poate fi administrată la pacienți cu metastaze hepatice care prezintă concomitent creșteri ale bilirubinei și enzimelor hepatice la valori de până la 4 ori mai mari decât limita superioară a valorii normale.

Înainte de administrarea doxorubicinei lipozomale pegilate, trebuie evaluată funcția hepatică utilizând teste convenționale de laborator clinic, cum sunt ALT/AST, fosfataza alcalină și bilirubina.

Insuficiență renală

Deoarece doxorubicina se metabolizează în ficat și se excretă pe cale biliară, nu este necesară modificarea dozei. Datele de farmacocinetică la nivel populațional (cu clearance-ul creatininei între 30 – 156 ml/min) demonstrează faptul că funcția renală nu influențează clearance-ul doxorubicinei. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienți cu clearance al creatininei sub 30 ml/min.

Pacienți cu SK asociat cu SIDA cu splenectomie

Deoarece nu există experiență privind administrarea ZOLSKETIL pegylated liposomal la pacienții cu splenectomie, la acest grup de pacienți nu se recomandă tratamentul cu doxorubicină.

Copii și adolescenți

Experiența privind administrarea la copii este limitată; ZOLSKETIL pegylated liposomal nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Analizele populaționale efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 21 – 75 ani au demonstrat că farmacocinetica doxorubicinei nu suferă modificări semnificative în funcție de vârsta pacienților.

Mod de administrare

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Pentru instrucțiuni suplimentare referitoare la preparare și precauții speciale de manipulare (vezi pct. 6.6).

Doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie să se administreze în bolus sau sub formă de soluție nediluată. Se recomandă ca perfuzia de doxorubicină lipozomală pegilată să fie

conectată printr-un cateter periferic la perfuzie cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a obține o diluție mai mare și pentru a diminua riscul de tromboză și extravazare. Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. Nu se vor utiliza linii perfuzoare cu filtre incluse. Doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie administrată intramuscular sau subcutanat (vezi pct. 6.6).

Pentru doze < 90 mg: doxorubicina lipozomală pegilată se diluează în 250 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Pentru doze ≥ 90 mg: doxorubicina lipozomală pegilată se diluează în 500 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Cancer mamar/Cancer ovarian/Mielom multiplu

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială se administrează cu o viteză de cel mult 1 mg/minut. Dacă nu se observă nici o reacție la perfuzie, perfuziile ulterioare de doxorubicină lipozomală pegilată pot fi administrate pe o perioadă de 60 minute.

În cazul pacienților care prezintă o reacție la perfuzie, metoda de perfuzare trebuie modificată, dupăcum urmează:

5 % din doza totală trebuie perfuzată lent, în primele 15 minute. Dacă perfuzia este tolerată fără reacție, viteza perfuziei se poate dubla pentru următoarele 15 minute. Dacă este tolerată, perfuzia poate fi terminată în decursul următoarei ore, cu o durată totală de perfuzare de 90 minute.

SK asociat cu SIDA

Doza de doxorubicină lipozomală pegilată se diluează în 250 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) și se administrează în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, arahide sau soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie administrată la pacienții cu SK-SIDA care pot fi tratați eficace prin administrarea locală sau sistemică de interferon alfa.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Având în vedere diferența între profilele farmacocinetice și schema de tratament, doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie înlocuită cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

Toxicitate cardiacă

Se recomandă ca toți pacienții care utilizează regulat doxorubicină lipozomală pegilată să fie monitorizați frecvent ECG. Modificările tranzitorii ale ECG, cum sunt applatizarea undei T, subdenivelarea segmentului S-T și aritmiile benigne, nu sunt considerate a reprezenta indicații obligatorii de întrerupere a tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată. Cu toate acestea, se consideră că scurtarea complexului QRS este mai sugestivă pentru manifestări toxice cardiace. Dacă apar astfel de modificări, trebuie avută în vedere efectuarea testului de referință pentru o afectare miocardică provocată de antraciclina și anume, biopsia endomiocardică.

Metodele mai specifice decât ECG-ul pentru evaluarea și monitorizarea funcțiilor cardiace sunt măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng prin ecocardiografie sau, de preferat,

prin Angiografie Multiplă (AGMU). Aceste metode trebuie aplicate înainte inițierii terapiei cu doxorubicină lipozomală pegilată și repetate periodic în timpul tratamentului. Evaluarea funcției ventriculului stâng este obligatorie înainte fiecărei administrări de doxorubicină lipozomală pegilată care depășește doza terapeutică cumulativă de antraciclina de 450 mg/m² pe viață.

Testele și metodele de evaluare menționate mai sus privind monitorizarea funcției cardiace în timpul tratamentului cu antraciclina se efectuează în următoarea ordine: monitorizarea ECG, măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, biopsia endomiocardică. În cazul în care rezultatul unui test indică o posibilă afectare miocardică asociată tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată, trebuie evaluat cu atenție raportul dintre beneficiul continuării terapiei și riscul producerii unei leziuni miocardice.

La pacienții cu afecțiuni cardiace care necesită tratament se va administra doxorubicină lipozomală pegilată numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată sunt necesare precauții.

În caz de suspiciune de cardiomiopatie, de exemplu fracția de ejeție a ventriculului stâng a scăzut semnificativ față de valorile înregistrate înainte de tratament și/sau fracția de ejeție a ventriculului stâng este mai mică decât valoarea relevantă din punct de vedere al prognosticului (de exemplu < 45%), se poate avea în vedere efectuarea unei biopsii endomiocardice, iar beneficiul continuării terapiei trebuie evaluat cu atenție, comparativ cu riscul producerii unei afectări cardiace ireversibile.

Insuficiența cardiacă congestivă provocată de cardiomiopatie poate să apară brusc, fără a se înregistra anterior modificări ECG și, de asemenea, poate fi observată și după câteva săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Sunt necesare precauții la pacienții care au fost tratați cu alte antraciclina. La stabilirea dozei totale de doxorubicină este necesar să se ia în considerare orice tratament anterior (sau concomitent) cu cardiotoxice cum sunt alte antraciclina/antrachinone sau de exemplu 5-fluorouracil. Toxicitatea cardiacă poate să apară și în cazul administrării unor doze cumulative de antraciclina mai mici de 450 mg/m², la pacienții la care s-a efectuat anterior iradiere mediastinală sau care au utilizat terapie concomitentă cu ciclofosfamidă.

Profilul de siguranță pentru cord în cazul schemei terapeutice recomandate atât pentru cancerul mamar cât și pentru cel ovarian (50 mg/m²) este similar cu cel de la doza de 20 mg/m² la pacienții cu SK- SIDA (vezi pct. 4.8).

Mielosupresie

Mulți pacienți tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată prezintă o mielosupresie inițială provocată de anumiți factori, cum sunt infecție preexistentă cu HIV sau administrarea concomitent sau anterior a numeroase medicamente sau tumori la nivelul măduvei hematopoietice. Într-un studiu pivot efectuat la pacienți cu cancer ovarian tratate cu doze de 50 mg/m², mielosupresia a fost, în general, ușoară până la moderată, reversibilă și nu a fost asociată cu episoade de infecție neutropenică sau sepsis. În plus, într-un studiu clinic controlat cu doxorubicină lipozomală pegilată comparativ topotecan, incidența sepsisului asociat tratamentului a fost semnificativ mai mică la pacientele cu cancer ovarian tratate cu doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu grupul tratat cu topotecan. În mod similar, o incidență mică a mielosupresiei a fost constatată într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu cancer mamar metastatic, cărora li s-a administrat doxorubicină lipozomală pegilată ca primă linie. În contrast cu experiența la pacientele cu cancer mamar sau cancer ovarian, la pacienții cu SK-SIDA, mielosupresia pare să constituie reacția adversă care impune limitarea dozei (vezi pct. 4.8).

Datorită potențialului de a provoca supresia măduvei hematopoietice, în timpul

tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată și, cel puțin, înaintea administrării fiecărei doze de doxorubicină lipozomală pegilată trebuie să se verifice frecvent hemoleucograma.

Mielosupresia severă persistentă poate provoca suprainfecție sau hemoragie.

În cadrul unor studii clinice controlate la pacienți cu SK-SIDA s-a constatat că, în comparație cu terapia cu bleomicină/vincristină, infecțiile oportuniste au fost aparent mai frecvente în timpul tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată. Pacienții și medicii trebuie informați cu privire la existența acestei incidențe mai mari și să ia măsurile adecvate.

Neoplasme hematologice secundare

Ca și în cazul altor antineoplazice care afectează sinteza de ADN, la pacienți care au utilizat tratamentul asociat cu doxorubicină lipozomală pegilată s-au raportat leucemie mieloidă acută secundară și mielodisplazie. De aceea, pacienții tratați cu doxorubicină trebuie supravegheați hematologic.

Neoplasme orale secundare

Au fost raportate cazuri foarte rare de cancere orale secundare la pacienții cu expunere pe o perioadă lungă de timp la doxorubicină lipozomală pegilată (mai mult de un an) sau la cei care au utilizat o doză cumulată de doxorubicină lipozomală pegilată mai mare de 720 mg/m². Cazurile de cancere orale secundare au fost diagnosticate atât în timpul tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată, cât și până la 6 ani după ultima administrare. Pacienții trebuie examinați la intervale regulate de timp pentru prezența ulcerărilor orale sau orice alte manifestări de disconfort la nivelul cavității bucale care ar putea fi un indicator de cancer oral secundar.

Reacții asociate perfuziei

În interval de câteva minute după inițierea perfuziei cu doxorubicină lipozomală pegilată pot să apară uneori reacții grave legate de perfuzie care pun viața în pericol, caracterizate prin reacții de tip alergic sau anafilactoid, cu manifestări incluzând astm bronșic, înroșirea feței, erupție cutanată urticariană, dureri în piept, febră, hipertensiune arterială, tahicardie, prurit, transpirații, dispnee, edem facial, frisoane, dureri lombare, senzație de constricție la nivelul toracelui și faringelui și/sau hipotensiune arterială.

Foarte rar, s-au observat convulsii, ca și reacții legate de perfuzie (vezi pct. 4.8). De obicei, întreruperea temporară a perfuziei determină, remiterea acestor simptome fără a necesita alte tratamente. Cu toate acestea, trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată medicamente corespunzătoare tratamentului acestor simptome (de exemplu, antihistaminice, glucocorticoizi, adrenalină și anticonvulsivante), precum și echipament medical pentru cazuri de urgență. La majoritatea pacienților, tratamentul poate fi reluat după remiterea simptomatologiei, fără recidiva lor. Reacțiile asociate perfuziei au reapărut rareori după primul ciclu de tratament. Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/minut (vezi pct. 4.2).

Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare (EPP)

EPP se caracterizează prin erupții cutanate eritematoase maculare dureroase. La pacienții care prezintă un astfel de eveniment, în general acesta este observat după două sau trei cicluri de tratament. Ameliorarea apare de obicei în 1 – 2 săptămâni și în unele cazuri poate dura până la 4 săptămâni sau mai mult până la remisia completă. Piridoxina în doze de 50 – 150 mg pe zi și glucocorticoizii au fost folosiți pentru profilaxia și tratamentul EPP; cu toate acestea, aceste terapii nu au fost evaluate în studii clinice de fază III. Alte strategii pentru prevenirea și tratamentul EPP includ menținerea mâinilor și picioarelor la temperaturi scăzute prin expunerea la apă rece (umeziri, băi sau înot), evitarea căldurii excesive/apelor fierbinți și evitarea menținerii lor acoperite (fără șosete, mănuși sau încălțăminte prea strâmtă). EPP pare a fi legată în principal de schema de administrare a dozelor și poate fi redusă prin prelungirea cu 1 – 2 săptămâni a intervalului dintre doze (vezi pct. 4.2). Cu toate

acestea, această reacție poate fi severă și debilitantă la unii pacienți și poate necesita întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Boala pulmonară interstițială (BPI)

Boala pulmonară interstițială (BPI), care poate avea un debut acut, a fost observată la pacienți care au primit doxorubicină polietilenglicată lipozomală, incluzând cazuri de deces (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacienții prezintă o înrăutățire a simptomelor respiratorii precum dispnee, tuse seacă și febră, administrarea de ZOLSKETIL pegylated lipozomal trebuie întreruptă și pacientului trebuie să i se efectueze imediat investigații. Dacă se confirmă prezența BPI, administrarea de ZOLSKETIL pegylated lipozomal trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie tratat în mod corespunzător.

Extravazare

Cu toate că necroza locală ulterioară extravazării a fost raportată foarte rar, doxorubicina lipozomală pegilată este considerată un medicament iritant. Studiile la animale indică faptul că administrarea de clorhidrat de doxorubicină sub formă lipozomală reduce potențialul de leziuni prin extravazare. Dacă apare orice semn sau simptom de extravazare (de exemplu, înțepături, eritem), opriți perfuzia imediat și reluați-o într-o altă venă. Aplicarea de gheață la nivelul locului de extravazare timp de aproximativ 30 de minute poate ajuta la ameliorarea reacției locale. Doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie administrată intramuscular sau subcutanat.

Pacienți cu diabet zaharat

Doxorubicina lipozomală pegilată conține zahăr și doza se administrează în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru reacțiile adverse frecvente care impun modificarea dozelor sau întreruperea administrării, vezi pct. 4.8.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea doxorubicinei lipozomale pegilate cu alte medicamente, deși s-au efectuat studii combinate de fază II privind administrarea chimioterapicelor convenționale la pacienți cu afecțiuni ginecologice maligne. Sunt necesare precauții în cazul asocierii medicamentelor despre care se cunoaște că interacționează cu clorhidratul de doxorubicină standard. Doxorubicina lipozomală pegilată, ca și alte medicamente care conțin clorhidrat de doxorubicină, poate potența toxicitatea altor terapii antineoplazice. În timpul studiilor clinice efectuate la pacientele cu tumori solide (inclusiv cancer mamar și ovarian), cărora li s-au administrat concomitent ciclofosamidă sau taxani, nu s-au observat manifestări toxice suplimentare. La pacienții cu SIDA care au utilizat clorhidrat de doxorubicină standard s-au raportat exacerbari ale cistitei hemoragice induse de ciclofosamidă și creșterea hepatotoxicității produse de 6-mercaptopurină. În același timp, sunt necesare precauții în cazul administrării concomitente a oricăror altor citotoxice, în special a mielotoxice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al clorhidratului de doxorubicină (vezi pct. 5.3), femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată și timp de 8 luni după terminarea tratamentului.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să nu aibă un copil în timpul

administrării doxorubicină lipozomală pegilată și timp de 6 luni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Clorhidratul de doxorubicină este suspectat că determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. De aceea, doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă medicamentul doxorubicină lipozomală pegilată se excretă în laptele matern. Deoarece numeroase medicamente, incluzând antracicline, se excretă în laptele matern și datorită potențialului de a provoca reacții adverse grave la sugari și, prin urmare, mamele trebuie să întrerupă alăptarea înaintea inițierii tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată. Specialiștii recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în nici o circumstanță pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul clorhidratului de doxorubicină asupra fertilității umane (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Doxorubicina lipozomală pegilată nu influențează sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în studiile clinice efectuate până în prezent, rareori (< 5%) administrarea doxorubicinei lipozomale pegilate s-a asociat cu amețeli și somnolență. Pacienții la care apar astfel de reacții trebuie să evite conducerea vehiculelor și utilizarea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost neutropenia, greața, leucopenia, anemia și oboseala.

Reacțiile adverse severe (reacții adverse de grad 3/4 care apar la $\geq 2\%$ dintre pacienți) au fost neutropenia, EPP, leucopenia, limfopenia, anemia, trombocitopenia, stomatita, oboseala, diareea, vărsăturile, greața, febra, dispneea și pneumonia. Reacțiile adverse severe raportate mai puțin frecvent au inclus pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, durerea abdominală, infecția cu citomegalovirus, inclusiv corioretinită determinată de citomegalovirus, astenia, stop cardiac, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară, tromboflebită, tromboză venoasă, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă, necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 5 sunt rezumate reacțiile adverse la medicament care au fost prezentate de pacienții cărora li s-a administrat doxorubicină lipozomală pegilată, la 4.231 de pacienți pentru tratamentul cancerului mamar, cancerului ovarian, mielomului multiplu și SK asociat cu SIDA. Sunt incluse și reacțiile adverse de după punerea pe piață, indicate prin „b”. Ratele de incidență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, acolo unde este relevant, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5. Reacții adverse asociate tratamentului ale pacienților tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată

Aparate, sisteme și organe	Frecvență toate nivelurile	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	Frecvente	Sepsis
		Pneumonie
		Pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infecție cu citomegalovirus, inclusiv corioretinită determinată de citomegalovirus
		Infecții cu complexul <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidoză
		Herpes zoster
		Infecții ale tractului urinar
		Infecții
		Infecții ale tractului respirator superior
		Candidoză orală
		Foliculită
		Faringită
		Nazofaringită
	Mai puțin frecvente	Herpes simplex
	Rare	Infecții fungice
		Infecții oportuniste (inclusiv <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
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Leucemie mieloidă acută ^b
		Sindrom mielodisplastic ^b
		Neoplasm oral ^b
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie
		Neutropenie
		Limfopenie
		Anemie (inclusiv hipocromă)
	Frecvente	Trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Neutropenie febrilă
		Pancitopenie
	Rare	Trombocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Insuficiență medulară
		Hipersensibilitate
	Rare	Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Reacție anafilactoidă
		Apetit scăzut
	Frecvente	Cașexie
		Deshidratare
		Hipopotasemie
		Hiponatremie
		Hipocalcemie
	Mai puțin frecvente	Hiperpotasemie
		Hipomagneziemie
Tulburări psihice	Frecvente	Confuzie
		Anxietate
		Depresie
		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie periferică
		Neuropatie periferică senzitivă

		Nevralgie
		Parestezie
		Hipoestezie
		Disgeuzie
		Cefalee
		Letargie
		Amețeală
	Mai puțin frecvente	Polineuropatie
		Convulsii
		Sincopă
		Disestezie
		Somnolență
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită
	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată
		Lăcrimare excesivă
	Rare	Retinită
Tulburări cardiace ^a	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Palpitații
		Stop cardiac
		Insuficiență cardiacă
		Insuficiență cardiacă congestivă
		Cardiomiopatie
		Cardiotoxicitate
	Rare	Aritmie ventriculară
		Bloc de ramură dreaptă
		Tulburare de conducere
		Bloc atrioventricular
Tulburări vasculare	Frecvente	Cianoză
		Hipertensiune arterială
		Hipotensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Eritem facial tranzitoriu
		Embolie pulmonară
		Necrozarea locului perfuziei (inclusiv necrozarea țesutului moale și necrozarea pielii)
		Flebită
		Hipotensiune arterială ortostatică
	Rare	Tromboflebită
		Tromboză venoasă
		Vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
		Dispnee expiratorie
		Epistaxis
		Tuse
	Mai puțin frecvente	Astm
		Disconfort la nivelul pieptului
	Rare	Senzație de nod în gât
Tulburări	Cu frecvență necunoscută	Boală pulmonară interstițială
	Foarte frecvente	Stomatită

gastrointestinale		Greață
		Vărsături
		Diaree
		Constipație
	Frecvente	Gastrită
		Stomatită aftoasă
		Ulcerații bucale
		Dispepsie
		Disfagie
		Esofagită
		Durere abdominală
		Durere abdominală superioară
		Durere orală
		Xerostomie
	Mai puțin frecvente	Flatulență
		Gingivită
	Rare	Glosită
		Ulcerații la nivelul buzelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Sindromul eritrodisestesiei palmo-plantare ^a
		Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv eritematoase, maculo-papulare și papulare)
		Alopecie
	Frecvente	Exfolierea pielii
		Pustule
		Uscăciunea pielii
		Eritem
		Prurit
		Hiperhidroză
		Hiperpigmentarea pielii
	Mai puțin frecvente	Dermatită
		Dermatită exfoliativă
		Acnee
		Ulcerații la nivelul pielii
		Dermatită alergică
		Urticarie
		Depigmentarea pielii
		Peteșii
		Tulburări de pigmentare
		Afecțiuni ale unghiilor
	Rare	Necroliză epidermică toxică
		Eritem multiform
		Dermatită buloasă
		Keratoză lichenoidă
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson ^b
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice (inclusiv durere toracică musculo-scheletică, durere de spate, dureri la nivelul extremităților)
	Frecvente	Spasme musculare
		Mialgie
		Artralgie
		Durere a oaselor
	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară

Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Mastodinie
	Rare	Vaginită
		Eritem scrotal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră
		Fatigabilitate
	Frecvente	Reacție asociată cu perfuzia
		Durere
		Durere în piept
		Simptome asemănătoare gripei
		Frisoane
		Inflamația mucoaselor
		Astenie
		Stare de rău
		Edem
		Edem periferic
	Mai puțin frecvente	Extravazare la nivelul locului de administrare
		Reacții ale locului injectat
		Edem facial
		Hipertermie
	Rare	Afecțiuni ale membranelor mucoase
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere ponderală
	Mai puțin frecvente	Scăderea fracției de ejeție
	Rare	Anomalii de funcționare a ficatului (inclusiv creșterea bilirubinei serice, creșterea alanin aminotransferazei și creșterea aspartat aminotransferazei)
		Creșterea creatininei serice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Fenomen de reapariție a leziunilor după iradiere ^a

^a Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate

^b Reacție adversă după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Eritrodisestesia palmo-plantară

Cea mai frecventă reacție adversă raportată în studiile clinice efectuate pentru cancerul mamar/ovariană fost eritrodisestesia palmo-plantară (EPP). Incidența globală a EPP raportată a fost de 41,3% și respectiv 51,1% în studiile clinice pentru cancer ovarian și, respectiv, cancer mamar. Aceste reacții au fost în majoritatea cazurilor ușoare, cazuri severe (gradul 3) fiind raportate la 16,3% și 19,6% dintre pacienți. Incidența raportată a cazurilor care pun viața în pericol (gradul 4) a fost < 1%. Rareori, EPP a determinat întreruperea permanentă a tratamentului (1,9% și 10,8%). EPP a fost raportat la 16% dintre pacienții cu mielom multiplu tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată în combinație cu terapia cu bortezomib. EPP de gradul 3 a fost raportat la 5% dintre pacienți. Nu a fost raportat niciun caz de EPP gradul 4. Incidența EPP a fost semnificativ mai mică în cazul populației cu SK asociat cu SIDA (1,3% toate gradele, 0,4% EPP gradul 3, niciun pacient cu EPP gradul 4). Vezi pct.

4.4.

Infecțiile oportuniste

În studiile clinice cu doxorubicină lipozomală pegilată au apărut frecvent reacțiile adverse respiratorii care pot avea legătură cu infecțiile oportuniste (IO) care apar la populația de pacienți cu SIDA. Infecțiile oportuniste s-au observat la pacienții cu SK după administrarea doxorubicinei lipozomale pegilate și apar frecvent la pacienții cu imunodeficiență indusă de HIV. Cele mai frecvente IO observate în studiile clinice au fost candidozele, infecțiile cu citomegalovirus, cu herpes simplex, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* și infecțiile cu complexul *mycobacterium avium*.

Toxicitatea hematologică pentru pacientele cu cancer ovarian este mai puțin gravă decât în contextul SK-SIDA (vezi punctul referitor la pacientele cu cancer ovarian de mai sus).

Toxicitate cardiacă

O creștere a incidenței insuficienței cardiace congestive este asociată cu terapia cu doxorubicină la doze cumulative pe toată durata vieții $>450 \text{ mg/m}^2$ sau la doze mai mici în cazul pacienților cu factori de risc cardiac.

Biopsiile endomiocardice efectuate la nouă din zece pacienți cu SK-SIDA cărora li s-au administrat doze cumulative de doxorubicină lipozomală pegilată mai mari de 460 mg/m^2 nu au evidențiat prezența cardiomiopatiei induse de antraciclina. Doza de doxorubicină lipozomală pegilată recomandată la pacienții cu SK-SIDA este de 20 mg/m^2 o dată la două-trei săptămâni. Doza cumulativă ($>400 \text{ mg/m}^2$) la care cardiotoxicitatea devine o preocupare pentru pacienții cu SK-SIDA necesită mai mult de 20 cure terapeutice cu doxorubicină lipozomală pegilată, într-o perioadă de timp cuprinsă între 40 și 60 săptămâni.

În plus, s-au efectuat biopsii endomiocardice la 8 pacienți cu tumori solide cu doze cumulative de antraciclina cuprinse între 509 mg/m^2 – 1.680 mg/m^2 . Scorurile de cardiotoxicitate Billingham au fost cuprinse între gradele 0 - 1,5. Aceste scoruri semnifică o cardiotoxicitate ușoară sau absența cardiotoxicității.

În studiul pivot de fază III comparativ cu doxorubicină, 58/509 (11,4 %) dintre subiecții randomizați (10 tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată în doză de 50 mg/m^2 la intervale de 4 săptămâni comparativ cu 48 tratați cu doxorubicină în doză de 60 mg/m^2 la intervale de 3 săptămâni) au îndeplinit criteriile definite de protocolul pentru cardiotoxicitate în timpul tratamentului și/sau al monitorizării. Cardiotoxicitatea a fost definită ca o scădere de 20 puncte sau mai mult față de momentul inițial dacă FEVS de repaus s-a menținut în limitele normale sau o scădere de 10 puncte sau mai mult dacă FEVS a scăzut (sub limita inferioară a normalului). Nici unul dintre cei 10 subiecți tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată la care s-a înregistrat cardiotoxicitate conform criteriilor bazate pe FEVS nu a prezentat semne și simptome de ICC. În schimb, 10 din cei 48 subiecți tratați cu doxorubicină la care s-a înregistrat cardiotoxicitate conform criteriilor bazate pe FEVS au prezentat și semne și simptome de ICC.

La pacienții cu tumori solide, incluzând un subgrup de paciente cu cancer mamar și ovarian, tratați cu o doză de 50 mg/m^2 și ciclu cu doze cumulative de antraciclina pe toată durata vieții de până la 1532 mg/m^2 , incidența disfuncțiilor cardiace semnificative clinic a fost mică. Din cei 418 pacienți tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată în doză de 50 mg/m^2 și ciclu și având o determinare la momentul inițial a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și cel puțin o determinare în perioada de monitorizare, prin Arteriografie Multiplă (MUGA), 88 pacienți au prezentat o doză cumulativă de antraciclina $>400 \text{ mg/m}^2$, un nivel de expunere asociat cu risc crescut de toxicitate cardiovasculară cu doxorubicina convențională. Doar 13 dintre acești 88 pacienți (15 %) au prezentat cel puțin o modificare semnificativă clinic a FEVS, definită ca o valoare a FEVS mai mică de 45 % sau o scădere de cel puțin 20 puncte față de momentul inițial. În plus, doar 1 pacient (cu doza cumulativă de antraciclina de 944 mg/m^2) a întrerupt tratamentul în timpul studiului din cauza

simptomelor clinice de insuficiență cardiacă congestivă.

Fenomenul de reapariție a leziunilor după iradiere

În cazuri mai puțin frecvente, administrarea doxorubicinei lipozomale pegilate a produs reactivarea unor reacții cutanate, produse de radioterapia anterioară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut cu clorhidrat de doxorubicină agravează reacțiile toxice cum sunt mucozita, leucopenia și trombocitopenia. Tratamentul supradozajului acut la pacienții cu mielosupresie severă constă în spitalizare, administrare de antibiotice, transfuzii de masă trombocitară și granulocitară și tratament simptomatic al mucozitelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice citotoxice și substanțe înrudite, antraciline, codul ATC: L01DB01.

Mecanism de acțiune

Substanța activă a este clorhidratul de doxorubicină, un antibiotic antracilinic citotoxic, obținut din *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Nu se cunoaște cu exactitate mecanismul acțiunii antitumorale a doxorubicinei. În general, se crede că inhibarea ADN-ului, a ARN-ului și a sintezei de proteine este responsabilă de majoritatea efectelor citotoxice. Acesta este probabil rezultatul intercalării antracilinei între perechile de baze adiacente ale ADN-ului dublu catenar, împiedicând desfacerea acestora pentru replicare.

Eficacitate și siguranță clinică

S-a efectuat un studiu randomizat de fază III cu doxorubicină lipozomală pegilată comparat cu doxorubicină care a inclus 509 pacienți cu cancer mamar metastatic. Obiectivul studiului de a demonstra că medicamentul doxorubicină lipozomală pegilată este non-inferior doxorubicinei a fost atins, rata de hazard (RH) pentru supraviețuire fără progresia bolii (SFP) fiind de 1,00 [interval de încredere (ÎI) 95 % pentru RH = 0,82 – 1,22]. RH a tratamentului pentru SFP ajustată pentru variabilele de prognostic a fost în concordanță la grupa de populație pentru intenție de tratament (ITT).

Analiza primară a toxicității cardiace a arătat că riscul de apariție a evenimentelor cardiace ca rezultat al dozei cumulative de antracilină a fost semnificativ mai mic pentru doxorubicină lipozomală pegilată decât pentru doxorubicină (HR = 3,16, $p < 0,001$). La doze cumulative peste 450 mg/m² nu au existat evenimente cardiace cu doxorubicină lipozomală pegilată.

Un studiu comparativ de fază III cu doxorubicină lipozomală pegilată comparat cu topotecan la pacienți cu cancer epitelial ovarian după eșecul terapiei de primă linie prin chimioterapie pe bază de platină, a fost finalizat la 474 pacienți. S-a observat un beneficiu al supraviețuirii totale (ST) la pacientele tratate cu doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu cele tratate cu topotecan, indicat de RH de

1,216 (95 % Î: 1,000 -1,478), $p=0,050$. Rata supraviețuirii la 1, 2 și 3 ani a fost de 56,3 %, 34,7 % și respectiv, 20,2 % pentru doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu 54,0 %, 23,6 % și respectiv, 13,2 % pentru topotecan.

Pentru subgrupul de pacienți sensibile la compușii de platină diferența a fost mai mare: RH de 1,432 (95 % Î: 1,066 -1,923), $p=0,017$. Rata supraviețuirii la 1, 2 și 3 ani a fost de 74,1 %, 51,2 % și respectiv 28,4 % pentru doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu 66,2 %, 31,0 % și respectiv, 17,5 % pentru topotecan.

Tratamentul a fost similar în subgrupul de pacienți refractare la compușii de platină: RH de 1,069 (95 % Î: 0,823 % - 1,387 %), $p=0,618$. Rata supraviețuirii la 1, 2, și 3 ani a fost de 41,5 %, 21,1 % și respectiv, 13,8 % pentru doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu 43,2 %, 17,2 % și respectiv, 9,5 % pentru topotecan.

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, pe grupuri paralele, deschis, multicentric, care a comparat siguranța și eficacitatea tratamentului combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată și bortezomib cu monoterapia cu bortezomib la 646 pacienți cu mielom multiplu care au primit cel puțin un tratament anterior și care nu au avut progresie sub tratamentul pe bază de antracicline. S-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a obiectivului primar – timpul până la progresia bolii (TTP), la pacienții care au primit tratament combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată plus bortezomib în comparație cu pacienții tratați cu bortezomib în monoterapie, fapt indicat de reducerea riscului (RR) cu 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, pe baza a 407 evenimente TTP. Valoarea mediană a TTP a fost de 6,9 luni pentru pacienții care au primit monoterapie cu bortezomib, comparativ cu 8,9 luni la pacienții care au primit tratament combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată plus bortezomib. O analiză interimară definită în protocol (bazată pe 249 evenimente TTP) a declanșat întreruperea precoce a studiului datorită diferenței de eficacitate. Această analiză primară a indicat o reducere cu 45 % a riscului de TTP (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Valoarea mediană a TTP a fost de 6,5 luni pentru pacienții care au primit monoterapie cu bortezomib, comparativ cu 9,3 luni la pacienții care au primit tratament combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată plus bortezomib. Aceste rezultate, deși nu au fost mature, au constituit analiza finală definită în protocol. Analiza finală referitoare la supraviețuirea totală (ST) realizată după o perioadă mediană de urmărire de 8,6 ani, nu a înregistrat diferențe semnificative a ST între cele două brațe de tratament. Valoarea mediană a ST a fost de 30,8 luni (95% Î: 25,2 – 36,5 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat bortezomib ca monoterapie și 33,0 luni (95% Î: 28,9 37.1 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat tratamentul combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată și bortezomib.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Doxorubicina lipozomală pegilată este o formulare polietilenglicată lipozomală de clorhidrat de doxorubicină. Lipozomii polietilenglicați conțin pe suprafața lor segmente ale polimerului hidrofilic metoxipolietilenglicol (MPEG). Aceste grupuri liniare de MPEG se extind de pe suprafața lipozomului, formând un înveliș protector care diminuează interacțiunile dintre membrana lipidică bistratificată și componentele plasmatică. Aceasta permite lipozomilor de doxorubicină lipozomală pegilată să circule în sânge perioade îndelungate de timp. Lipozomii polietilenglicați sunt suficient de mici (având un diametru de aproximativ 100 nm) pentru a putea trece intacti (prin extravazare) prin vasele sanguine lezate care irigă tumorile. Au existat dovezi privind extravazarea lipozomilor polietilenglicați din vasele sanguine, cu pătrunderea și acumularea lor în tumori la șoarece cu carcinom de colon C-26 și la șoarece transgenic cu leziuni asemănătoare SK. Lipozomii polietilenglicați au și o matrice lipidică cu o permeabilitate mică și un sistem tampon apos intern care se combină pentru a păstra clorhidratul de doxorubicină încapsulat pe parcursul menținerii lipozomului în circulația sanguină.

La om, farmacocinetica plasmatică a doxorubicinei lipozomale pegilate diferă semnificativ

de cea raportată în literatura de specialitate pentru preparatele de clorhidrat de doxorubicină standard. La doze mai mici ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$), doxorubicina lipozomală pegilată a prezentat o farmacocinetică lineară. La doze cuprinse între $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$, doxorubicina lipozomală pegilată a prezentat o farmacocinetică nelineară. Clorhidratul de doxorubicină standard prezintă o distribuție extinsă în țesut (volum de distribuție: $700 - 1100 \text{ l/m}^2$) și un clearance de eliminare rapid ($24 - 73 \text{ l/oră și m}^2$). În contrast, profilul farmacocinetic al doxorubicinei lipozomale pegilate indică faptul că doxorubicina lipozomală pegilată se limitează în special la volumul circulant vascular, iar clearance-ul plasmatic al doxorubicinei depinde de purtătorul lipozomal. Doxorubicina devine disponibilă după ce lipozomii sunt extravazați și pătrund în compartimentul tisular.

La doze echivalente, concentrațiile plasmatice și valorile ASC ale doxorubicinei lipozomale pegilate, care reprezintă în mare parte clorhidrat de doxorubicină polietilenglicată lipozomală (conținând 90 % - 95 % din doxorubicina măsurată), sunt semnificativ mai mari decât cele care se obțin în cazul preparatelor de clorhidrat de doxorubicină standard.

Doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie înlocuită cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

Farmacocinetica la grupe populaționale

Farmacocinetica doxorubicinei lipozomale pegilate a fost evaluată la 120 pacienți incluși în 10 studii clinice diferite folosind metoda de farmacocinetică populațională. La doze cuprinse între 10 mg/m^2 și 60 mg/m^2 , farmacocinetica doxorubicinei lipozomale pegilate a fost cel mai bine descrisă de un model nelinear bicompartimental, de ordin zero și eliminare Michaelis-Menten. Clearance-ul mediu intrinsec al doxorubicinei lipozomale pegilate a fost de $0,030 \text{ l/oră și m}^2$ (variind între $0,008$

– $0,152 \text{ l/oră și m}^2$), iar volumul central mediu de distribuție a fost de $1,93 \text{ l/m}^2$ (variind între $0,96 - 3,85 \text{ l/m}^2$), aproximând volumul plasmatic. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent a fost cuprins între $24 - 231$ ore, cu o medie de $73,9$ ore.

Paciente cu cancer mamar

Farmacocinetica pentru doxorubicină lipozomală pegilată determinată la 18 paciente cu carcinom mamar a fost similară cu farmacocinetica determinată la o populație mai mare de 120 pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul mediu intrinsec a fost de $0,016 \text{ l/oră și m}^2$ (variind între $0,008 -$

$0,027 \text{ l/oră și m}^2$), volumul central mediu de distribuție a fost de $1,46 \text{ l/m}^2$ (variind între $1,10 - 1,64 \text{ l/m}^2$). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică aparent a fost de $71,5$ ore (variind între $45,2 - 98,5$ ore).

Paciente cu cancer ovarian

Farmacocinetica pentru doxorubicină lipozomală pegilată, evaluată la 11 paciente cu carcinom ovarian, a fost similară cu farmacocinetica determinată la o populație mai mare de 120 pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul mediu intrinsec a fost de $0,021 \text{ l/oră și m}^2$ (variind între $0,009 - 0,041 \text{ l/oră și m}^2$), volumul central mediu de distribuție a fost de $1,95 \text{ l/m}^2$ (variind între $1,67 - 2,40 \text{ l/m}^2$). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost de $75,0$ ore (variind între $36,1 - 125$ ore).

Pacienți cu SK asociat cu SIDA

Farmacocinetica plasmatică a doxorubicinei lipozomale pegilate a fost evaluată la un număr de 23 pacienți cu SK, care au utilizat doze unice de 20 mg/m^2 , într-o perfuzie cu o durată de 30 minute. Parametrii farmacocinetici ai doxorubicinei lipozomale pegilate (reprezentând în principal clorhidrat de doxorubicină polietilenglicată lipozomală și concentrații mici de clorhidrat de doxorubicină neîncapsulată), observați după administrarea unor doze de 20 mg/m^2 , sunt prezentați în Tabelul 10.

Tabel 106. Parametrii farmacocinetici la pacienții cu SK-SIDA tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată

Medie $\pm$ eroare standard	
Parametru	20 mg/m ² (n=23)
Concentrația plasmatică maximă* (μg/ml)	8,34 $\pm$ 0,49
Clearance plasmatic (l/oră și m ²)	0,041 $\pm$ 0,004
Volumul aparent de distribuție (l/m ²)	2,72 $\pm$ 0,120
ASC (μg/ml·oră)	590,00 $\pm$ 58,7
Timp de înjumătățire plasmatică λ_1 (ore)	5,2 $\pm$ 1,4
Timp de înjumătățire plasmatică λ_2 (ore)	55,0 $\pm$ 4,8

*Măsurată după terminarea administrării perfuziei, cu o durată de 30 minute

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la animale privind administrarea de doze repetate, profilul de toxicitate al doxorubicinei lipozomale pegilate pare să fie foarte asemănător cu cel raportat la pacienții cărora li se administrează timp îndelungat perfuzii cu clorhidrat de doxorubicină standard. În cazul doxorubicinei lipozomale pegilate, încapsularea clorhidratului de doxorubicină în lipozomi polietilenglicati determină următoarele efecte de gravitate diferită.

Cardiotoxicitate

Studiile efectuate la iepure au arătat că, în comparație cu preparatele convenționale de clorhidrat de doxorubicină, cardiotoxicitatea doxorubicinei lipozomale pegilate este mai mică.

Toxicitate cutanată

În studiile efectuate după administrarea repetată a doxorubicinei lipozomale pegilate la șobolan și câine în doze cu relevanță clinică s-au observat inflamații cutanate grave și ulceratii. În studiul efectuat la câine, apariția și severitatea acestor leziuni au fost diminuate prin scăderea dozelor și prelungirea intervalelor dintre doze. Leziuni cutanate similare care au fost descrise ca eritrodisestezie palmo-plantară, au fost observate și la pacienți după administrarea îndelungată a perfuziilor (vezi pct. 4.8).

Reacții anafilactoidice

În studiile de toxicitate privind administrarea unor doze repetate la câine, după administrarea lipozomilor polietilenglicati (placebo) s-a observat un răspuns acut manifestat prin hipotensiune arterială, mucoase palide, salivatie, vărsături și perioade de hiperactivitate, urmate de hipoactivitate și letargie. Un răspuns similar, dar mai puțin sever, s-a observat și la câinii cărora li s-au administrat doxorubicină lipozomală pegilată și doxorubicină standard.

Gravitatea răspunsului hipotensor a fost redusă printr-un pretratament cu antihistaminice. Cu toate acestea, răspunsul nu a pus în pericol viața câinilor, aceștia revenindu-și rapid după întreruperea tratamentului.

Toxicitate locală

Studiile privind toleranța subcutanată au evidențiat că, spre deosebire de clorhidratul de doxorubicină standard, doxorubicina lipozomală pegilată provoacă iritații locale mai ușoare sau leziuni ale țesutului după eventuală extravazare.

Mutagenitate și carcinogenitate

Deși nu s-au efectuat studii cu doxorubicină lipozomală pegilată, clorhidratul de doxorubicină, substanța activă farmacologic din doxorubicină lipozomală pegilată este mutagenă și carcinogenă. Lipozomii polietilenglicati placebo nu sunt mutageni sau

genotoxici.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șoarece, după administrarea unei doze unice de 36 mg/kg, doxorubicina lipozomală pegilată a provocat oatrofie ovariană și testiculară ușoară spre moderată. Scăderi ale greutateii testiculare și hipospermie s-au observat la șobolan după administrarea de doze repetate $\geq$ 0,25 mg/kg și zi, iar la câine, după doze repetate de 1 mg/kg și zi s-a constatat o degenerare difuză a tubilor seminiferi și scăderea semnificativă a spermatogenezei (vezi pct. 4.6).

Nefrotoxicitate

Un studiu a arătat că, administrată într-o doză unică intravenoasă de peste două ori mai mare față de doza clinică, doxorubicina lipozomală pegilată produce toxicitate renală la maimuțe. Toxicitatea renală a fost observată la doze unice încă și mai mici de doxorubicină HCl la șobolani și iepuri. Ținând cont că evaluarea bazei de date post autorizare de punere pe piață privind siguranța administrării doxorubicinei lipozomale pegilate la pacienți nu a sugerat un risc semnificativ de nefrotoxicitate asociat cu doxorubicina lipozomală pegilată, aceste rezultate obținute pe maimuțe ar putea fi lipsite de relevanță pentru evaluarea riscului la pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- [N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-distearoil-*sn*-glicero3-fosfoetanolamină], sare de sodiu (MPEG 2000-DSPE)
- fosfatidilcolină din soia hidrogenată (HSPC)
- colesterol
- sulfat de amoniu (E 517)
- zaharoză (E473)
- histidină
- acid clorhidric, concentrat (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)
- hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
- apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

18 luni.

După diluare:

- S-a demonstrat stabilitate chimică și fizică timp de 24 ore la 2°C – 8°C.
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea utilizării rămân în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C – 8°C.
- Flacoanele parțial utilizate se aruncă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider
(2°C - 8°C). A nu se
congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I, cu dop de bromobutil siliconat gri și sigiliu de aluminiu, care conține un volum de 10 ml (20 mg) sau 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal este furnizat în cutii individuale a 1 flacon sau cutii a 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A nu se utiliza flacoanele dacă prezintă precipitat sau orice alt fel de particule.

Manipularea dispersiei de ZOLSKETIL pegylated liposomal trebuie făcută cu precauție. Este necesară utilizarea mănușilor. În cazul în care ZOLSKETIL pegylated liposomal vine în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-vă imediat și abundant cu apă și săpun. ZOLSKETIL pegylated liposomal trebuie manipulat și îndepărtat după utilizare în conformitate cu standardele locale prevăzute pentru medicamentele antineoplazice.

Se determină doza de ZOLSKETIL pegylated liposomal care urmează a fi administrată (în funcție de dozare recomandată și suprafața corporală a pacientului). Într-o seringă sterilă se introduce o cantitate corespunzătoare de ZOLSKETIL pegylated liposomal. Trebuie să se aplice cu stricte tehnici aseptice, deoarece ZOLSKETIL pegylated liposomal nu conține conservanți sau substanțe bacteriostatice. Înaintea administrării, doza corespunzătoare de ZOLSKETIL pegylated liposomal trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). În cazul dozelor < 90 mg, ZOLSKETIL pegylated liposomal se diluează în 250 ml, iar pentru doze ≥ 90 mg, ZOLSKETIL pegylated liposomal se diluează în 500 ml. Soluția obținută poate fi perfuzată timp de 60 sau 90 minute așa cum este descris la pct. 4.2.

Utilizarea oricărui alt diluant în afara soluției perfuzabile de glucoză 50 mg/ml (5%) sau prezența oricărei substanțe bacteriostatice, cum este alcoolul benzilic, pot provoca precipitarea ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Se recomandă ca perfuzia cu ZOLSKETIL pegylated liposomal să fie conectată, printr-un cateter periferic, la o altă perfuzie cu glucoză 50 mg/ml (5%). Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. A nu se utiliza linii perfuzoare cu filtre incluse.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1629/001

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării: 31 mai 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PEPIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomińska 50, Pabianice, 95-200, Polonia

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)..

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum al riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON 20 mg/10 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă
clorhidrat de doxorubicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal conține 2 mg de clorhidrat de doxorubicină lipozomală
pegilată.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfatidilcolină din soia hidrogenată, [N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamină], sare de sodiu (MPEG 2000-DSPE), colesterol,
sulfat de amoniu, histidină, zaharoză, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric
concentrat, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon
10 flacoane
20 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după
diluare.

A se citi prospectul înainte de
utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Citotoxic

Flacoanele utilizate parțial trebuie aruncate.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1629/001 (1 flacon)
EU/1/22/1629/002 (10 flacoane)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

A fost acceptată justificarea pentru neincluderea informațiilor în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR – CUTIE DE
CARTON 50mg/25 ml**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă
clorhidrat de doxorubicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Un ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal conține 2 mg de clorhidrat de doxorubicină lipozomală
pegilată.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfatidilcolină din soia hidrogenată, [N-(carbonil-metoxipoli(etilenglicol-2000)-
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamină)], sare de sodiu (MPEG 2000-DSPE), colesterol,
sulfat de amoniu, histidină, zaharoză, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric
concentrat, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon
10 flacoane
50 mg/25 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după
diluare.

A se citi prospectul înainte de
utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Citotoxic

Flacoanele utilizate parțial trebuie aruncate.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1629/003 (1 flacon)
EU/1/22/1629/004 (10 flacoane)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

A fost acceptată justificarea pentru neinclusiunea informațiilor în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON 20 mg/10 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat steril
clorhidrat de doxorubicină

i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON 50 mg/25 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat steril
clorhidrat de doxorubicină

i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă clorhidrat de doxorubicină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ZOLSKETIL pegylated liposomal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Cum să utilizați ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZOLSKETIL pegylated liposomal și pentru ce se utilizează

ZOLSKETIL pegylated liposomal este un antitumoral.

ZOLSKETIL pegylated liposomal este utilizat în tratamentul cancerului mamar la pacienți cu risc cardiac. De asemenea, ZOLSKETIL pegylated liposomal este utilizat în tratamentul cancerului ovarian. Se utilizează pentru distrugerea celulelor canceroase, micșorarea dimensiunii tumorii, întârzierea creșterii tumorale și prelungirea duratei de supraviețuire.

ZOLSKETIL pegylated liposomal este utilizat, de asemenea, în asociere cu un alt medicament denumit bortezomib, pentru tratamentul mielomului multiplu (un tip de cancer al sângelui) la pacienți care au primit cel puțin un tratament anterior.

De asemenea, ZOLSKETIL pegylated liposomal este utilizat pentru ameliorarea sarcomului Kaposi, inclusiv apariția, decolorarea și chiar micșorarea tumorii. Alte simptome ale sarcomului Kaposi, cum sunt umflarea zonei din jurul tumorii, pot și ele să se amelioreze sau să dispară.

ZOLSKETIL pegylated liposomal conține un medicament capabil să interacționeze cu celulele astfel încât să distrugă selectiv celulele canceroase. Clorhidratul de doxorubicină din ZOLSKETIL pegylated liposomal este inclus în mici sfere, numite lipozomi polietilenglicolați, care ajută la transportul cu precizie al medicamentului din circuitul sanguin în țesutul canceros și nu în țesutul normal sănătos.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ZOLSKETIL pegylated liposomal

Nu utilizați ZOLSKETIL pegylated liposomal

- dacă sunteți alergic la clorhidrat de doxorubicină, arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Trebuie să spuneți medicului despre oricare dintre următoarele:

- dacă urmați orice tratament pentru o boală cardiacă sau hepatică;
- dacă aveți diabet zaharat, deoarece ZOLSKETIL pegylated liposomal conține zahăr și poate fi nevoie de o ajustare a tratamentului pentru diabet zaharat;
- dacă aveți sarcom Kaposi și vi s-a îndepărtat splina;
- dacă observați orice răni, modificări de culoare sau disconfort în gura dumneavoastră.
- dacă suferiți de insuficiență medulară - măduva osoasă nu produce suficiente celule sanguine
- dacă suferiți de cancer în care măduva osoasă produce celule sanguine anormale
- dacă suferiți de erupții cutanate tranzitorii maculare dureroase care se manifestă prin înroșirea pielii
- dacă prezentați o scurgere de fluide sau medicamente vezicante din venă în țesutul înconjurător
- dacă suferiți de sindromul mână – picior [înroșirea, umflarea și formarea veziculelor (o acumulare de lichid între straturile superioare ale pielii) la nivelul palmelor și tălpilor]

Strategiile de prevenire și tratare a sindromului mână-picior includ:

- cufundarea mâinilor și/sau picioarelor în vase cu apă rece, ori de câte ori aveți posibilitatea (de exemplu, în timp ce priviți la televizor, citiți sau ascultați radioul);
- menținerea mâinilor și picioarelor neacoperite (nu purtați mănuși, șosete etc.);
- șederea în locuri răcoroase;
- îmbăierea cu apă rece dacă este foarte cald;
- evitarea exercițiilor fizice intense care pot produce traumatisme la nivelul labei piciorului (de exemplu, alergare);
- evitarea expunerii pielii la apă foarte fierbinte (de exemplu, jacuzzi, saună);
- evitarea purtării de încălțăminte strâmtă sau cu toc înalt.

Piridoxina (Vitamina B6):

- vitamina B6 se poate cumpăra fără prescripție medicală;
- folosiți 50-150 mg zilnic, imediat după apariția primelor semne de înroșire sau furnicături.

La pacienții care au primit doxorubicină polietilenglicată lipozomală, au fost observate cazuri de boli pulmonare interstițiale, inclusiv cazuri de deces (vezi pct. 4.8). Simptomele bolii pulmonare interstițiale sunt tusea și dificultățile de respirație, însoțite uneori de febră, care nu sunt cauzate de o activitate fizică. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați simptome care pot reprezenta semne de boală pulmonară interstițială.

Copii și adolescenți

ZOLSKETIL pegylated liposomal nu trebuie administrat la copii și adolescenți, deoarece nu se știe cum îi poate afecta medicamentul.

ZOLSKETIL pegylated liposomal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală ;
- despre orice alte tratamente pentru cancer pe care le urmați sau le-ați urmat, deoarece trebuie să să fiți deosebit de atent în cazul tratamentelor care scad numărul de celule albe, acest lucru putând determina o scădere suplimentară a numărului de celule albe. Dacă nu sunteți sigur ce tratamente ați urmat sau ce afecțiuni ați prezentat, discutați aceste aspecte cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Deoarece clorhidratul de doxorubicină, substanța activă din ZOLSKETIL pegylated liposomal, poate provoca malformații congenitale, este important să informați medicul dumneavoastră în cazul în care credeți că sunteți gravidă. Femeile trebuie să evite sarcina și să utilizeze mijloace de contracepție în timpul tratamentului cu ZOLSKETIL pegylated liposomal și timp de 8 luni după întreruperea tratamentului cu ZOLSKETIL pegylated liposomal. Bărbații trebuie să utilizeze mijloace de contracepție în timpul tratamentului cu ZOLSKETIL pegylated liposomal, precum și timp de șase luni după întreruperea tratamentului cu ZOLSKETIL pegylated liposomal, pentru ca partenera lor să nu rămână gravidă.

Deoarece clorhidratul de doxorubicină poate fi periculos la sugari, femeile trebuie să întrerupă alăptarea înainte de a începe tratamentul cu ZOLSKETIL pegylated liposomal. Specialiștii recomandă femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în nicio circumstanță pentru a evita transmiterea HIV.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă tratamentul cu ZOLSKETIL pegylated liposomal vă provoacă oboseală sau somnolență.

ZOLSKETIL pegylated liposomal conține ulei de soia și sodiu

ZOLSKETIL pegylated liposomal conține ulei de soia. Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

ZOLSKETIL pegylated liposomal conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nuconține sodiu”.

3. Cum să utilizați ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal reprezintă o formulare unică. Nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

Cât de mult ZOLSKETIL pegylated liposomal se administrează

Dacă urmați tratament pentru cancer mamar sau cancer ovarian, ZOLSKETIL pegylated liposomal vi se administrează în doză de 50 mg pe metru pătrat de suprafață corporală (în funcție de înălțime și greutate). Doza se repetă o dată la 4 săptămâni, atât timp cât boala nu progresează și puteți tolera tratamentul.

Dacă sunteți tratat pentru mielom multiplu și ați primit deja cel puțin un tratament anterior, ZOLSKETIL pegylated liposomal va fi administrat într-o doză de 30 mg pe metru pătrat de suprafață corporală (calculată în funcție de înălțimea și greutatea dumneavoastră), în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, în ziua a 4-a de administrare a borteomib, în regimul de administrare de 3 săptămâni, imediat după perfuzia cu borteomib. Doza se va repeta atât timp cât aveți un răspuns satisfăcător și toleranță bună a tratamentului.

Dacă urmați tratament pentru sarcomul Kaposi, ZOLSKETIL pegylated liposomal vi se va administra în doză de 20 mg pe metru pătrat de suprafață corporală (în funcție de înălțime și greutate). Doza se repetă o dată la 2-3 săptămâni, timp de 2-3 luni, iar apoi la intervalele de timp necesare pentru menținerea ameliorării afecțiunii pe care o aveți.

Cum se administrează ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal vi se administrează de către medicul dumneavoastră în picătură (perfuzie) în venă. În funcție de doză și de indicație, perfuzia poate dura între 30 minute și peste o oră (de exemplu, 90 minute).

Dacă utilizați mai mult ZOLSKETIL pegylated liposomal decât trebuie

Supradozajul după doză unică agravează reacțiile adverse, cum sunt durere la nivelul gurii sau reducerea numărului de celule albe și de trombocite. Tratamentul include administrarea de antibiotice, transfuzii de masă trombocitară, administrarea de factori care stimulează producția de celule albe sanguine și tratament simptomatic pentru durerea de la nivelul gurii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul perfuziei cu ZOLSKETIL pegylated liposomal, pot să apară următoarele reacții:

- reacții alergice severe, care pot include umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului; dificultăți de înghițire sau respirație; erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie)
- căi respiratorii pulmonare inflamate sau îngustate, care provoacă tuse, respirație șuierătoare și dificultăți de respirație (astm)
- înroșire a feței, transpirații, frisoane sau febră
- durere sau disconfort la nivelul pieptului
- durere de spate
- tensiune arterială mică sau tensiune arterială mare
- bătăi rapide ale inimii
- crize convulsive (crize epileptice)

Poate apărea scurgerea lichidului de injecție din vene în țesuturile de sub piele. Dacă perfuzia înțepăsau doare în timp ce vi se administrează o doză de ZOLSKETIL pegylated liposomal, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră trebuie contactat imediat dacă se observă oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- prezența febră, oboseală sau prezența semne de contuzii sau sângerări (foarte frecvent)
- roșeață, umflături, exfoliere sau moliciune, în special la nivelul palmelor și tălpilei (sindromul „mână-picior”). Aceste reacții au fost observate frecvent și sunt uneori severe. În cazuri grave, aceste reacții pot afecta anumite activități zilnice și pot dura 4 săptămâni sau mai mult înainte să dispară complet. Este posibil ca medicul să amâne inițierea și/sau să reducă următoarea doză a tratamentului (vezi mai jos Strategii de prevenire și tratare a sindromului mână - picior);
- răni la nivelul gurii, diaree severă sau vărsături sau greață (foarte frecvent)
- infecții (frecvent), inclusiv infecții ale plămânilor (pneumonie) sau infecții care vă pot afecta vederea
- dificultăți de respirație (frecvent)
- durere severă de stomac (frecvent)
- slăbiciune severă (frecvent)
- reacții alergice severe, care pot include umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului; dificultăți de înghițire sau respirație; erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi (urticarie) (mai puțin frecvent)
- stop cardiac (inima încetează să mai bată); insuficiență cardiacă, în care inima nu pompează suficient sânge spre restul corpului, ceea ce determină dificultăți de respirație și poate duce la umflarea picioarelor (mai puțin frecvent)
- cheag de sânge care se deplasează spre plămâni, provoacă durere în piept și aveți dificultăți de respirație (mai puțin frecvent)
- țesuturile moi de la nivelul picioarelor devin umflate, calde sau dureroase, durerea

- putându-se înrăutăți atunci când stați în picioare sau când mergeți (rar)
- erupție severă la nivelul pielii sau care poate pune viața în pericol, cu bășici și piele scuamoasă, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson) sau pe aproape tot corpul (necroză toxică epidermică) (rar)

Alte reacții adverse

Între perfuzii, pot să apară următoarele:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de celule sanguine albe (din sânge), care poate crește riscul de apariție a infecțiilor. Rareori, numărul mic de celule sanguine albe poate conduce la apariția unor infecții severe. Anemia (scăderea numărului de celule sanguine roșii) poate provoca oboseală, iar scăderea numărului de trombocite poate crește riscul de sângerare. Având în vedere posibilitatea apariției unor modificări la nivelul celulelor sanguine, vi se vor face periodic teste sanguine.
- apetit scăzut;
- constipație;
- erupții trecătoare pe piele, inclusiv înroșirea pielii, erupții alergice, erupții înroșite sau proeminente
- căderea părului
- durere, inclusiv a mușchilor și a musculaturii toracale, încheieturilor, brațelor sau picioarelor;
- senzație de oboseală accentuată;

Reacții adverse frecvente (pot afecta 1 până la 10 persoane)

- infecții, inclusiv o infecție gravă în corp (sepsis), infecții ale plămânilor, infecții cu virusul herpes zoster (zona zoster), un tip de infecție bacteriană (infecție cu complexul *mycobacterium avium*), infecții ale tractului urinar, infecții fungice (inclusiv candidoză și candidoză orală), infecții ale rădăcinilor firelor de păr, gât infectat sau iritat, nas, sinusuri sau gât infectat (răceală)
- număr scăzut al unui tip de celule albe din sânge (neutrofile), asociat cu febră
- pierdere severă în greutate și musculară, cantitate de apă insuficientă în corp (deshidratare), nivel scăzut de potasiu, sodiu sau calciu în sânge
- senzație de confuzie, senzație de anxietate, depresie, tulburări de somn
- afectarea nervilor poate provoca furnicături, amorțeală, durere sau pierderea senzației de durere, durere a nervilor, senzații neobișnuite pe piele (cum sunt furnicături sau zgârieturi), sensibilitatea sau sensibilitatea scăzute, în special pe piele
- modificarea gustului, dureri de cap, senzație de somnolență accentuate, cu energie scăzută, senzație de amețelă;
- ochi inflamați (conjunctivită)
- bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială mare sau tensiune arterială mică, înroșirea trecătoare a feței
- dificultăți de respirație care poate apărea după activitate fizică, sângerare nazală, tuse
- inflamarea mucoasei stomacale sau a tractului digestiv, ulcerații (răni) în gură, indigestie, dificultăți de înghițire, durere bucală, senzație de gură uscată
- probleme ale pielii, inclusiv piele descuamată sau uscată, înroșirea pielii, bășici sau ulcerații pe piele
- prurit, pete închise la culoare pe piele
- transpirație excesivă
- spasme sau dureri musculare
- dureri, inclusiv ale mușchilor, oaselor sau spatelui
- dureri la urinare
- reacție alergică la perfuzia cu medicament, simptome similare gripei, frisoane, mucoase inflamate ale cavităților și tracturilor din corp, cum sunt nasul, gura sau traheea, senzație de slăbiciune, stare general de rău, umflături provocate de acumularea de fluide în corp, umflături ale mâinilor, gleznelor sau labelor picioarelor
- scădere în greutate

Atunci când ZOLSKETIL pegylated liposomal este utilizat singur, este mai puțin probabil ca unele dintre aceste reacții să apară, iar unele nu au apărut de loc.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează până la 1 din 100 de persoane)

- infecții cu virusul herpes simplex (răni la rece sau herpes genital), infecții fungice
- număr scăzut al tuturor celulelor din sânge, număr crescut de „trombocite” (celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacție alergică
- nivel crescut de potasiu seric, nivel scăzut de magneziu seric
- afecțiune nervoasă care afectează mai mult de o zonă a corpului
- convulsii (convulsii epileptice), leșin
- senzație neplăcută sau dureroasă, în special la atingere, senzație de somnolență
- tulburări de vedere, lăcrimare
- bătăi ale inimii rapide sau neregulate (palpitații), durerea mușchiului cardiac, leziuni cardiace
- afectarea țesutului (necroza) la locul de administrare a injecției, vene inflamate care pot provoca umflături și durere, senzație de amețelă la ridicarea de pe scaun sau la statul în picioare
- disconfort la nivelul pieptului
- flatulență, gingii inflamate (gingivită)
- probleme sau erupții ale pielii, inclusiv piele descuamată sau exfoliate, erupție cutanată alergică, ulcerații sau urticarie pe piele, piele decolorată, modificare a culorii naturale a (pigmentului) pielii, pete mici roșii sau vineții provocate de sângerarea sub piele, probleme ale unghiilor, acnee
- slăbiciune musculară
- dureri de sâni
- iritație sau durere la locul de administrare a injecției
- umflarea feței, temperatură corporală ridicată
- simptomele (precum inflamația, înroșirea sau durerea) revin la o parte a corpului care a fost iradiată anterior sau care a fost anterior deteriorată printr-o perfuzie cu chimioterapie într-o venă.

Reacții adverse rare (afectează până la 1 din 1000 de persoane)

- infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit
- număr scăzut de celule ale sângelui produse în măduva osoasă
- inflamația retinei, care poate provoca modificări de vedere sau orbire
- ritm cardiac anormal, detectare cardiacă anormală la ECG (electrocardiogramă) și care poate fi însoțită de bătăi încete ale inimii, probleme cu inima care afectează bătăile și ritmul inimii, culoare albastră a pielii și mucoaselor provocate de nivelul scăzut al oxigenului din sânge
- lărgirea vaselor sanguine
- senzație de nod în gât
- limbă dureroasă și umflată, ulcerații (disconfort) la nivelul buzei
- erupție cutanată cu bășici umplute cu lichid
- infecție vaginală, înroșirea scrotului
- probleme cu mucoasele cavităților și tracturilor din corp, cum sunt nasul, gura sau traheea rezultate anormale ale testelor ficatului, nivel crescut al „creatininei” serice

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- cancer de sânge care se dezvoltă rapid și care afectează celulele sângelui (leucemie mieloidă acută), afecțiuni ale măduvei osoase care afectează celulele sângelui (sindrom mielodisplastic), cancer al gurii sau buzelor
- tuse și dificultăți de respirație, posibil însoțite de febră, care nu apar ca urmare a unei activități fizice (boală pulmonară interstițială)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZOLSKETIL pegylated liposomal

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie.

A se păstra la frigider. A nu se congela.

După diluare:

S-a demonstrat stabilitate chimică și fizică timp de 24 ore la 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea utilizării rămân în responsabilitatea utilizatorului și trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C. Flacoanele parțial utilizate trebuie înlăturate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați precipitat sau oricare alte particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte

informații

Ce conține ZOLSKETIL pegylated

liposomal

- Substanța activă este clorhidratul de doxorubicină. Un ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg într-o formulare lipozomală polietilenglicată.
- Celelalte componente sunt fosfatidilcolină din soia hidrogenată, [N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamină], sare de sodiu (MPEG-2000-DSPE), colesterol, sulfat de amoniu, histidină, zaharoză, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului). Vezi pct. 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: flacoane a 10 ml (20 mg) sau 25 ml (50 mg).

Cum arată ZOLSKETIL pegylated liposomal și conținutul ambalajului

Acest medicament este o dispersie translucidă, de culoare roșie cu care este umplut un flacon din sticlă transparentă. ZOLSKETIL pegylated liposomal este furnizat în cutii individuale a 1 flacon sau cutii a 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,

08039, Barcelona,
Spania

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical (vezi pct. 3):

Manipularea soluției de ZOLSKETIL pegylated liposomal trebuie făcută cu prudență. Este necesară utilizarea mănușilor. În cazul în care ZOLSKETIL pegylated liposomal vine în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-vă imediat și abundent cu apă și săpun. ZOLSKETIL pegylated liposomal trebuie manipulat și îndepărtat după utilizare în conformitate cu standardele prevăzute pentru medicamentele antineoplazice.

Se determină doza de ZOLSKETIL pegylated liposomal care urmează a fi administrată (în funcție de dozare recomandată și de suprafața corporală a pacientului). Într-o seringă sterilă se introduce o cantitate corespunzătoare de ZOLSKETIL pegylated liposomal. Trebuie să se aplice cu strictețe tehnici aseptice, deoarece ZOLSKETIL pegylated liposomal nu conține conservanți sau substanțe bacteriostatice. Înaintea administrării, doza corespunzătoare de ZOLSKETIL pegylated liposomal trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). În cazul dozelor < 90 mg, ZOLSKETIL pegylated liposomal se diluează în 250 ml, iar pentru doze ≥ 90 mg, ZOLSKETIL pegylated liposomal se diluează în 500 ml.

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/min. Dacă nu se observă nici o reacție la perfuzie, perfuziile ulterioare de ZOLSKETIL pegylated liposomal pot fi administrate pe o perioadă de 60 minute.

În programul studiului privind cancerul mamar, modificarea perfuzării a fost permisă la pacientele care au prezentat reacție la perfuzie după cum urmează: 5 % din doza totală a fost perfuzată lent, în primele 15 minute. Dacă perfuzia a fost tolerată fără reacție, viteza de perfuzare s-a dublat pentru următoarele 15 minute. Dacă a fost tolerată, perfuzia a fost finalizată în decursul următoarei ore, cu o durată totală de perfuzare de 90 minute.

Dacă pacientul prezintă simptome sau semne precoce de reacție la perfuzie, se întrerupe imediat perfuzia, se administrează premedicație adecvată (antihistaminice și/sau glucocorticoizi cu acțiune scurtă durată) și se reia perfuzia cu o viteză mai mică.

Utilizarea oricărui alt diluant cu excepția soluției perfuzabile de glucoză 50 mg/ml (5%) sau prezența oricărei substanțe bacteriostatice, cum este alcoolul benzilic, poate provoca precipitarea ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Se recomandă ca perfuzia cu ZOLSKETIL pegylated liposomal să fie conectată printr-un cateter periferic la o perfuzie cu glucoză 50 mg/ml (5%). Perfuzia poate fi administrată într-

o venă periferică. A nu se utiliza linii perfuzoare cu filtre incluse.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru doxorubicină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind boala pulmonară interstițială furnizate de rapoartele spontane ce includ, în unele cazuri, o asociere temporară strânsă, PRAC consideră că o relație cauzală între doxorubicina polietilenglicată lipozomală și boala pulmonară interstițială reprezintă cel puțin o posibilitate rațională. PRAC a concluzionat că informațiile produselor ce conțin doxorubicină polietilenglicată lipozomală trebuie rectificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru doxorubicină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin doxorubicină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.