

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de ZOLSKETIL pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, une formule à base de liposomes, est composé de chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes comprenant en surface du méthoxypolyéthylène glycol (MPEG). Ce procédé est connu sous le nom de pégylation et protège les liposomes d'une détection par le système phagocytaire mononucléaire (SPM), ce qui augmente leur durée de présence dans le sang.

Excipients à effet notoire :

Contient de la phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja (à partir de soja), voir rubrique 4.3.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour perfusion

Une dispersion translucide de couleur rouge contenue dans un flacon en verre transparent. Lorsqu'elle est examinée dans des conditions appropriées de visibilité, elle doit être pratiquement exempte de particules.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZOLSKETIL pegylated liposomal est indiqué :

- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.
- Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéo-muqueuses ou viscérales étendues.

ZOLSKETIL pegylated liposomal peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.

ZOLSKETIL pegylated liposomal est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

ZOLSKETIL pegylated liposomal doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.

ZOLSKETIL pegylated liposomal présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Posologie

Cancer du sein/Cancer de l'ovaire

ZOLSKETIL pegylated liposomal est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient.

Myélome multiple

ZOLSKETIL pegylated liposomal est administré à 30 mg/m² au 4^{ème} jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures.

SK associé au SIDA

ZOLSKETIL pegylated liposomal est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Éviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.

Pour tous les patients

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.

Recommandations pour la modification de dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal

Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée. Des recommandations pour la modification de dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal secondaire à ces effets indésirables sont fournies dans les tableaux ci-dessous. Les grades de toxicité dans ces tableaux sont définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Les tableaux pour l'EPP (Tableau 1) et la stomatite (Tableau 2) fournissent le schéma thérapeutique suivi pour la modification de dose lors des études cliniques dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire (modification du cycle de traitement recommandé de 4 semaines) : si ces toxicités surviennent chez les patients ayant un SK associé au SIDA, le cycle de traitement recommandé de 2 à 3 semaines peut être modifié d'une manière similaire.

Le tableau de la toxicité hématologique (Tableau 3) fournit le schéma thérapeutique suivi pour la modification de dose lors des études cliniques uniquement dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire. La modification de dose chez les patients ayant un SK-SIDA est présentée dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 1. Érythrodysesthésie palmo-plantaire

	Semaine après la précédente dose de doxorubicine liposomale pégylée
--	--

Grade de la toxicité lors de l'évaluation	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Grade 1 (érythème modéré, gonflement, ou desquamation n'interférant pas avec les activités quotidiennes)	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines
Grade 2 (érythème, desquamation, ou gonflement, interférant avec, mais sans empêcher les activités physiques normales ; petites ampoules ou ulcérations de moins de 2 cm de diamètre)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines
Grade 3 (ampoule, ulcération, ou gonflement interférant avec la marche ou les activités quotidiennes normales ; ne peut pas porter des vêtements habituels)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient
Grade 4 (processus diffus ou local entraînant des complications infectieuses, ou un alitement ou une hospitalisation)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

Tableau 2. Stomatite

	Semaine après la précédente dose de doxorubicine liposomale pégylée		
Grade de la toxicité lors de l'évaluation	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6
Grade 1 (ulcères non douloureux, érythème, ou douleur faible)	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf quand le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin

Grade 2 (érythème douloureux, œdème, ou ulcères, mais peut manger)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 % ; revenir à un intervalle de 4 semaines ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin
Grade 3 (érythème douloureux, œdème, ou ulcères, mais ne peut pas manger)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient
Grade 4 (nécessite une alimentation parentérale ou entérale)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

Tableau 3. Toxicité hématologique (PN ou plaquettes) – prise en charge des patients avec cancer du sein ou de l’ovaire

GRADE	PN	PLAQUETTES	MODIFICATION
Grade 1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Poursuivre le traitement sans diminution de dose.
Grade 2	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Attendre jusqu’à PN $\geq$ 1 500 et plaquettes $\geq$ 75 000 ; réadministrer sans diminution de dose.
Grade 3	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Attendre jusqu’à PN $\geq$ 1 500 et plaquettes $\geq$ 75 000 ; réadministrer sans diminution de dose.
Grade 4	< 500	< 25 000	Attendre jusqu’à PN $\geq$ 1 500 et plaquettes $\geq$ 75 000 ; diminuer la dose de 25 % ou continuer la dose complète avec un apport en facteur de croissance.

Pour les patients atteints de myélome multiple traités par la doxorubicine liposomale pégylée en association avec le bortézomib qui présentent une EPP ou une stomatite, la dose de doxorubicine liposomale pégylée doit être modifiée comme décrit dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessus, respectivement. Le tableau 4 ci-dessous fournit le schéma thérapeutique suivi pour les autres modifications de dose lors des études cliniques dans le traitement du myélome multiple chez les patients recevant la doxorubicine liposomale pégylée en association avec le bortézomib. Pour plus de détails sur le mode d’administration et les ajustements de dose du bortézomib, voir le RCP du bortézomib.

Tableau 4. Ajustements de dose pour le traitement par l’association doxorubicine liposomale pégylée + bortézomib - patients avec myélome multiple

État du patient	Doxorubicine liposomale pégylée	Bortézomib
Fièvre $\geq$ 38°C et taux de PN $<$ 1 000/mm ³	Ne pas administrer dans ce cycle si avant J4 ; si après J4, réduire la prochaine dose de 25 %.	Réduire la prochaine dose de 25 %.

Quel que soit le jour d'administration du traitement après le 1 ^{er} jour (J1) de chaque cycle : Plaquettes < 25 000/mm ³ Hémoglobine < 8 g/dl PN < 500/mm ³	Ne pas administrer dans ce cycle si avant J4 ; si après J4, réduire la prochaine dose de 25% dans les cycles suivants si le bortézomib est réduit pour toxicité hématologique.*	Ne pas administrer ; si 2 doses ou plus sont omises dans un cycle, réduire la dose de 25 % dans les cycles suivants.
Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 liée au traitement	Ne pas administrer jusqu'au retour à un grade < 2 et réduire la dose de 25 % pour toutes les administrations suivantes.	Ne pas administrer jusqu'au retour à un grade < 2 et réduire la dose de 25 % pour toutes les administrations suivantes.
Douleur neuropathique ou neuropathie périphérique	Ne pas ajuster la dose.	Voir le RCP du bortézomib.

* pour plus d'informations sur l'administration et les ajustements de dose du bortézomib, voir le RCP du bortézomib

Pour les patients avec SK- SIDA traités par ZOLSKETIL pegylated liposomal, la toxicité hématologique peut imposer une réduction des doses ou l'interruption ou le report du traitement. Interrompre temporairement le traitement par ZOLSKETIL pegylated liposomal chez les patients dont le taux de polynucléaires neutrophiles est < 1 000/mm³ et/ou le taux des plaquettes < 50 000/mm³. Des facteurs de croissance G- CSF (ou GM-CSF) peuvent être prescrits comme traitement concomitant pour améliorer la numération lorsque le taux des polynucléaires neutrophiles est < 1 000/mm³ lors des cycles suivants.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale pégylée déterminés chez un faible nombre de patients avec des taux de bilirubine totale élevés ne diffèrent pas de ceux des patients avec une bilirubine totale normale ; cependant, tant que plus d'expérience n'a pas été recueillie, la posologie de doxorubicine liposomale pégylée chez des patients ayant une fonction hépatique altérée doit être diminuée, basé sur l'expérience des études cliniques dans le cancer du sein et de l'ovaire : à l'initiation du traitement, si la bilirubine est entre 1,2 – 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 25 %. Si la bilirubine est > 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 50 %. Si le patient tolère la première dose sans augmentation de la bilirubine sérique ou des enzymes hépatiques, la dose du cycle 2 peut être augmentée au niveau de dose suivant, c'est-à-dire, si elle était réduite de 25 % pour la première dose, augmenter à une dose complète pour le cycle 2 ; si elle était réduite de 50 % pour la première dose, augmenter à 75 % de la dose complète pour le cycle 2. La posologie peut être augmentée à la dose complète pour les cycles suivants si elle est tolérée. La doxorubicine liposomale pégylée peut être administrée chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation associée de la bilirubine et des enzymes hépatiques jusqu'à 4 x la limite supérieure normale. Avant l'administration de doxorubicine liposomale pégylée, évaluer la fonction hépatique en utilisant des tests de laboratoire cliniques conventionnels tels que ASAT/ALAT, phosphatase alcaline, et bilirubine.

Insuffisance rénale

La doxorubicine étant métabolisée par le foie et excrétée dans la bile, aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire. Les données pharmacocinétiques de population (clairance de la créatinine testée sur l'intervalle de 30 – 156 mL/min) démontrent que la clairance de la doxorubicine n'est pas influencée par la fonction rénale. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Patients splénectomisés avec un SK associé au SIDA

En l'absence d'expérience clinique chez les patients traités par ZOLSKETIL pegylated liposomal qui ont été splénectomisés, le traitement par ZOLSKETIL pegylated liposomal n'est pas recommandé.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de ZOLSKETIL pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 – 75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine.

Mode d'administration

ZOLSKETIL pegylated liposomal est administré par perfusion intraveineuse. Pour toute instruction supplémentaire concernant la préparation et les précautions particulières lors de la manipulation (voir rubrique 6.6).

ZOLSKETIL pegylated liposomal ne doit jamais être administré sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de doxorubicine liposomale pégylée sur une perfusion intraveineuse d'une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. La doxorubicine liposomale pégylée ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).

Pour des doses < 90 mg : diluer la doxorubicine liposomale pégylée dans 250 mL de glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion.

Pour des doses ≥ 90 mg : diluer la doxorubicine liposomale pégylée dans 500 mL de glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion.

Cancer du sein/Cancer de l'ovaire/Myélome multiple

Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de doxorubicine liposomale pégylée peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.

Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante :

5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes.

SK associé au SIDA

La dose de doxorubicine liposomale pégylée est diluée dans 250 mL de glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La doxorubicine liposomale pégylée ne doit pas être utilisée pour traiter le SK associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou un traitement systémique par l'interféron alpha.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte tenu de la différence des profils pharmacocinétiques et des schémas posologiques, la doxorubicine liposomale pégylée n'est pas interchangeable avec d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Toxicité cardiaque

Il est recommandé que tous les patients traités par doxorubicine liposomale pégylée soient soumis à une surveillance de l'ECG de façon régulière et fréquente. Des modifications transitoires de l'ECG telles qu'un aplatissement de l'onde T, un sous-décalage du segment S-T et des arythmies bénignes, ne justifient pas l'interruption du traitement par doxorubicine liposomale pégylée. En revanche, une réduction du complexe QRS est considérée comme plus significative d'une cardiotoxicité. Dans ce cas, le test de référence des atteintes myocardiques par les anthracyclines, c'est-à-dire la biopsie endomyocardique, doit être envisagé.

De manière plus spécifique que par l'ECG, la fonction cardiaque peut être évaluée et surveillée par la mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche par échographie ou, de préférence, par angiographie multiplane (MUGA). Ces tests doivent être pratiqués régulièrement avant le début du traitement par doxorubicine liposomale pégylée et répétés périodiquement pendant le traitement.

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est requise avant chaque nouvelle administration de doxorubicine liposomale pégylée lorsque la dose cumulée individuelle d'anthracycline excède 450 mg/m².

Les tests et méthodes de surveillance de la fonction cardiaque mentionnés ci-dessus relatifs au suivi d'un traitement par les anthracyclines doivent être utilisés dans l'ordre suivant : ECG, mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, biopsie endomyocardique. Si l'un de ces tests révèle une atteinte cardiaque possible liée au traitement par doxorubicine liposomale pégylée, il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque d'une atteinte myocardique.

Chez les patients ayant une pathologie cardiaque nécessitant un traitement, n'administrer la doxorubicine liposomale pégylée que lorsque le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque encouru.

Prendre des précautions chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque et traités par doxorubicine liposomale pégylée.

Lorsqu'une cardiomyopathie est suspectée, c'est-à-dire que la fraction d'éjection ventriculaire gauche a diminué de façon substantielle par rapport aux valeurs de pré-traitement, et/ou que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est plus basse que la valeur pronostique attendue (par exemple < 45 %), une biopsie endomyocardique est à envisager et il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque de provoquer une lésion cardiaque irréversible.

Une insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie peut survenir brutalement, sans modification préalable de l'ECG, et peut aussi s'observer plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Des précautions doivent être prises chez les patients ayant déjà reçu d'autres anthracyclines. La dose totale de chlorhydrate de doxorubicine doit également prendre en compte tout traitement préalable (ou concomitant) par des composés cardiotoxiques tels que d'autres anthracyclines/anthraquinones ou par exemple le 5-fluorouracile. La toxicité cardiaque peut également survenir pour des doses cumulées d'anthracycline inférieures à 450 mg/m² chez les patients avec une irradiation médiastinale préalable ou chez ceux recevant un traitement concomitant par cyclophosphamide.

Le profil de tolérance cardiaque du dosage recommandé dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m²) est similaire au profil du dosage de 20 mg/m² chez les patients ayant un SK-SIDA (voir rubrique 4.8).

Myélosuppression

De nombreux patients traités par doxorubicine liposomale pégylée présentent une myélosuppression avant traitement due à des facteurs tels que leur infection préexistante par le VIH ou les nombreux médicaments associés ou préalables, ou des tumeurs impliquant la moelle osseuse. Dans une étude clinique pivot chez des patientes avec un cancer ovarien traitées avec une dose de 50 mg/m², la myélosuppression était généralement faible à modérée, réversible, et n'était pas associée à des épisodes d'infection neutropénique ou de septicémie. De plus, dans une étude clinique contrôlée de doxorubicine liposomale pégylée vs. topotécan, l'incidence de la septicémie liée au traitement était substantiellement plus faible chez les patientes avec cancer ovarien traitées par doxorubicine liposomale pégylée comparativement au groupe de traitement par topotécan. De même chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant de la doxorubicine liposomale pégylée en première ligne, une faible incidence de myélosuppression a été observée. Contrairement à l'expérience chez les patients avec cancer du sein ou de l'ovaire, la myélosuppression semble être l'effet indésirable dose-limitant chez les patients avec SK-SIDA (voir rubrique 4.8). En raison du risque potentiel de myélosuppression, des numérations formule sanguine/plaquettes doivent être pratiquées fréquemment pendant la durée du traitement par doxorubicine liposomale pégylée et, au minimum, avant chaque administration de doxorubicine liposomale pégylée.

Une myélosuppression sévère et persistante peut entraîner une surinfection ou des hémorragies.

D'après les études cliniques contrôlées chez les patients avec SK-SIDA versus l'association bléomycine/vincristine, il semble que les infections opportunistes soient plus fréquentes lors du traitement par doxorubicine liposomale pégylée. Patients et médecins doivent être informés de cette plus grande incidence et prendre les mesures nécessaires.

Hémopathies malignes secondaires

Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine liposomale pégylée. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique.

Tumeurs secondaires de la cavité buccale

De très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à la doxorubicine liposomale pégylée durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de doxorubicine liposomale pégylée supérieure à 720 mg/m². Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été diagnostiqués à la fois en cours de traitement par doxorubicine liposomale pégylée et jusqu'à 6 ans après la dernière dose. Les patients doivent être examinés à intervalles réguliers à la recherche d'ulcération de la cavité buccale ou de toute gêne buccale qui pourrait indiquer un cancer secondaire de la cavité buccale.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions graves et engageant parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactoïde, avec des symptômes tels que asthme, bouffée de chaleur, rash urticarien, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de doxorubicine liposomale pégylée. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées (voir rubrique 4.8). Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes (par exemple anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients le traitement peut être poursuivi après la disparition de tous les symptômes, sans réapparition. Les réactions liées à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement. Afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute (voir rubrique 4.2).

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)

L'EPP se caractérise par des éruptions cutanées douloureuses maculo-érythémateuses. Chez les patients qui présentent cet événement, il survient généralement après deux ou trois cycles de traitement.

Généralement, on observe une amélioration après 1 à 2 semaines et dans certains cas, la résolution complète peut nécessiter 4 semaines ou plus. La pyridoxine à une dose de 50 à 150 mg par jour et des corticoïdes ont été utilisés pour la prophylaxie et le traitement de l'EPP, toutefois ces thérapies n'ont pas été évaluées dans les essais de phase III. D'autres stratégies visant à prévenir et traiter l'EPP comprennent le refroidissement des mains et des pieds en les exposant à de l'eau froide (immersion, bain), la prévention du contact avec de l'eau chaude/bouillante et des frottements (pas de chaussettes, ni de gants ou de chaussures serrées). L'EPP semble être principalement liée au schéma thérapeutique et peut être réduite en prolongeant l'intervalle d'administration de 1 à 2 semaines (voir rubrique 4.2). Toutefois, cette réaction peut être grave et invalidante chez certains patients et peut nécessiter l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), dont l'apparition peut être soudaine, a été observée chez des patients recevant de la doxorubicine liposomale pégylée, dont des cas fatals (voir rubrique 4.8). En cas d'aggravation des symptômes respiratoires comme une dyspnée, une toux sèche et de la fièvre, il convient d'interrompre immédiatement ZOLSKETIL pegylated liposomal et d'examiner rapidement le patient. Si la PID est confirmée, ZOLSKETIL pegylated liposomal doit être arrêté et le patient traité de manière appropriée.

Extravasation

Bien qu'une nécrose locale suite à une extravasation n'ait été que très rarement signalée, on considère que la doxorubicine liposomale pégylée est irritante. Les études animales montrent que l'administration du chlorhydrate de doxorubicine sous forme d'une formulation liposomale réduit le risque de lésion par extravasation. En présence de signes ou symptômes d'extravasation (par exemple, picotements, érythème), arrêtez immédiatement la perfusion et réinitiez-la dans une autre veine. L'application de glace au site de l'extravasation pendant environ 30 minutes peut aider à soulager la réaction locale.

La doxorubicine liposomale pégylée ne doit pas être administrée par voie intramusculaire, ni par voie sous-cutanée.

Patients diabétiques

À noter que chaque flacon de doxorubicine liposomale pégylée contient du saccharose et est administré dans du glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour les effets indésirables fréquents ayant nécessité une modification des doses ou un arrêt de l'administration, voir rubrique 4.8.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec la doxorubicine liposomale pégylée, bien que des études de phase II en association avec des agents de chimiothérapie conventionnels aient été conduites chez des patients avec des tumeurs gynécologiques. Prendre des précautions lors de l'utilisation concomitante de médicaments connus pour leur interaction avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. La doxorubicine liposomale pégylée, comme d'autres spécialités à base de chlorhydrate de doxorubicine, peut potentialiser la toxicité d'autres médicaments anticancéreux. Pendant les études cliniques chez les patients avec tumeur solide (comprenant les sous-groupes cancer du sein et de l'ovaire) qui ont reçu simultanément du

cyclophosphamide ou des taxanes, aucune nouvelle toxicité additive n'a été notée. Chez les patients avec SIDA, une aggravation des cystites hémorragiques induites par le cyclophosphamide et une augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine ont été rapportées avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Toute association avec d'autres agents cytotoxiques, en particulier les agents myélotoxiques, doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique du chlorhydrate de doxorubicine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant leur traitement par doxorubicine liposomale pégylée et pendant les 8 mois suivant la fin du traitement. Il est conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par doxorubicine liposomale pégylée et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement.

Grossesse

Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, la doxorubicine liposomale pégylée ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne dispose pas de données sur l'excrétion de la doxorubicine liposomale pégylée dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d'effets indésirables sérieux chez l'enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l'allaitement avant de débiter le traitement par doxorubicine liposomale pégylée. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

Fertilité

L'effet du chlorhydrate de doxorubicine sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La doxorubicine liposomale pégylée n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors des études cliniques effectuées à ce jour, étourdissements et somnolence ont quelquefois été associés à l'administration de doxorubicine liposomale pégylée (< 5 %). Les patients présentant ces troubles doivent éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) sont la neutropénie, les nausées, la leucopénie, l'anémie et la fatigue.

Les effets indésirables sévères (effets indésirables de grade 3/4 survenant chez ≥ 2 % des patients) sont la neutropénie, l'EPP, la leucopénie, la lymphopénie, l'anémie, la thrombopénie, la stomatite, la fatigue, la diarrhée, les vomissements, les nausées, la fièvre, la dyspnée et la pneumonie. Les effets indésirables sévères moins fréquemment rapportés comprenaient la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, des douleurs abdominales, une infection par le cytomégalovirus, notamment la chorioretinite à cytomégalovirus, l'asthénie, l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, l'embolie

pulmonaire, la thrombophlébite, la thrombose veineuse, une réaction anaphylactique, une réaction anaphylactoïde, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 5 donne un résumé des effets indésirables qui ont été observés chez les patients ayant reçu de la doxorubicine liposomale pégylée parmi les 4 231 patients traités pour un cancer du sein, cancer des ovaires, myélome multiple et SK associé au SIDA. Les effets indésirables signalés après la mise sur le marché sont également repris, et indiqués par «^b ». Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, le cas échant, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients traités par doxorubicine liposomale pégylée

Classe de système d'organe	Fréquence tous grades	Réaction indésirable au médicament
Infections et infestations	Fréquent	Septicémie Pneumonie Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Infection par cytomégalovirus y compris chorioretinite à cytomégalovirus Infection à complexe <i>Mycobacterium avium</i> Candidose Zona Infection des voies urinaires Infection Infection des voies respiratoires supérieures Candidose buccale Folliculite Pharyngite Rhinopharyngite
	Peu fréquent	Herpès Infection fongique
	Rare	Infection opportuniste (notamment <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
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	Leucémie aiguë myéloïde ^b Syndrome myélodysplasique ^b Tumeur buccale ^b
Affections hématologiques et du tissu lymphatique	Très fréquent	Leucopénie Neutropénie Lymphopénie Anémie (notamment hypochrome)
	Fréquent	Thrombopénie Neutropénie fébrile
	Peu fréquent	Pancytopénie Thrombocytose
	Rare	Insuffisance médullaire
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité Réaction anaphylactique
	Rare	Réaction anaphylactoïde

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
	Fréquent	Cachexie Déshydratation Hypokaliémie Hyponatrémie Hypocalcémie
	Peu fréquent	Hyperkaliémie Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	Fréquent	État confusionnel Anxiété Dépression Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie périphérique Neuropathie périphérique sensitive Névralgie Paresthésie Hypoesthésie Dysgueusie Céphalées Léthargie Étourdissements
	Peu fréquent	Polyneuropathie Convulsions Syncope Dysesthésie Somnolence
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite
	Peu fréquent	Vision trouble Augmentation de la sécrétion lacrymale
	Rare	Rétinite
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Palpitations Arrêt cardiaque Insuffisance cardiaque Insuffisance cardiaque congestive Cardiomyopathie Cardiotoxicité
	Rare	Arythmie ventriculaire Bloc de branche droit Trouble de la conduction Bloc auriculo-ventriculaire Cyanose
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension Hypotension Bouffées congestives
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire Nécrose au site de perfusion (notamment nécrose des tissus mous et nécrose cutanée) Phlébite Hypotension orthostatique
	Rare	Thrombophlébite
		Thrombose veineuse
		Vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et	Fréquent	Dyspnée Dyspnée d'effort Épistaxis

médiastinales		Toux
	Peu fréquent	Asthme Gêne thoracique
	Rare	Sensation de gorge serrée
	Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Stomatite Nausées Vomissements Diarrhée Constipation
	Fréquent	Gastrite Stomatite aphteuse Ulcération buccale Dyspepsie Dysphagie Œsophagite Douleur abdominale Douleur abdominale haute Douleur buccale Sécheresse buccale
	Peu fréquent	Flatulence Gingivite
	Rare	Glossite Ulcération labiale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ^a Éruption cutanée (notamment érythémateuse, maculo-papulaire et papulaire) Alopécie
	Fréquent	Exfoliation cutanée Cloque Sécheresse cutanée Érythème Prurit Hyperhidrose Hyperpigmentation cutanée
	Peu fréquent	Dermatite Dermatite exfoliative Acné Ulcère cutané Dermatite allergique Urticaire Altération de la couleur cutanée Pétéchies Trouble pigmentaire Trouble unguéal
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique Érythème polymorphe Dermatite bulleuse Kératose lichénoïde
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson ^b
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Douleur musculosquelettique (notamment douleur musculosquelettique du thorax, dorsalgie, extrémités douloureuses)
	Fréquent	Contractures musculaires

		Myalgie Arthralgie Douleur osseuse
	Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Dysurie
	Fréquence indéterminée	Microangiopathie thrombotique limitée au rein
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Douleur mammaire
	Rare	Infection vaginale Érythème scrotal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre Fatigue
	Fréquent	Réaction liée à la perfusion Douleur Douleur thoracique Syndrome pseudo-grippal Frissons Inflammation des muqueuses Asthénie Malaise Œdème Œdème périphérique
	Peu fréquent	Extravasation au site d'administration Réaction au site d'injection Œdème du visage Hyperthermie
	Rare	Trouble des muqueuses
Investigations	Fréquent	Diminution du poids
	Peu fréquent	Diminution de la fraction d'éjection
	Rare	Bilan hépatique anormal (notamment hyperbilirubinémie, élévation de l'alanine aminotransférase et élévation de l'aspartate aminotransférase) Hypercréatininémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Phénomène de rappel après radiothérapie ^a

^a voir la description des effets indésirables sélectionnés

^b effets indésirables observés post-mise sur le marché

Description d'effets indésirables sélectionnés

Érythrodysesthésie palmo-plantaire

L'effet indésirable le plus fréquent rapporté dans les essais cliniques sein/ovaire était l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP). L'incidence globale de l'EPP était de 41,3 % et de 51,1 % pour les essais cliniques ovaire et sein, respectivement. Ces effets étaient essentiellement légers, des cas sévères (grade 3) ayant été rapportés chez 16,3 % et 19,6 % des patients. L'incidence rapportée des cas mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) était < 1 %. Rarement, l'EPP a entraîné un arrêt définitif du traitement (1,9 % et 10,8 %). L'EPP a été décrite chez 16 % des patients atteints d'un myélome multiple, traités par une thérapie combinée de doxorubicine liposomale pégylée avec le bortézomib.

Une EPP de grade 3 a été rapportée chez 5 % des patients. Aucune EPP de grade 4 n'a été décrite. Le taux d'EPP était sensiblement inférieur dans la population SK-SIDA (1,3 % tous grades, 0,4 % EPP de grade 3, aucune EPP de grade 4). Voir rubrique 4.4.

Infections opportunistes

Des effets indésirables respiratoires ont été fréquemment observés au cours des études cliniques avec la doxorubicine liposomale pégylée et peuvent être liés à des infections opportunistes (IO) chez les patients atteints du SIDA. Les infections opportunistes sont observées dans le sarcome de Kaposi après administration de doxorubicine liposomale pégylée et sont couramment observées chez la plupart des patients atteints d'une immunodéficience liée au VIH. Les IO les plus souvent observées dans les études cliniques ont été les candidoses, les infections à cytomégalo virus, à *herpès simplex*, les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* et les infections à *Mycobacterium avium complex*.

Toxicité cardiaque

Une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive est associée au traitement à base de doxorubicine pour des doses cumulées individuelles $> 450 \text{ mg/m}^2$ ou à des doses plus faibles chez des patients ayant un facteur de risque cardiaque.

Des biopsies endomyocardiques chez neuf patients sur dix avec SK-SIDA recevant des doses cumulées de doxorubicine liposomale pégylée supérieures à 460 mg/m^2 n'indiquent pas de cardiomyopathie induite par l'anthracycline. La dose recommandée de doxorubicine liposomale pégylée pour le sarcome de Kaposi associé au SIDA est de 20 mg/m^2 toutes les deux à trois semaines. La dose cumulée pour laquelle on pourrait craindre une cardiotoxicité chez ces patients SK-SIDA ($> 400 \text{ mg/m}^2$) correspond à plus de 20 cycles de doxorubicine liposomale pégylée pendant 40 à 60 semaines.

De plus, des biopsies endomyocardiques ont été effectuées chez 8 patients avec tumeur solide avec des doses d'anthracycline cumulées de 509 mg/m^2 - $1\,680 \text{ mg/m}^2$. La fourchette des scores de cardiotoxicité de Billingham était de grade 0–1,5. Ces niveaux de score sont cohérents avec une absence de cardiotoxicité ou une cardiotoxicité faible.

Dans l'étude pivot de phase III *versus* doxorubicine, 58/509 (11,4 %) patients randomisés (10 traités par doxorubicine liposomale pégylée à la dose de 50 mg/m^2 toutes les 4 semaines contre 48 traités par la doxorubicine à la dose de 60 mg/m^2 toutes les 3 semaines) ont bien présenté les critères définissant la cardiotoxicité pendant le traitement et/ou pendant le suivi. La cardiotoxicité était définie soit par une baisse de 20 points ou plus par rapport à la valeur de base si la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au repos demeurait dans les limites normales, soit par une baisse de 10 points ou plus si la mesure de la FEVG devenait anormale (plus faible que la limite inférieure normale). Aucun des 10 patients traités par doxorubicine liposomale pégylée présentant une cardiotoxicité basée sur les critères FEVG tels que définis ci-dessus n'a développé de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Par contre, 10 des 48 patients traités par doxorubicine présentant une cardiotoxicité basée sur ces mêmes critères ont développé des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

Chez les patients avec tumeurs solides, dont le sous-groupe de patients avec cancer du sein et de l'ovaire, traités à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{cycle}$ avec des doses cumulées individuelles d'anthracycline allant jusqu'à $1\,532 \text{ mg/m}^2$, l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif était faible. Parmi les 418 patients traités avec doxorubicine liposomale pégylée à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{cycle}$, et ayant eu une mesure de base de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et au moins une mesure de suivi évaluées par une scintigraphie myocardique, 88 patients avaient une dose cumulée d'anthracycline $> 400 \text{ mg/m}^2$, un niveau d'exposition associé à un risque augmenté de toxicité cardiovasculaire avec une formulation conventionnelle de doxorubicine. Seuls 13 des 88 patients (15 %) présentaient au moins un changement cliniquement significatif de leur FEVG, défini par une valeur de FEVG inférieure à 45 % ou une diminution d'au moins 20 points par rapport à la valeur de base. De plus, 1 seul patient (dose cumulée individuelle d'anthracycline de 944 mg/m^2), a arrêté le traitement à l'étude en raison de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive.

Phénomène de rappel après radiothérapie

Une récurrence de radiodermite liée à une radiothérapie préalable a été peu fréquemment observée après l'administration de doxorubicine liposomale pégylée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu en chlorhydrate de doxorubicine aggrave les effets toxiques sur les lésions muqueuses, la leucopénie et la thrombopénie. Le traitement du surdosage aigu des patients avec myélosuppression sévère consiste en une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de granulocytes et le traitement symptomatique des lésions muqueuses.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées),
Code ATC : L01DB01.

Mécanisme d'action

La substance active est le chlorhydrate de doxorubicine, un antibiotique cytotoxique anthracyclique, obtenu à partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de phase III randomisée comparant la doxorubicine liposomale pégylée à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole de démontrer la non infériorité entre la doxorubicine liposomale pégylée et la doxorubicine a été atteint, la valeur du Hazard Ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,0 (Intervalle de confiance (IC) à 95 % pour le HR = 0,82 - 1,22). Les valeurs du HR pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic étaient similaires à celles observées pour la population en intention de traiter (ITT).

L'analyse de la cardiotoxicité prenant en compte la dose cumulée d'anthracycline a montré que le risque de développer un effet cardiaque était significativement plus faible avec la doxorubicine liposomale pégylée qu'avec la doxorubicine (HR = 3,16, $p < 0,001$). À des doses cumulées supérieures à 450 mg/m² aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec la doxorubicine liposomale pégylée.

Une étude de phase III comparant la doxorubicine liposomale pégylée au topotécan chez des patients présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patients. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée pour les patients traités par doxorubicine liposomale pégylée comparativement aux patients traités par le topotécan, comme l'indique le hazard ratio (HR) de 1,216 (IC à 95 % : 1,000 ; 1,478), $p = 0,050$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 56,3 %, 34,7 % et 20,2 % respectivement pour la doxorubicine liposomale pégylée, et de 54,0 %, 23,6 %

et 13,2 % pour le topotécan.

Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était sensible au platine, la différence était plus importante : HR de 1,432 (IC à 95 % : 1,066 ; 1,923), $p = 0,017$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 74,1 %, 51,2 % et 28,4 % pour la doxorubicine liposomale pégylée et de 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan.

Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patients dont la maladie était résistante au platine : HR de 1,069 (IC à 95 % : 0,823 ; 1,387), $p = 0,618$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 41,5 %, 21,1 % et 13,8 % pour la doxorubicine liposomale pégylée et de 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan.

Une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, ouverte, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'association doxorubicine liposomale pégylée + bortézomib versus bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur et qui n'avaient pas progressé pendant le traitement à base d'anthracycline, a été conduite chez 646 patients. Une amélioration significative du critère principal temps avant progression (TTP) a été observée pour les patients ayant reçu l'association doxorubicine liposomale pégylée + bortézomib comparativement aux patients ayant reçu le bortézomib en monothérapie, amélioration indiquée par une réduction du risque (RR) de 35 % (IC à 95 % : 21-47 %), $p < 0,0001$, basée sur 407 événements TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous doxorubicine liposomale pégylée + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur 249 événements TTP) a entraîné un arrêt précoce de l'étude, l'efficacité étant démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % (IC à 95 % : 29-57 %), $p < 0,0001$. Le TTP médian était de 6,5 mois dans le groupe bortézomib en monothérapie, contre 9,3 mois dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole. L'analyse finale de la survie globale réalisée après une durée médiane de suivi de 8,6 ans n'a montré aucune différence significative en termes de survie globale entre les deux bras de traitement. La médiane de survie globale était de 30,8 mois (IC à 95 % : 25,2-36,5 mois) chez les patients traités par bortézomib en monothérapie et de 33,0 mois (IC à 95 % : 28,9-37,1 mois) chez les patients traités par l'association doxorubicine liposomale pégylée + bortézomib.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La doxorubicine liposomale pégylée est une formulation liposomale pégylée de chlorhydrate de doxorubicine, ayant une longue durée de circulation sanguine. Les liposomes pégylés contiennent des segments greffés en surface par le polymère hydrophile de méthoxypolyéthylène glycol (MPEG). Ces groupements linéaires de MPEG sont étalés sur la surface du liposome créant ainsi une pellicule protectrice qui réduit les interactions entre la double membrane lipidique et les composés plasmatiques. Cette disposition permet aux liposomes de doxorubicine liposomale pégylée de se maintenir pendant des périodes prolongées dans la circulation sanguine. Les liposomes pégylés sont suffisamment petits (diamètre moyen approximatif 100 nm) pour passer intacts (extravasation) à travers les vaisseaux tumoraux altérés qui irriguent la tumeur. La preuve de la pénétration et de l'accumulation dans les tumeurs des liposomes pégylés à partir des vaisseaux sanguins a été établie dans les carcinomes coliques C-26 de la souris et chez la souris transgénique porteuse de lésions de type sarcome de Kaposi. Les liposomes pégylés ont également une matrice lipidique de faible perméabilité et un système tampon aqueux qui permet de maintenir le chlorhydrate de doxorubicine sous forme encapsulée pendant le temps où le liposome reste dans la circulation.

La pharmacocinétique plasmatique de la doxorubicine liposomale pégylée chez l'homme diffère significativement de celle rapportée par la littérature pour les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine. À faibles doses (10 mg/m² - 20 mg/m²) la doxorubicine liposomale pégylée présente une pharmacocinétique linéaire. Sur l'intervalle de

dose de 10 mg/m² - 60 mg/m² la doxorubicine liposomale pégylée présente une pharmacocinétique non-linéaire. Le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel présente une distribution tissulaire étendue (volume de distribution de 700 à 1 100 L/m²) et une clairance d'élimination rapide (24 à 73 L/h/m²). Au contraire, le profil pharmacocinétique de la doxorubicine liposomale pégylée montre que la doxorubicine liposomale pégylée est surtout confinée dans le volume vasculaire et que la clairance de la doxorubicine à partir du sang dépend du véhicule liposomal. La doxorubicine devient disponible lorsque les liposomes s'extravasent et pénètrent dans le compartiment tissulaire.

À doses équivalentes, les valeurs de la concentration plasmatique et les valeurs de l'ASC de la doxorubicine liposomale pégylée qui représentent surtout le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé (contenant 90 % à 95 % de la doxorubicine mesurée) sont significativement plus élevées que celles observées avec les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine.

La doxorubicine liposomale pégylée ne doit pas être remplacée par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.

Pharmacocinétique de population

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale pégylée ont été évalués chez 120 patients issus de 10 études cliniques différentes en utilisant une analyse pharmacocinétique de population. Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale pégylée sur l'intervalle de doses de 10 mg/m² à 60 mg/m² étaient bien décrits par un modèle bicompartimental non-linéaire d'ordre zéro et une élimination type Michaelis-Menten. La clairance intrinsèque moyenne de la doxorubicine liposomale pégylée était de 0,030 L/h/m² (intervalle 0,008 à 0,152 L/h/m²) et le volume de distribution moyen était de 1,93 L/m² (intervalle 0,96 – 3,85 L/m²) proche du volume plasmatique. La demi-vie apparente s'étalait entre 24 – 231 heures, avec une moyenne de 73,9 heures.

Patients avec cancer du sein

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale pégylée déterminés sur 18 patients avec un cancer du sein étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,016 L/h/m² (intervalle 0,008 – 0,027 L/h/m²), le volume de distribution central moyen était de 1,46 L/m² (intervalle 1,10 – 1,64 L/m²). La demi-vie apparente moyenne était de 71,5 heures (intervalle 45,2 - 98,5 heures).

Patientes avec cancer ovarien

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale pégylée déterminés sur 11 patientes avec carcinome ovarien étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,021 L/h/m² (intervalle 0,009 – 0,041 L/h/m²), le volume de distribution moyen était de 1,95 l/m² (intervalle 1,67 – 2,40 L/m²). La demi-vie apparente moyenne était de 75,0 heures (intervalle 36,1 – 125 heures).

Patients avec un SK associé au SIDA

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la doxorubicine liposomale pégylée ont été évalués chez 23 patients avec SK qui avaient reçu des doses uniques de 20 mg/m² administrées par perfusion de 30 minutes. Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine liposomale pégylée (représentant principalement le chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée et de faibles doses de chlorhydrate de doxorubicine non-encapsulé) observés après des doses de 20 mg/m² sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques chez des patients avec SK-SIDA traités par doxorubicine liposomale pégylée

Paramètre	Moyenne ± déviation standard 20 mg/m ² (n = 23)
-----------	---

Concentration plasmatique maximale * ($\mu\text{g/mL}$)	$8,34 \pm 0,49$
Clairance plasmatique (L/h/m^2)	$0,041 \pm 0,004$
Volume de distribution (L/m^2)	$2,72 \pm 0,120$
ASC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	$590,00 \pm 58,7$
λ_1 demi-vie (heures)	$5,2 \pm 1,4$
λ_2 demi-vie (heures)	$55,0 \pm 4,8$

*Mesurée à la fin d'une perfusion de 30 minutes

5.3 Données de sécurité préclinique

D'après les études de toxicité par administration répétée conduites chez l'animal, le profil toxicologique de la doxorubicine liposomale pégylée est semblable à celui observé chez l'homme pour les traitements par perfusion au long cours de chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Avec la doxorubicine liposomale pégylée, l'encapsulation du chlorhydrate de doxorubicine dans des liposomes pégylés conduit à modifier l'intensité de ces effets de la façon suivante :

Toxicité cardiaque

Des études chez le lapin ont démontré une cardiotoxicité plus faible de la doxorubicine liposomale pégylée par rapport aux préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine.

Toxicité dermatologique

Au cours d'études de toxicité par administration répétée de doxorubicine liposomale pégylée chez le rat et le chien, des lésions dermiques inflammatoires sévères avec ulcération ont été observées à des doses thérapeutiques. Dans l'étude chez le chien, l'incidence et la sévérité de ces lésions ont été réduites en diminuant les doses ou en espaçant les cycles. Des lésions identiques à celles connues sous le nom d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ont également été observées chez des malades traités par des perfusions au long cours (voir rubrique 4.8).

Réponse anaphylactoïde

Au cours d'études de toxicité par administration répétée chez le chien, une réponse aiguë caractérisée par hypotension, pâleur des muqueuses, sialorrhée, vomissement, périodes d'hyperactivité suivies d'hypoactivité et de léthargie, a été observée après administration de liposomes pégylés (placebo). Une réponse similaire, mais moins sévère, a également été observée chez les chiens traités par la doxorubicine liposomale pégylée et le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel.

L'hypotension a pu être réduite par un traitement préalable par antihistaminiques. Quoiqu'il en soit, les réponses obtenues n'ont jamais mis en cause le pronostic vital et les chiens se sont rapidement rétablis après arrêt du traitement.

Toxicité locale

Les études de tolérance sous-cutanée suggèrent une diminution du risque de lésion de la peau et des tissus adjacents par la doxorubicine liposomale pégylée par rapport au chlorhydrate de doxorubicine conventionnel en cas d'extravasation.

Mutagenèse et cancérogénèse

Bien qu'aucune étude n'ait été conduite avec la doxorubicine liposomale pégylée, le chlorhydrate de doxorubicine, substance pharmacologiquement active de la doxorubicine liposomale pégylée, est mutagène et cancérogène. Les liposomes pégylés placebo ne sont ni mutagènes ni génotoxiques.

Action sur la reproduction

Après administration d'une dose unique de 36 mg/kg, la doxorubicine liposomale pégylée a provoqué des atrophies ovariennes et testiculaires faibles et modérées chez la souris. Chez le rat, après administration répétée de doses $\geq 0,25$ mg/kg/jour, on a observé une diminution

du poids des testicules et une hypospermie ; chez le chien, après administration répétée de doses de 1 mg/kg/jour, on a observé une dégénération diffuse des tubes séminifères et une diminution notable de la spermatogenèse (voir rubrique 4.6).

Néphrotoxicité

Une étude a montré que la doxorubicine liposomale pégylée administrée en intraveineux, à une dose unique, de plus de deux fois la dose clinique, produit une toxicité rénale chez les singes. La toxicité rénale a d'ailleurs été observée avec le chlorhydrate de doxorubicine chez les rats et les lapins avec des doses uniques inférieures. L'analyse des données de tolérance de la doxorubicine liposomale pégylée chez les patients depuis la mise sur le marché n'a pas suggéré un lien significatif entre néphrotoxicité et la doxorubicine liposomale pégylée, par conséquent ces observations chez les singes peuvent ne pas être pertinentes dans l'évaluation des risques pour le patient.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sel sodique de N-(carbonylméthoxypolyéthylène glycol-2000)-1,2-distéaroyl- *sn*-glycéro-3phosphoéthanolamine (MPEG-2000-DSPE)

Phosphatidylcholine hydrogénée de soja (HSPC)

Cholestérol

Sulfate d'ammonium (E 517)

Saccharose (E 473)

Histidine

Acide chlorhydrique concentré (E 507) (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (E 524) (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

18 mois.

Après dilution :

- La stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé extemporanément. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C.
- Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, avec un bouchon gris de bromobutyle siliconé et une capsule protectrice en aluminium, contenant un volume disponible de 10 mL (20 mg) ou 25 mL (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal est présenté en boîte de un flacon ou de dix flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser le produit en présence de précipité ou de toute autre particule.

La dispersion de ZOLSKETIL pegylated liposomal doit être manipulée avec prudence. Il convient de porter des gants. En cas de contact de ZOLSKETIL pegylated liposomal avec la peau ou les muqueuses, laver aussitôt et abondamment à l'eau et au savon. ZOLSKETIL pegylated liposomal doit être manipulé et éliminé selon les mêmes principes que les autres médicaments anticancéreux conformément à la réglementation en vigueur.

Calculer la dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal à administrer (en fonction de la dose recommandée et de la surface corporelle du malade). Prélever le volume de ZOLSKETIL pegylated liposomal dans une seringue stérile. Respecter strictement les consignes d'asepsie car ZOLSKETIL pegylated liposomal ne contient aucun agent conservateur ou bactériostatique. La dose requise de ZOLSKETIL pegylated liposomal doit être diluée avant toute administration dans du glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion. Pour des doses < 90 mg, diluer ZOLSKETIL pegylated liposomal dans 250 mL, et pour des doses ≥ 90 mg, diluer ZOLSKETIL pegylated liposomal dans 500 mL. La perfusion peut être administrée sur une période de 60 ou 90 minutes comme mentionné dans la rubrique 4.2.

L'utilisation de tout diluant autre que le glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion, ou le recours à tout agent bactériostatique tel l'alcool benzylique peut provoquer une précipitation de ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de ZOLSKETIL pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 50 mg/mL (5 %). La perfusion peut être faite au travers d'une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtre en ligne.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 mai 2022.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé devra être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates de soumission d'un PSUR et d'actualisation d'un PGR coïncident, ils peuvent être soumis en même temps

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET
NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR 20 mg/10 mL****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer pour perfusion
chlorhydrate de doxorubicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de ZOLSKETIL pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphatidylcholine de soja hydrogénée, sel de sodium de N-(carbonylméthoxypolyéthylène glycol-2000)-1,2- distéaroyl- sn-glycéro-3- phosphoéthanolamine (MPEG 2000-DSPE), cholestérol, sulfate d'ammonium, histidine, saccharose, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon
10 flacons
20 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas remplacer par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique
Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR 50 mg/25 mL****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer pour perfusion
chlorhydrate de doxorubicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de ZOLSKETIL pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphatidylcholine de soja hydrogénée, sel sodique de N-(carbonylméthoxypolyéthylène glycol-2000)-1,2- distéaroyl- sn-glycéro-3- phosphoéthanolamine (MPEG 2000-DSPE), cholestérol, sulfate d'ammonium, histidine, saccharose, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon
10 flacons
50 mg/25 mL

5. MODE ET VOIE (S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas remplacer par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique
Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure le Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE (ÉTIQUETTE DU FLACON)**

20 mg/10 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer stérile

chlorhydrate de doxorubicine

I.V. après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mg/10 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES (ÉTIQUETTE DU FLACON)**

50 mg/25 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE (S) D'ADMINISTRATION

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer stérile
chlorhydrate de doxorubicine

I.V. après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/25 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL dispersion à diluer pour perfusion chlorhydrate de doxorubicine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que ZOLSKETIL pegylated liposomal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Comment utiliser ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ZOLSKETIL pegylated liposomal et dans quels cas est-il utilisé

ZOLSKETIL pegylated liposomal est un agent antitumoral.

ZOLSKETIL pegylated liposomal est utilisé pour traiter le cancer du sein chez les patients présentant un risque cardiaque. ZOLSKETIL pegylated liposomal est aussi utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire. Il est utilisé pour tuer les cellules cancéreuses, diminuer la taille de la tumeur, retarder la croissance de la tumeur, et augmenter votre survie.

ZOLSKETIL pegylated liposomal est également utilisé en association avec un autre médicament, le bortézomib, pour traiter le myélome multiple, un cancer du sang chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

ZOLSKETIL pegylated liposomal est également utilisé pour améliorer votre sarcome de Kaposi, c'est-à-dire pour aplanir, réduire le poids et même le volume du cancer. D'autres symptômes du sarcome de Kaposi, tels que la tuméfaction autour de la tumeur, peuvent également diminuer ou disparaître.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contient un médicament capable d'interagir avec les cellules afin de tuer de façon sélective les cellules cancéreuses. Le chlorhydrate de doxorubicine de ZOLSKETIL pegylated liposomal est inclus dans de très petites sphères, appelées liposomes pégylés, qui permettent un passage sélectif du médicament à partir de la circulation sanguine dans les cellules cancéreuses plutôt que dans le tissu normal sain.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ZOLSKETIL pegylated liposomal

N'utilisez jamais ZOLSKETIL pegylated liposomal

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de doxorubicine, à l'arachide ou soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la

rubrique 6).

Avertissements et précautions

Vous devez informer votre médecin dans les cas suivants :

- si vous êtes traité(e) pour une maladie du cœur ou du foie ;
- si vous êtes diabétique, car ZOLSKETIL pegylated liposomal contient certains sucres qui peuvent nécessiter un ajustement thérapeutique de votre diabète ;
- si vous avez un sarcome de Kaposi et avez subi une ablation de la rate ;
- si vous remarquez des plaies, une décoloration ou une sensation de gêne dans votre bouche ;
- si votre moelle osseuse ne produit pas suffisamment de cellules sanguines ;
- si vous avez un cancer dans lequel la moelle osseuse produit des cellules sanguines anormales ;
- si vous avez une éruption cutanée maculeuse, douloureuse, accompagnée de rougeurs ;
- si vous présentez une fuite de liquides vésicants ou de médicaments de la veine vers les tissus avoisinants ;
- si vous présentez un syndrome main-pied (caractérisé par des rougeurs, un gonflement et la formation de cloques (une poche de liquide entre les couches supérieures de la peau) sur les paumes des mains et les plantes des pieds).

Les stratégies pour prévenir et traiter le syndrome main/pied incluent :

- de tremper vos mains et/ou vos pieds dans une bassine d'eau froide quand cela est possible (par ex. pendant que vous regardez la télévision, que vous lisez ou que vous écoutez la radio) ;
- de garder vos mains et vos pieds découverts (pas de gants, chaussettes, etc.) ;
- de rester dans des endroits frais ;
- de prendre des bains froids lorsqu'il fait chaud ;
- d'éviter l'exercice vigoureux qui peut entraîner un traumatisme des pieds (par ex. jogging) ;
- d'éviter l'exposition de la peau à une eau trop chaude (par ex. jacuzzis, saunas) ;
- d'éviter les chaussures trop serrées ou celles avec talons hauts.

Pyridoxine (Vitamine B6) :

- la vitamine B6 est disponible sans prescription ;
- prenez 50-150 mg par jour en commençant dès les premiers signes de rougeur ou de picotement.

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été observés chez des patients recevant de la doxorubicine liposomale pégylée, dont des cas fatals. Les symptômes de la pneumopathie interstitielle diffuse sont la toux et un essoufflement, parfois accompagnés de fièvre, qui ne sont pas dus à une activité physique. Si vous ressentez ces symptômes qui peuvent être le signe d'une pneumopathie interstitielle diffuse, consultez immédiatement un médecin.

Enfants et adolescents

L'utilisation de ZOLSKETIL pegylated liposomal chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée car l'effet du médicament sur eux est inconnu.

Autres médicaments et ZOLSKETIL pegylated liposomal

Informez votre médecin ou votre pharmacien

- si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ;
- de tout autre traitement anticancéreux en cours ou antérieur, une attention particulière devant être portée aux traitements qui diminuent le nombre de globules blancs car ceci pourrait engendrer une diminution plus grande du nombre de globules blancs. Si vous ne savez pas quels traitements vous avez reçus ou quelles maladies vous avez eues, parlez-en avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Le chlorhydrate de doxorubicine, substance active de ZOLSKETIL pegylated liposomal pouvant provoquer des malformations fœtales, il est important de prévenir votre médecin si vous pensez être enceinte.

Les femmes doivent éviter d'être enceintes et utiliser une contraception pendant qu'elles prennent ZOLSKETIL pegylated liposomal ainsi que pendant les huit mois qui suivent l'arrêt du traitement par ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Les hommes doivent utiliser une contraception pendant qu'ils prennent ZOLSKETIL pegylated liposomal ainsi que pendant les six mois qui suivent l'arrêt du traitement par ZOLSKETIL pegylated liposomal afin que leur partenaire ne soit pas enceinte.

Le chlorhydrate de doxorubicine pouvant être nocif pour l'enfant allaité, les femmes doivent interrompre l'allaitement avant de commencer le traitement par ZOLSKETIL pegylated liposomal. Les experts de la santé recommandent que les femmes infectées par le VIH n'allaitent en aucun cas leurs enfants afin d'éviter la transmission du VIH.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez aucun outil ou machine si vous vous sentez fatigué(e) ou endormi(e) en raison du traitement par ZOLSKETIL pegylated liposomal.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contient de l'huile de soja et du sodium

ZOLSKETIL pegylated liposomal contient de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament.

ZOLSKETIL contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal est une formulation particulière. Il ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

En quelle quantité ZOLSKETIL pegylated liposomal est-il administré

Si vous êtes traitée pour un cancer du sein ou de l'ovaire, ZOLSKETIL pegylated liposomal sera administré à la dose de 50 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids). La dose est réadministrée toutes les 4 semaines tant que la maladie ne progresse pas et que vous supportez bien le traitement.

Si vous êtes traité(e) pour un myélome multiple, et avez déjà reçu au moins un traitement pour cela, ZOLSKETIL pegylated liposomal sera administré à la dose de 30 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids), en perfusion intraveineuse de 1 heure au 4^{ème} jour du traitement de 3 semaines par le bortézomib, immédiatement après la perfusion de bortézomib. L'administration sera répétée aussi longtemps que vous présenterez une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement.

Si vous êtes traité(e) pour un sarcome de Kaposi, ZOLSKETIL pegylated liposomal sera administré à la dose de 20 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après votre taille et votre poids).

L'administration sera répétée toutes les 2 à 3 semaines pendant 2 à 3 mois, puis aussi souvent que nécessaire pour assurer une amélioration de votre maladie.

Comment ZOLSKETIL pegylated liposomal est-il administré

ZOLSKETIL pegylated liposomal vous sera administré par votre médecin en goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine. En fonction de la dose et de l'indication, cela peut prendre de 30 minutes à plus d'une heure (par exemple 90 minutes).

Si vous avez reçu plus de ZOLSKETIL pegylated liposomal que vous n'auriez dû

Un surdosage aigu aggrave les effets indésirables tels que douleurs dans la bouche ou diminution du

nombre de cellules sanguines blanches et de plaquettes dans le sang. Le traitement comprendra l'administration d'antibiotiques, des transfusions de plaquettes, l'utilisation de facteurs stimulant la production des cellules sanguines blanches et un traitement symptomatique des lésions de la bouche.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cours de perfusion de ZOLSKETIL pegylated liposomal, les réactions suivantes peuvent survenir :

- réaction allergique grave pouvant comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, une difficulté à avaler ou à respirer, une éruption cutanée qui démange (urticaire)
- voies respiratoires enflammées et rétrécies dans les poumons, provoquant de la toux, un sifflement et un essoufflement (asthme)
- bouffées de chaleur, transpiration, frissons ou fièvre
- douleur ou gêne au niveau du thorax
- douleur dans le dos
- tension artérielle élevée ou basse
- rythme cardiaque rapide
- épilepsie

Une fuite de liquide de perfusion, des veines vers les tissus sous-cutanés peut se produire. Si le goutte-à-goutte de ZOLSKETIL pegylated liposomal vous provoque une brûlure ou une douleur locale, avertissez immédiatement votre médecin.

Votre médecin doit être immédiatement contacté si l'un des effets secondaires graves suivants est observé :

- vous avez de la fièvre, vous vous sentez fatigué(e) ou si vous avez des hématomes ou de saignements (très fréquent)
- rougeur, gonflement, desquamation ou sensibilité, essentiellement des mains ou des pieds (syndrome 'mains-pieds').
Ces effets ont été très fréquemment observés et sont parfois graves. Dans les cas graves, ces effets peuvent empêcher certaines activités quotidiennes et peuvent nécessiter 4 semaines ou plus avant guérison complète. Le médecin peut souhaiter retarder et/ou réduire la dose du traitement suivant (voir stratégies pour prévenir et traiter le syndrome mains- pieds, ci-dessous)
- lésions dans la bouche, diarrhée sévère ou vomissement ou nausée (très fréquent)
- infections (fréquent), notamment infections pulmonaires (pneumonie) ou infections pouvant affecter votre vue
- essoufflement (fréquent)
- douleur intense à l'estomac (fréquent)
- faiblesse intense (fréquent)
- réaction allergique grave, qui peut comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, des difficultés à avaler ou à respirer, une éruption cutanée qui démange (urticaire) (peu fréquent)
- arrêt cardiaque (le cœur arrête de battre) ; insuffisance cardiaque, dans laquelle le cœur ne pompe plus assez de sang pour tout l'organisme, ce qui vous essouffle et peut conduire à un gonflement des jambes (peu fréquent)
- caillot de sang qui se déplace vers les poumons, provoque des douleurs dans le thorax et vous rend essoufflé(e) (peu fréquent)

- œdème, sensation de chaleur ou sensibilité des tissus mous de la jambe, parfois avec une douleur qui s'aggrave quand vous vous tenez debout ou quand vous marchez (rare)
- éruption grave ou mettant en jeu le pronostic vital, avec ampoules et desquamation de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson) ou sur la plus grande partie du corps (nécrolyse épidermique toxique) (rare)

Autres effets indésirables

Entre les perfusions, les effets suivants peuvent survenir :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- diminution du nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque d'infections. Dans de rares cas, le faible nombre de globules blancs peut entraîner une infection grave. L'anémie (diminution du nombre de globules rouges) peut entraîner de la fatigue, et une diminution des plaquettes sanguines peut augmenter le risque de saignement. C'est en raison de ces possibles modifications au niveau de vos cellules sanguines que vous effectuerez régulièrement des analyses de sang.
- diminution d'appétit
- constipation
- éruptions cutanées, notamment rougeur de la peau, éruption cutanée allergique, éruption rouge ou proéminente de la peau
- perte de cheveux
- douleur dans les muscles et les muscles du thorax, les articulations, les bras ou les jambes
- sensation d'être très fatigué

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10)

- infections, notamment infection grave dans tout le corps (septicémie), infections pulmonaires, infections par le virus herpes zoster (zona), infection bactérienne particulière (infection par le complexe *Mycobacterium avium*), infection du tractus urinaire, infections fongiques (notamment, muguet et muguet dans la bouche) infection du follicule pileux, gorge infectée ou irritée, nez, sinus ou gorge infectés (rhume)
- faible nombre d'un type de globules blancs (neutrophiles), avec fièvre
- importante perte de poids et fonte musculaire, manque d'eau dans le corps (déshydratation), faible taux de potassium, de sodium ou de calcium dans le sang
- sensation de confusion, anxiété, dépression, difficultés à dormir
- lésions des nerfs qui peuvent entraîner picotements, fourmillements, douleur ou perte de la sensation de douleur, douleur nerveuse, sensation inhabituelle dans la peau (comme picotement ou sensation d'insectes sous la peau), diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier de la peau
- modification du goût, maux de tête, sensation de somnolence avec peu d'énergie, sensation de vertiges
- inflammation des yeux (conjonctivite)
- rythme cardiaque rapide
- tension artérielle élevée ou basse, bouffées congestives
- essoufflement, qui peut être lié à un effort, saignement de nez, toux
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ou du tube digestif, ulcères dans la bouche, indigestion, difficultés à avaler, douleur dans la bouche, sécheresse de la bouche
- problèmes de peau, notamment desquamation ou peau sèche, rougeur, ampoules ou ulcère sur la peau, démangeaisons, taches sombres
- transpiration excessive
- spasmes ou douleurs musculaires
- douleurs, notamment dans les muscles, les os ou le dos
- douleur lors de la miction (passage de l'urine)
- réaction allergique lors de la perfusion du médicament, maladie pseudo-grippale, frissons, inflammation du revêtement des cavités et conduits du corps, comme le nez, la

- bouche ou la trachée, sensation de faiblesse, malaise général, gonflement dû à une accumulation de liquide dans le corps, mains, chevilles ou pieds gonflés
- perte de poids

Quand ZOLSKETIL pegylated liposomal est utilisé seul, certains de ces effets ont moins de chance de se produire et certains ne se sont pas produits du tout.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100)

- infections par le virus *herpès simplex* (boutons de fièvre ou herpès génital), infection fongique
- faible nombre de tous les types de cellules sanguines, augmentation du nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler)
- réaction allergique
- taux élevé de potassium dans le sang, taux faible de magnésium dans le sang
- lésions aux nerfs affectant plusieurs zones du corps
- épilepsie, évanouissement
- sensation désagréable ou douloureuse, en particulier au toucher, somnolence
- vision trouble, yeux qui pleurent
- sensation de rythme cardiaque rapide ou irrégulier (palpitations), maladie du muscle cardiaque, dommage au cœur
- dommage tissulaire (nécrose) à l'endroit de l'injection, inflammation des veines qui entraîne gonflement et douleur, sensation de vertige quand on se relève pour s'asseoir ou se mettre debout
- gêne au thorax
- flatulence, gencives enflammées (gingivite)
- problèmes ou éruptions sur la peau, notamment desquamation, éruption allergique, ulcères ou urticaires, décoloration de la peau, modification de la couleur naturelle de la peau (pigment), petites taches rouges ou pourpres provoquées par des saignements sous la peau, problèmes aux ongles, acné
- faiblesse musculaire
- douleur aux seins
- irritation ou douleur à l'endroit de l'injection
- gonflement du visage, température corporelle élevée
- réapparition de symptômes (comme inflammation, rougeur ou douleur) sur une partie du corps qui a précédemment été soumise à une radiothérapie ou qui a précédemment été endommagée par une injection de chimiothérapie dans une veine

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 1 000)

- infections survenant chez les personnes ayant un système immunitaire faible
- faible nombre des cellules sanguines produites dans la moelle osseuse
- inflammation de la rétine, qui peut modifier la vision ou rendre aveugle
- rythme cardiaque anormal, tracé cardiaque anormal à l'ECG (électrocardiogramme) et peut être accompagné d'un battement cardiaque lent, problème cardiaque affectant le battement et le rythme, couleur bleuâtre de la peau et des muqueuses causée par un faible taux d'oxygène dans le sang
- gonflement des vaisseaux sanguins
- sensation de gorge serrée
- langue douloureuse et enflée, ulcères sur les lèvres
- éruption cutanée avec ampoules
- infection vaginale, rougeur du scrotum
- problèmes avec le revêtement des cavités et des conduits du corps, comme le nez, la bouche ou la trachée
- résultats anormaux des tests sanguins du foie, taux élevé de 'créatinine' dans le sang

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- cancer du sang, qui se développe rapidement et affecte les cellules sanguines (leucémie myéloïde aigüe), maladie de la moelle osseuse qui affecte les cellules

- sanguines (syndrome myélodysplasique), cancer de la bouche ou des lèvres
- toux et essoufflement, éventuellement accompagnés de fièvre, qui ne sont pas dus à une activité physique (pneumopathie interstitielle diffuse)
- obstruction de très petits vaisseaux sanguins dans les reins (microangiopathie thrombotique limitée au rein)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ZOLSKETIL pegylated liposomal

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé extemporanément. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C.

Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence d'un précipité ou de toute autre particule.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZOLSKETIL pegylated liposomal

- La substance active est le chlorhydrate de doxorubicine. Un mL de ZOLSKETIL pegylated liposomal contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée.
- Les autres composants sont la phosphatidylcholine de soja hydrogénée, le sel sodique de N-(carbonylméthoxypolyéthylène glycol-2000)- 1,2-distéaroyl-*sn*- glycéro-(3) phosphoéthanolamine (MPEG 2000-DSPE), le cholestérol, le sulfate d'ammonium, l'histidine, le saccharose, l'eau pour préparations injectables, l'acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH). Voir rubrique 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal : flacons contenant 10 mL (20 mg) ou 25 mL (50 mg).

Comment se présente ZOLSKETIL pegylated liposomal et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est une dispersion translucide de couleur rouge, contenue dans un flacon en verre transparent. ZOLSKETIL pegylated liposomal est disponible en flacons de verre en boîte unitaire ou boîte de dix flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est en

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé (voir rubrique 3) :

La solution de ZOLSKETIL pegylated liposomal doit être manipulée avec prudence. Il convient de porter des gants. En cas de contact de ZOLSKETIL pegylated liposomal avec la peau ou les muqueuses, laver aussitôt et abondamment à l'eau et au savon. ZOLSKETIL pegylated liposomal doit être manipulé et éliminé selon les mêmes principes que les autres médicaments anticancéreux en accord avec les exigences locales.

Calculer la dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal à administrer (en fonction de la dose recommandée et de la surface corporelle du patient). Prélever le volume approprié de ZOLSKETIL pegylated liposomal dans une seringue stérile. Respecter strictement les consignes d'asepsie car ZOLSKETIL pegylated liposomal ne contient aucun agent conservateur ou bactériostatique. La dose requise de ZOLSKETIL pegylated liposomal doit être diluée avant administration dans du glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion. Pour des doses < 90 mg, diluer ZOLSKETIL pegylated liposomal dans 250 mL, et pour des doses ≥ 90 mg, diluer ZOLSKETIL pegylated liposomal dans 500 mL.

Afin de minimiser le risque de réaction à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de ZOLSKETIL pegylated liposomal peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.

Dans le programme d'études sur le cancer du sein, chez les patients présentant des réactions à la perfusion, la modification suivante du schéma de perfusion a été autorisée : 5 % de la dose totale était perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion était tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion était doublée pour les 15 minutes suivantes. Si la perfusion était bien tolérée, celle-ci se poursuivait pendant les 60 minutes suivantes avec une durée totale de perfusion de 90 minutes.

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réaction à la perfusion, interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.

L'utilisation de tout diluant autre que le glucose à 50 mg/mL (5 %) solution pour perfusion, ou la présence de tout agent bactériostatique tel l'alcool benzylique peut provoquer une précipitation de ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de ZOLSKETIL pegylated liposomal sur une perfusion intraveineuse de glucose à 50 mg/mL (5 %). La perfusion peut être faite au travers d'une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtre en ligne.