ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato per dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato in una formulazione di liposomi pegilati.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, una formulazione liposomiale, consiste in doxorubicina cloridrato incapsulata in liposomi sulla cui superficie è legato il metossipolietilen glicole (MPEG). Questo processo, noto come pegilazione, protegge i liposomi dal riconoscimento da parte del sistema fagocitario mononucleare (MPS), incrementandone il tempo di circolazione nel sangue.

Eccipiente(i) con effetti noti
Contiene fosfatidilcolina di soia completamente idrogenata (dai semi di soia), vedere paragrafo 4.3.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione per infusione

Dispersione traslucida di colore rosso all'interno di un flaconcino di vetro trasparente. Se esaminata in condizioni di visibilità idonee, deve essere praticamente priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZOLSKETIL pegylated liposomal è indicato:
- in monoterapia in pazienti con cancro della mammella metastatico, laddove sia presente un rischio cardiaco aumentato
- per il trattamento del cancro dell'ovaio in stadio avanzato in donne in cui sia fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino
- in associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo
- per il trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 < 200/mm^3) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa.

ZOLSKETIL pegylated liposomal può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima o seconda linea in pazienti affetti da KS-AIDS con malattia che è progredita con, o in pazienti intolleranti ad, un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina).

ZOLSKETIL pegylated liposomal è indicato per l'uso negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ZOLSKETIL pegylated liposomal deve essere somministrato solo sotto il controllo di un oncologo specializzato nella somministrazione di agenti citotossici.

ZOLSKETIL pegylated liposomal possiede proprietà farmacocinetiche uniche; pertanto non deve essere utilizzato in modo intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

Posologia

Cancro della mammella/Cancro dell'ovaio
ZOLSKETIL pegylated liposomal è somministrato per via endovenosa al dosaggio di 50 mg/m^2 una volta ogni 4 settimane fino a progressione della malattia e fino a quando la paziente è in grado di tollerare il trattamento.

Mieloma multiplo
ZOLSKETIL pegylated liposomal è somministrato alla dose di 30 mg/m^2 il giorno 4 del regime terapeutico di bortezomib della durata di 3 settimane, tramite infusione endovenosa di 1 ora immediatamente dopo l'infusione di bortezomib. Il regime terapeutico di bortezomib è costituito da una dose di 1,3 mg/m^2 ai giorni 1, 4, 8 e 11 ogni 3 settimane. La terapia deve essere ripetuta fintanto che il paziente evidenzia una risposta soddisfacente ed è in grado di tollerare il trattamento. La somministrazione al giorno 4 di entrambi i medicinali può essere ritardata fino a 48 ore, se necessario dal punto di vista medico. Le dosi di bortezomib devono essere somministrate a distanza di almeno 72 ore.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS
ZOLSKETIL pegylated liposomal è somministrato per via endovenosa a dosi di 20 mg/m^2 ogni due-tre settimane. Evitare intervalli inferiori a 10 giorni, in quanto non si può escludere un accumulo del prodotto ed un aumento della tossicità. Per ottenere una risposta terapeutica si raccomanda di trattare i pazienti per un periodo di due-tre mesi. Continuare il trattamento secondo necessità per mantenere la risposta terapeutica.

Per tutti i pazienti
Se il paziente manifesta segni o sintomi precoci di reazione all'infusione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8), sospendere immediatamente l'infusione, somministrare appropriate premedicazioni (antistaminici e/ocorticosteroidi a breve durata d'azione) e riprendere l'infusione ad una velocità minore.

Linee guida per l'aggiustamento posologico di ZOLSKETIL *pegylated liposomal*
Per la gestione delle reazioni avverse, quali eritrodisestesia palmo-plantare (EPP), stomatite o tossicità ematologica, la dose può essere ridotta o la somministrazione posticipata. Le linee guida per l'aggiustamento posologico di ZOLSKETIL pegylated liposomal a seguito di questi eventi avversi sono riportate nelle tabelle sottostanti. La classificazione della tossicità riportata in queste tabelle si basa sui Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute (NCI-CTC).

Le tabelle relative a EPP (Tabella 1) e stomatite (Tabella 2) forniscono lo schema seguito per aggiustare la dose negli studi clinici sul trattamento del cancro della mammella o ovarico (modifica del ciclo di trattamento raccomandato di 4 settimane): se queste tossicità si verificano in pazienti con KS-AIDS, il ciclo di trattamento raccomandato di 2-3 settimane può essere modificato in modo analogo.

La tabella relativa alla tossicità ematologica (Tabella 3) fornisce lo schema seguito per modificare la dose negli studi clinici condotti solo nelle pazienti con cancro della mammella o ovarico. L'aggiustamento della dose in pazienti con KS-AIDS è fornito nella seguente Tabella 4.

Tabella 1. Eritrodisestesia palmo-plantare

	Settimane dopo la dose precedente di doxorubicina liposomiale pegilata		
Grado di tossicità alla valutazione attuale	**4 Settimane**	**5 Settimane**	**6 Settimane**
Grado 1	**Riprendere la somministrazione a**	**Riprendere la somministrazione a**	**Ridurre la dose del**

(eritema lieve, tumefazione o desquamazione che non interferiscono con le attività giornaliere)	**meno che** il paziente non abbia precedentemente manifestato una tossicità cutanea di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	**meno che** il paziente non abbia precedentemente manifestato una tossicità cutanea di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	**25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane**
Grado 2 (eritema, desquamazione o tumefazione che interferiscono, ma non precludono le normali attività fisiche; piccole vescicole o ulcerazioni di diametro inferiore a 2 cm)	**Attendere un'altra settimana**	**Attendere un'altra settimana**	**Ridurre la dose del 25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane**
Grado 3 (eruzione cutanea con vescicole, ulcerazione o tumefazioneche interferiscono conla deambulazione o le normali attività giornaliere; non si possono indossare abiti normali)	**Attendere un'altra settimana**	**Attendere un'altra settimana**	**Sospendere definitivamente il trattamento**
Grado 4 (processo diffuso o locale che causa complicanze infettive o uno stato che richieda di stare a lettoo ospedalizzazione)	**Attendere un'altra settimana**	**Attendere un'altra settimana**	**Sospendere definitivamente il trattamento**

Tabella 2. Stomatite

	Settimane dopo la dose precedente di doxorubicina liposomiale pegilata		
Grado di tossicità secondo il grado attuale di valutazione	**4 Settimane**	**5 Settimane**	**6 Settimane**
Grado 1 (ulcere indolori,eritema o lieve indolenzimento)	**Riprendere la somministrazione a meno che** il paziente non abbia precedentemente manifestato una stomatite di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	**Riprendere la somministrazione a meno che** il paziente non abbia precedentemente manifestato una stomatite di grado 3 o 4, nel qual caso attendere un'altra settimana	**Ridurre la dose del 25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane** o sospendere definitivamente il trattamento a giudizio del medico

Grado 2 (eritema doloroso, edema o ulcere, ma possibilità di alimentarsi)	**Attendere un'altra settimana**	**Attendere un'altra settimana**	**Ridurre la dose del 25 %; ritornare all'intervallo di 4 settimane** o sospendere definitivamente il trattamento a giudizio del medico
Grado 3 (eritema doloroso, edema o ulcere, ma impossibilità a alimentarsi)	**Attendere un'altra settimana**	**Attendere un'altra settimana**	**Sospendere definitivamente il trattamento**
Grado 4 (è necessario un supporto parenterale o enterale)	**Attendere un'altra settimana**	**Attendere un'altra settimana**	**Sospendere definitivamente il trattamento**

Tabella 3. Tossicità ematologica (conta assoluta dei neutrofili - ANC - o piastrine) – gestione delle pazienti con cancro della mammella o cancro dell'ovaio

GRADO	ANC	PIASTRINE	MODIFICA
Grado 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Riprendere il trattamento senza riduzione della dose.
Grado 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Attendere fino a che ANC ≥ 1.500 e le piastrine ≥ 75.000; riprendere la somministrazione senza riduzione della dose.
Grado 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Attendere fino a che ANC ≥ 1.500 e le piastrine ≥ 75.000; riprendere la somministrazione senza riduzione della dose.
Grado 4	< 500	< 25.000	Attendere fino a che ANC ≥ 1.500 e le piastrine ≥ 75.000; ridurre la dose del 25 % o continuare la dose completa con supporto del fattore di crescita.

Per i pazienti con mieloma multiplo trattati con doxorubicina liposomiale pegilata in associazione a bortezomib che sviluppano EPP o stomatite, la dose di doxorubicina liposomiale pegilata deve essere modificata come descritto rispettivamente nelle tabelle 1 e 2 sopra riportate. La Tabella 4 sotto riportata fornisce lo schema seguito per altri aggiustamenti di dose nello studio clinico nel trattamento di pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto doxorubicina liposomiale pegilata e bortezomib in terapia di associazione. Per maggiori informazioni sul dosaggio e sugli aggiustamenti di dosaggio di bortezomib, vedere anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di bortezomib.

Tabella 4. Aggiustamento del dosaggio della terapia di associazione doxorubicina liposomiale pegilata + bortezomib – pazienti con mieloma multiplo

Condizioni del paziente	Doxorubicina liposomiale pegilata	Bortezomib
Febbre ≥ 38°C e ANC < 1.000/mm^3	Non somministrare questo ciclo se prima del giorno 4; se dopo il giorno 4, ridurre la dose successiva del 25 %.	Ridurre la dose successiva del 25 %.

In qualsiasi giorno di terapia dopo il giorno 1 di ogni ciclo: conta piastrinica < 25.000/mm3 emoglobina < 8 g/dl ANC < 500/mm3	Non somministrare questo ciclo se prima del giorno 4; se dopo il giorno 4, ridurre la dose successiva del 25 % nei cicli seguenti se bortezomib viene ridotto a causa di tossicità ematologica.*	Non somministrare; se 2 o più dosi non vengono somministrate in un ciclo, ridurre la dose del 25 % nei cicli successivi.
Tossicità non ematologica farmaco correlata di grado 3 o 4	Non somministrare fino a riduzione ad un grado < 2 e ridurre del 25 % tutte le dosi successive.	Non somministrare fino a riduzione ad un grado < 2 e ridurre del 25 % tutte le dosi successive.
Dolore neuropatico o neuropatia periferica	Nessun aggiustamento del dosaggio.	Vedere RCP di bortezomib.

*per maggiori informazioni sul dosaggio e sugli aggiustamenti di dosaggio di bortezomib vedere l'RCP di bortezomib

Nei pazienti con KS-AIDS trattati con ZOLSKETIL pegylated liposomal la tossicità ematologica può richiedere la riduzione della dose oppure la sospensione o la posticipazione del trattamento. Sospendere temporaneamente il trattamento con ZOLSKETIL pegylated liposomal nei pazienti quando la conta assoluta dei neutrofili è <1.000/mm3 e/o la conta delle piastrine è <50.000/mm3. G-CSF (o GM-CSF) possono essere somministrati come terapia concomitante di supporto nei cicli successivi quando la conta assoluta dei neutrofili è <1.000/mm^3.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica
La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale pegilata, determinata in un numero ristretto di pazienti con livelli di bilirubina totale elevati, non differisce da quella di pazienti con bilirubina totale normale. Tuttavia, finché non saranno disponibili maggiori informazioni, il dosaggio di doxorubicina liposomiale pegilata in pazienti con compromissione epatica deve essere ridotto sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici sul cancro della mammella e ovarico, come segue: all'inizio della terapia, se la bilirubinaè compresa tra 1,2 e 3,0 mg/dl, la prima dose è ridotta del 25 %. Se la bilirubina è > 3,0 mg/dl, la prima dose è ridotta del 50 %. Se il paziente tollera la prima dose senza un aumento della bilirubina sierica o degli enzimi epatici, la dose del secondo ciclo può essere aumentata al successivo livello, cioè se la prima dose è stata ridotta del 25 %, portare al dosaggio pieno al secondo ciclo; se la prima dose è stata ridotta del 50 %, portare al 75 % del dosaggio pieno al secondo ciclo. Se tollerato, il dosaggio può essere aumentato al dosaggio pieno ai cicli successivi. Doxorubicina liposomiale pegilata può essere somministrato a pazienti con metastasi epatiche e concomitante incremento della bilirubina e degli enzimi epatici fino a 4 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Prima della somministrazione di doxorubicina liposomiale pegilata, valutare la funzionalità epatica con i convenzionali test clinici di laboratorio come ALT/AST, fosfatasi alcalina e bilirubina.

Pazienti con compromissione renale
Poiché doxorubicina viene metabolizzata dal fegato ed escreta nella bile, non è necessaria alcuna modifica del dosaggio. I dati di farmacocinetica nella popolazione (in un intervallo testato di clearance della creatinina di 30 – 156 mL/min) dimostrano che l'eliminazione di doxorubicina non è influenzata dalla funzionalità renale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min.

Pazienti con KS-AIDS splenectomizzati
Poiché non si ha alcuna esperienza sull'uso di ZOLSKETIL pegylated liposomal in pazienti sottoposti a splenectomia, non se ne raccomanda l'uso.

Pazienti pediatrici
L'esperienza nei bambini è limitata. ZOLSKETIL pegylated liposomal non è raccomandato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Pazienti anziani
Un'analisi della popolazione dimostra che l'età, nell'intervallo testato (21 – 75 anni), non altera in modo significativo la farmacocinetica di doxorubicina.

Modo di somministrazione
ZOLSKETIL pegylated liposomal è somministrato come infusione endovenosa. Per ulteriori istruzioni sulla preparazione e sulle precauzioni particolari per la manipolazione (vedere il paragrafo 6.6).

Doxorubicina liposomiale pegilata non deve essere somministrata come bolo o soluzione non diluita. Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente doxorubicina liposomiale pegilata all'ingresso laterale di un'infusione endovenosa di soluzione glucosata 50 mg/mL (5%), al fine di diluire ulteriormente la soluzione e ridurre al minimo il rischio di trombosi e di stravaso. L'infusione può essere somministrata attraverso una vena periferica. Non utilizzare con filtri in linea. Doxorubicina liposomiale pegilata non deve essere somministrato per via intramuscolare o per via sottocutanea (vedere paragrafo 6.6).

Per dosi < 90 mg: diluire doxorubicina liposomiale pegilata in 250 mL di soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa.

Per dosi ≥ 90 mg: diluire doxorubicina liposomiale pegilata in 500 mL di soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa.

Cancro della mammella/Cancro dell'ovaio/Mieloma multiplo
Per ridurre al minimo il rischio di reazioni legate all'infusione, la dose iniziale è somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/minuto. Se non si osservano reazioni, le successive infusioni di doxorubicina liposomiale pegilata possono essere somministrate nell'arco di 60 minuti.

In quei pazienti che manifestano una reazione legata all'infusione, la modalità di infusione deve essere modificata come segue:
il 5 % della dose totale deve essere somministrato lentamente durante i primi 15 minuti. Se tollerato senza reazioni, la velocità di infusione può essere raddoppiata per i successivi 15 minuti. Se tollerata, l'infusione può essere completata nell'ora successiva per un tempo di infusione totale di 90 minuti.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS
La dose di doxorubicina liposomiale pegilata deve essere diluita in 250 mL di soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa e somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, arachidi o soia, elencati al paragrafo 6.1.

Doxorubicina liposomiale pegilata non deve essere utilizzato per il trattamento del KS-AIDS che possa essere trattato in modo efficace con terapia locale o con alfa-interferone sistemico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa della differenza nel profilo farmacocinetico e negli schemi posologici, doxorubicina liposomiale pegilata non deve essere utilizzato in maniera intercambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

Tossicità cardiaca
Si raccomanda di sottoporre regolarmente tutti i pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata a frequenti elettrocardiogrammi (ECG). Cambiamenti transitori del tracciato ECG, come

appiattimento dell'onda T, sottolivellamento del tratto S-T e aritmie benigne non sono considerati indicativi della sospensione obbligatoria della terapia con doxorubicina liposomiale pegilata. Tuttavia la riduzione del complesso QRS è considerato unl segno più indicativo di tossicità cardiaca. Se si verifica questa alterazione, deve essere presa in considerazione la biopsia endomiocardica, test decisivo di danno miocardico da antraciclina.

Metodi più specifici rispetto all'elettrocardiogramma per la valutazione ed il controllo della funzionalità cardiaca sono la misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro per mezzo dell'ecocardiografia o, preferibilmente, per mezzo dell'arteriografia a porte multiple (MUGA). Questi metodi devono essere applicati regolarmente prima dell'inizio della terapia con doxorubicina liposomiale pegilata e devono essere ripetuti periodicamente durante il trattamento. La valutazione della funzionalità ventricolare sinistra è considerata indispensabile prima di ogni somministrazione aggiuntiva di doxorubicina liposomiale pegilata che superi un dosaggio cumulativo di antraciclina consentito per l'intera durata di vita, pari a 450 mg/m^2.

I test di valutazione e i metodi sopra descritti riguardanti il monitoraggio della performance cardiaca durante la terapia con antracicline devono essere utilizzati nel seguente ordine: monitoraggio dell'ECG, misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, biopsia endomiocardica. Se il risultato di un test indica un possibile danno cardiaco associato alla terapia con doxorubicina liposomiale pegilata, il beneficio di continuare la terapia deve essere attentamente valutato rispetto al rischio di una lesione miocardica.

Trattare con doxorubicina liposomiale pegilata i pazienti con malattie cardiache che necessitano di trattamento solo quando il beneficio sia maggiore del rischio.

Prestare cautela in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa in trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata.

Ogni qualvolta si sospetti una cardiomiopatia, cioè quando la frazione di eiezione ventricolare sinistra sia sostanzialmente diminuita rispetto ai valori di pretrattamento e/o la frazione di eiezione ventricolare sinistra sia inferiore al valore rilevante da un punto di vista prognostico (ad es. < 45 %), si può considerare la biopsia endomiocardica ed il beneficio della prosecuzione della terapia deve essere attentamente valutato rispetto al rischio di sviluppare un danno cardiaco irreversibile.

L'insufficienza cardiaca congestizia dovuta a cardiomiopatia può verificarsi all'improvviso, anche diverse settimane dopo la sospensione del trattamento, senza essere preceduta da variazioni dell'elettrocardiogramma.

Si deve prestare cautela in pazienti trattati con altre antracicline. La dose totale di doxorubicina cloridrato deve anche tenere conto di ogni precedente (o concomitante) terapia con composti cardiotossici come altre antracicline/antrachinoni o ad es. 5-fluorouracile. Tossicità cardiaca può verificarsi anche con dosi cumulative di antracicline inferiori a 450 mg/m^2 in pazienti con precedente irradiazione mediastinica o in pazienti trattati in concomitanza con ciclofosfamide.

A livello cardiaco il profilo di sicurezza della posologia raccomandata sia per il cancro della mammella che ovarico (50 mg/m^2) è simile a quello di 20 mg/m^2 in pazienti con KS-AIDS (vedere paragrafo 4.8).

<u>Mielosoppressione</u>
Molti pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata presentano una mielosoppressione di base dovuta a diversi fattori quali la preesistente infezione da HIV o i numerosi medicinali concomitanti o precedenti, o tumori che coinvolgono il midollo osseo. Nello studio principale (*pivotal*) condotto in pazienti con cancro dell'ovaio trattate con 50 mg/m^2, la mielosoppressione è stata generalmente da lieve a moderata, reversibile e non è stata associata ad episodi di infezione neutropenica o sepsi. Inoltre in uno studio clinico controllato di doxorubicina liposomiale pegilata verso topotecan, l'incidenza della sepsi correlata al trattamento è stata sostanzialmente inferiore nel gruppo di pazienti con cancro dell'ovaio trattate con doxorubicina liposomiale pegilata rispetto al

gruppo in trattamento con topotecan. Una simile bassa incidenza di mielosoppressione è stata notata in pazienti con cancro della mammella metastatico in trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata in uno studio clinico di prima linea. In contrasto con l'esperienza nelle pazienti con cancro della mammella o dell'ovaio, la mielosoppressione sembra essere la reazione avversa che limita il dosaggio nei pazienti con KS-AIDS (vedere paragrafo 4.8). A causa della potenziale mieloablazione, i periodici esami ematologici devono essere effettuati di frequente nel corso della terapia con doxorubicina liposomiale pegilata, e per lo meno prima di ogni dose di doxorubicina liposomiale pegilata.

La mielosoppressione severa e persistente può determinare una superinfezione o una emorragia.

In studi clinici controllati condotti in pazienti con KS-AIDS di confronto col regime con bleomicina/vincristina, le infezioni opportunistiche sono state apparentemente più frequenti durante il trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata. Pazienti e medici devono essere consapevoli di questa maggiore incidenza e agire di conseguenza.

Tumori ematologici maligni secondari
Come con altri agenti antineoplastici ad attività lesiva sul DNA, sono state riportate leucemie mieloidi acute secondarie e mielodisplasie in pazienti che hanno ricevuto trattamento combinato con doxorubicina liposomiale pegilata,. Di conseguenza, ogni paziente trattato con doxorubicina deve essere mantenuto sotto controllo ematologico.

Neoplasie orali secondarie
Sono stati riportati casi molto rari di neoplasie orali secondarie nei pazienti con esposizione a lungo termine a doxorubicina liposomiale pegilata (più di un anno) o in coloro che hanno ricevuto una dose cumulativa di doxorubicina liposomiale pegilata superiore a 720 mg/m^2. I casi di neoplasie orali secondarie sono stati diagnosticati sia durante il trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata che fino a 6 anni dopo l'ultima dose. I pazienti devono essere controllati ad intervalli regolari per la presenza di ulcerazione orale o qualsiasi disturbo orale che può indicare un tumore orale secondario.

Reazioni associate all'infusione
Entro alcuni minuti dall'inizio dell'infusione di doxorubicina liposomiale pegilata, possono verificarsi reazioni associate all'infusione gravi e talvolta pericolose per la vita del paziente. Esse sono caratterizzate da reazioni di tipo allergico o anafilattoide i cui sintomi includono asma, vampate di calore, eruzione orticarioide, dolore al torace, febbre, ipertensione, tachicardia, prurito, sudorazione, respiro affannoso, edema facciale, brividi, dolore al dorso, senso di costrizione al torace e alla gola e/o ipotensione. Molto raramente, sono state osservate convulsioni come reazione all'infusione (vedere paragrafo 4.8). Normalmente una sospensione temporanea dell'infusione risolve questi sintomi senza ulteriori interventi terapeutici.
Tuttavia, i medicinali per trattare questi sintomi (per esempio antistaminici, corticosteroidi, adrenalina e anticonvulsivanti), così come pure l'attrezzatura d'emergenza, devono essere disponibili per un uso immediato. Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento può essere ripreso dopo la risoluzione di tutti i sintomi, senza ricaduta. Le reazioni associate all'infusione raramente si ripresentano dopo il primo ciclo di trattamento. Per minimizzare il rischio di reazioni associate all'infusione, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità di infusione non superiore a 1 mg/minuto (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (EPP)
L'EPP è caratterizzata da eruzioni cutanee maculari arrossate e dolorose. Nei pazienti che manifestano questo evento, esso viene osservato generalmente dopo due o tre cicli di trattamento. Un miglioramento si verifica normalmente entro 1-2 settimane e, in alcuni casi, può richiedere fino a 4 settimane o più per una completa risoluzione. Piridossina alla dose di 50-150 mg al giorno e corticosteroidi sono stati usati per la profilassi e il trattamento dell'EPP, tuttavia queste terapie non sono state valutate in studi clinici di fase 3. Altre strategie per prevenire e trattare l'EPP includono: mantenere freschi mani e piedi esponendoli ad acqua fredda (maniluvi/pediluvi, bagni in vasca o nuoto), evitare calore eccessivo/acqua troppo calda e costrizioni (calze, guanti o scarpe stretti).

L'EPP sembra essere primariamente associata alla dose assunta e può essere ridotta allungando l'intervallo posologico di 1-2 settimane (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia in alcuni pazienti questa reazione può essere severa e debilitante e può richiedere la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)
La malattia polmonare interstiziale (ILD), che può avere un esordio acuto, è stata osservata in pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata, inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti manifestano un peggioramento dei sintomi respiratori come dispnea, tosse secca e febbre, il trattamento con ZOLSKETIL pegylated liposomal deve essere interrotto e il paziente deve essere prontamente esaminato. Se l'ILD è confermata, ZOLSKETIL pegylated liposomal deve essere interrotto e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

Stravaso
Sebbene la necrosi locale da stravaso sia stata segnalata molto raramente, doxorubicina liposomiale pegilata è considerato un irritante. Studi condotti su animali indicano che la somministrazione di doxorubicina cloridrato in formulazione liposomiale riduce il potenziale di lesioni da stravaso. In presenza di segni e sintomi da stravaso (per es. dolore pungente, eritema), interrompere immediatamente l'infusione e riprenderla in una vena diversa. L'applicazione di ghiaccio sul sito di stravaso per circa 30 minuti potrebbe essere utile per alleviare la reazione locale. Doxorubicina liposomiale pegilata non deve essere somministrato per via intramuscolare o per via sottocutanea.

Pazienti diabetici
Doxorubicina liposomiale pegilata contiene saccarosio e la dose viene somministrata mediante una soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa.

Eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Per le reazioni avverse comuni che richiedono una modifica del dosaggio o la sospensione della somministrazione, vedere paragrafo 4.8.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è stato eseguito alcuno studio formale di interazione tra altre specialità medicinali e doxorubicina liposomiale pegilata, sebbene siano stati condotti studi clinici di fase II di associazione con gli agenti chemioterapici convenzionali in pazienti con tumori ginecologici. Prestare attenzione all'utilizzo concomitante di medicinali che notoriamente interagiscono con doxorubicina cloridrato standard. Doxorubicina liposomiale pegilata, al pari di altre preparazioni a base di doxorubicina cloridrato, può potenziare la tossicità di altre terapie antitumorali. Nel corso di studi clinici condotti su pazienti con tumori solidi (tra i quali il cancro della mammella e dell'ovaio) trattati in concomitanza con ciclofosfamide o taxani, non sono state riscontrate nuove tossicità cumulative. Nei pazienti con AIDS, a seguito della somministrazione di doxorubicina cloridrato standard, si sono osservati casi di esacerbazione della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide e di aumento dell'epatotossicità della 6-mercaptopurina. Richiede inoltre cautela la somministrazione concomitante di altri agenti citotossici, in particolare agenti mielotossici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/misure contraccettive negli uomini e nelle donne
A causa del potenziale genotossico della doxorubicina cloridrato (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata e per 8 mesi dopo il completamento del trattamento.
Si raccomanda agli uomini di utilizzare misure contraccettive efficaci e di non procreare durante il trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata e per 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Gravidanza
Si ritiene che doxorubicina cloridrato possa causare gravi anomalie congenite quando somministrato durante la gravidanza. Pertanto, doxorubicina liposomiale pegilata non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento
Non è noto se doxorubicina liposomiale pegilata venga escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali, incluse antracicline, vengono escrete nel latte umano, e a causa del rischio potenziale di gravi reazioni indesiderate per il bambino allattato al seno, la madre deve interrompere l'allattamento prima di iniziare l'assunzione di doxorubicina liposomiale pegilata. Gli esperti sanitari raccomandano alle donne con infezione da HIV di non allattare in nessun caso i propri figli per prevenire la trasmissione di HIV.

Fertilità
Non sono stati valutati gli effetti di doxorubicina cloridrato sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Doxorubicina liposomiale pegilata non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, gli studi clinici finora condotti indicano che capogiri e sonnolenza sono stati associati raramente (< 5 %) alla somministrazione di doxorubicina liposomiale pegilata. I pazienti che lamentano tali effetti devono evitare di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequenti (≥ 20%) sono state neutropenia, nausea, leucopenia, anemia e stanchezza.

Le reazioni avverse severe (reazioni avverse di grado 3/4 manifestatesi in ≥ 2% dei pazienti) sono state neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, stomatite, stanchezza, diarrea, vomito, nausea, piressia, dispnea e infezione polmonare. Le reazioni avverse severe meno frequentemente segnalate includevano infezione polmonare da Pneumocystis jirovecii, dolore addominale, infezione da citomegalovirus inclusa corioretinite da citomegalovirus, astenia, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, embolia polmonare, tromboflebite, trombosi venosa,reazione anafilattica, reazione anafilattoide, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson.

Tabella delle reazioni avverse
La tabella 5 riassume le reazioni avverse al medicinale manifestatesi nei pazienti che hanno ricevuto doxorubicina liposomiale pegilata considerando 4.231 pazienti trattati per cancro della mammella, cancro dell'ovaio, mieloma multiplo e Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS. Sono riportate anche le reazioni avverse segnalate nella fase successiva all'immissione in commercio, come indicato da "[b]". Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000,<1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, ove pertinente, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 5: Reazioni avverse nei pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata

Classificazione per sistemi e organi	Tutti i gradi di frequenza	Reazione avversa al farmaco
	Comune	Sepsi

Infezioni ed infestazioni		Infezione polmonare
		Infezione Polmonare da Pneumocystis jirovecii
		Infezione da citomegalovirus inclusa corioretinite da citomegalovirus
		Infezione da complesso Mycobacterium avium
		Candidiasi
		Herpes zoster
		Infezione delle vie urinarie
		Infezione
		Infezione delle vie respiratorie superiori
		Candidiasi orale
		Follicolite
		Faringite
		Nasofaringite
	Non comune	Herpes simplex
		Infezione micotica
	Raro	Infezioni opportunistiche (inclusi *Aspergillus, Istoplasma*, *Isospora*, *Legionella*, *Microsporidia*, *Salmonella*, *Stafilococco*, *Toxoplasma*, *Tuberculosi*)[a]
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	Non nota	Leucemia mieloide acuta[b]
		Sindrome mielodisplastica[b]
		Tumore orale[b]
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Leucopenia
		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (inclusa anemia ipocromica)
	Comune	Trombocitopenia
		Neutropenia febbrile
	Non comune	Pancitopenia
		Piastrinosi
	Raro	Insufficienza midollare
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
		Reazione anafilattica
	Raro	Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto
	Comune	Cachessia
		Disidratazione
		Ipokaliemia
		Iponatremia
		Ipocalcemia
	Non comune	Iperkaliemia
		Ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Stato confusionale
		Ansia
		Depressione
		Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica
		Neuropatia sensitiva periferica
		Nevralgia
		Parestesia
		Ipoestesia

		Disgeusia
		Cefalea
		Letargia
		Capogiri
	Non comune	Polineuropatia
		Convulsione
		Sincope
		Disestesia
		Sonnolenza
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite
	Non comune	Visione offuscata
		Lacrimazione aumentata
	Raro	Retinite
Patologie cardiache[a]	Comune	Tachicardia
	Non comune	Palpitazioni
		Arresto cardiaco
		Insufficienza cardiaca
		Insufficienza cardiaca congestizia
		Cardiomiopatia
		Cardiotossicità
	Raro	Aritmia ventricolare
		Blocco di branca destra
		Disturbo di conduzione
		Blocco atrio-ventricolare
		Cianosi
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
		Ipotensione
		Rossore
	Non comune	Embolia polmonare
		Necrosi in sede di infusione (incluse necrosi di tessuti molle e necrosi cutanea)
		Flebite
		Ipotensione ortostatica
	Raro	Tromboflebite
		Trombosi venosa
		Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
		Dispnea da sforzo
		Epistassi
		Tosse
	Non comune	Asma
		Fastidio al torace
	Raro	Tensione della gola
	Non nota	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Stomatite
		Nausea
		Vomito
		Diarrea
		Stipsi
	Comune	Gastrite
		Stomatite aftosa
		Ulcerazione della bocca
		Dispepsia
		Disfagia

		Esofagite
		Dolore addominale
		Dolore addominale superiore
		Dolore orale
		Bocca secca
	Non comune	Flatulenza
		Gengivite
	Raro	Glossite
		Ulcerazione delle labbra
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eritrodisestesia palmo-plantare[a]
		Eruzione cutanea (incluso esantema eritematoso, eruzione cutanea maculo-papulare e papulare)
		Alopecia
	Comune	Esfoliazione cutanea
		Vescicola
		Cute secca
		Eritema
		Prurito
		Iperidrosi
		Iperpigmentazione cutanea
	Non comune	Dermatite
		Dermatite esfoliativa
		Acne
		Ulcera cutanea
		Dermatite allergica
		Orticaria
		Alterazione del colore della pelle
		Petecchie
		Disturbo della pigmentazione
		Patologia delle unghie
	Raro	Necrolisi epidermica tossica
		Eritema multiforme
		Dermatite bollosa
		Cheratosi lichenoide
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson[b]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico (incluso dolore toracico muscoloscheletrico, dorsale e ad un arto)
	Comune	Spasmi muscolari
		Mialgia
		Artralgia
		Dolore osseo
	Non comune	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo	Non comune	Dolore mammario
	Raro	Infezione della vagina
		Eritema allo scroto
Patologie generali e condizioni relative alla sede	Molto comune	Piressia
		Stanchezza
	Comune	Reazione correlata all'infusione
		Dolore

di somministrazione		Dolore toracico
		Malattia simil-influenzale
		Brividi
		Infiammazione della mucosa
		Astenia
		Malessere
		Edema
		Edema periferico
	Non comune	Stravaso in sede di somministrazione
		Reazione in sede di iniezione
		Edema della faccia
		Ipertermia
	Raro	Patologia della tonaca mucosa
Esami diagnostici	Comune	Peso diminuito
	Non comune	Frazione di eiezione ridotta
	Raro	Prova di funzionalità epatica anormale (incluse bilirubina ematica aumentata, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata)
		Creatinina ematica aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Fenomeno del richiamo da radiazioni ("radiation recall")[a]

[a] Vedere Descrizione delle reazioni avverse selezionate
[b] Reazione avversa successiva all'immissione in commercio

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Eritrodisestesia palmo-plantare

Il più comune effetto indesiderato riportato negli studi clinici condotti sul cancro della mammella/cancro dell'ovaio è stato l'eritrodisestesia palmo-plantare (EPP). L'incidenza globale dell'EPP segnalata è stata rispettivamente 41,3% e 51,1% negli studi sul cancro dell'ovaio e in quelli sul cancro della mammella. Tali effetti sono stati per lo più lievi, con casi severi (grado 3) segnalati nel 16,3% e nel 19,6% dei pazienti. L'incidenza dei casi riportati come potenzialmente letali (grado 4) è stata < 1%. Raramente, l'EPP ha portato alla sospensione permanente del trattamento (1,9 e 10,8%). Casi di EPP sono stati riportati nel 16% dei pazienti con mieloma multiplo trattati con doxorubicina liposomiale pegilata in associazione a bortezomib. L'EPP di grado 3 è stata riportata nel 5% dei pazienti. Non sono stati riportati casi di grado 4. La percentuale di EPP è stata sostanzialmente minore nella popolazione KS-AIDS (1,3% di ogni grado, 0,4% EPP di grado 3, nessuna EPP di grado 4). Vedere paragrafo 4.4.

Infezioni opportunistiche

Effetti indesiderati di tipo respiratorio si sono manifestati comunemente negli studi clinici con doxorubicina liposomiale pegilata e possono essere associati alle infezioni opportunistiche (IO) nella popolazione affetta da AIDS. Infezioni opportunistiche si sono manifestate in pazienti affetti da KS dopo la somministrazione di doxorubicina liposomiale pegilata, e vengono osservate frequentemente nei pazienti affetti da immunodeficienza indotta da HIV. Le infezioni opportunistiche (IO) più frequentemente osservate negli studi clinici sono state candidiasi, citomegalovirus, herpes simplex, infezione polmonare da *Pneumocystis* jirovecii e infezioni da complesso *Mycobacterium* avium.

Tossicità cardiaca

La terapia con doxorubicina a dosi cumulative consentite per l'intera durata di vita > 450 mg/m^2 o a dosi inferiori per pazienti con fattori di rischio cardiaci è associata ad una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca congestizia. Nove biopsie endomiocardiche su dieci, effettuate su pazienti con KS-AIDS e trattati con dosi cumulative di doxorubicina liposomiale pegilata superiori a 460

mg/m^2, non hanno evidenziato alcuna cardiomiopatia indotta da antracicline. La dose raccomandata di doxorubicina liposomiale pegilata per pazienti con KS-AIDS è di 20 mg/m^2 ogni due - tre settimane. La dose cumulativa alla quale la cardiotossicità dovrebbe diventare un rischio per questi pazienti con KS- AIDS (> 400 mg/m^2) richiederebbe oltre 20 cicli di terapia di doxorubicina liposomiale pegilata, corrispondente ad un periodo di 40-60 settimane.

Inoltre, sono stati sottoposti a biopsia endomiocardica 8 pazienti con tumore solido trattati con dosi cumulative di antracicline di 509 mg/m^2 - 1680 mg/m^2. Il punteggio dell'intervallo di cardiotossicità di Billingham è risultato pari a 0 - 1,5. Questi punteggi corrispondono ad una tossicità cardiaca assente o lieve.

Nello studio clinico principale (*pivotal*) di Fase III vs doxorubicina, 58/509 (11,4 %) soggetti randomizzati (10 trattati con doxorubicina liposomiale pegilata ad una dose di 50 mg/m^2/ogni 4 settimane rispetto ai 48 pazienti trattati con doxorubicina ad una dose di 60 mg/ m^2/ogni 3 settimane) rispondevano ai criteri definiti dal protocollo riguardo la tossicità cardiaca durante il trattamento e/o il follow–up. La tossicità cardiaca era definita come una riduzione maggiore o uguale a 20 punti dal valore basale se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) a riposo rimaneva nel normale intervallo o come riduzione maggiore o uguale a 10 punti se la LVEF diventava anormale (più bassa del limite inferiore della norma). Nessuno dei 10 pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata che, sulla base dei valori di LVEF, presentavano tossicità cardiaca, ha sviluppato segni e sintomi caratteristici di insufficienza cardiaca congestizia (CHF). Contrariamente, 10 dei 48 pazienti trattati con doxorubicina che presentavano tossicità cardiaca sulla base dei valori di LVEF hanno sviluppato anche segni e sintomi di CHF.

In pazienti con tumori solidi, inclusa una sottopopolazione di pazienti con cancro della mammella e cancro dell'ovaio, trattati con una dose di 50 mg/m^2/ciclo con dosi cumulative di antraciclina consentite per l'intera durata di vita, cioè fino a 1.532 mg/m^2, l'incidenza di disfunzioni cardiache clinicamente significative è stata bassa. Dei 418 pazienti trattati con 50 mg/m^2/ciclo di doxorubicina liposomiale pegilata e monitorati per la LVEF prima del trattamento ed almeno una volta durante il follow-up tramite MUGA scan, 88 pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa di antracicline > 400 mg/m^2, livello di esposizione associato ad un aumentato rischio di tossicità cardiovascolare con doxorubicina convenzionale. Di questi 88 pazienti solo 13 (15 %) hanno riportato almeno un'alterazione clinicamente significativa del loro LVEF, definita come un valore di LVEF inferiore al 45 % o una diminuzione pari ad almeno 20 punti dal valore basale. Inoltre, solo 1 paziente (trattato con una dose cumulativa di antraciclina pari a 944 mg/m^2) ha sospeso il trattamento a causa di sintomi clinici di insufficienza cardiaca congestizia.

Fenomeno della "radiation recall"

Con la somministrazione di doxorubicina liposomiale pegilata si può verificare con frequenza non comune la ricomparsa di reazioni cutanee dovute ad una precedente radioterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto di doxorubicina cloridrato peggiora gli effetti tossici di mucosite, leucopenia e piastrinosi. Il trattamento del sovradosaggio acuto nei pazienti gravemente mielodepressi richiede ricovero in ambiente ospedaliero, somministrazione di antibiotici, trasfusione di piastrine e granulociti e trattamento sintomatico della mucosite.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti citotossici (antracicline e sostanze correlate), codice ATC: L01DB01.

Meccanismo d'azione
Il principio attivo è doxorubicina cloridrato, un antibiotico citotossico del gruppo delle antracicline ottenuto dallo *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. L'esatto meccanismo dell'attività antitumorale della doxorubicina non è noto. Si ritiene generalmente che l'inibizione della sintesi di DNA, RNA e proteine sia il responsabile principale dell'effetto citotossico, dovuto probabilmente alla intercalazione dell'antraciclina tra le coppie adiacenti di basi della doppia elica del DNA, impedendone lo svolgimento per la replicazione.

Efficacia e sicurezza clinica
È stato completato uno studio randomizzato di fase III che poneva a confronto doxorubicina liposomiale pegilata vs doxorubicina su 509 pazienti con cancro della mammella metastatico. È stato raggiunto l'obiettivo specificato nel protocollo di dimostrare la non inferiorità di doxorubicina liposomiale pegilata rispetto a doxorubicina; il rapporto di rischio (HR, *hazard ratio*) per la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS, *progression-free survival*) è risultato pari a 1,00 (95 % intervallo di confidenza (IC) per HR = 0,82 – 1,22). Quando è stato aggiustato per variabili prognostiche, l'HR del trattamento per la PFS è risultato coerente a quello per la PFS riscontrato nella popolazione ITT.

L'analisi primaria della tossicità cardiaca ha mostrato che il rischio di sviluppare un evento cardiaco in funzione della dose cumulativa di antraciclina era significativamente inferiore con doxorubicina liposomiale pegilata rispetto a doxorubicina (HR = 3,16, $p < 0,001$). A dosi cumulative superiori a 450 mg/m^2 non si sono verificati eventi cardiaci con doxorubicina liposomiale pegilata.

È stato completato uno studio comparativo di fase III di doxorubicina liposomiale pegilata verso topotecan in 474 pazienti con cancro dell'ovaio epiteliale nelle quali era fallito il trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino. C'è stato un beneficio nella sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) delle pazienti trattate con doxorubicina liposomiale pegilata rispetto a quelle trattate con topotecan, come indicato dal rapporto di rischio (HR) di 1,216 (95 % CI; 1,000, 1,478), p=0,050. Le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente di 56,3 %, 34,7 % e 20,2 % per doxorubicina liposomiale pegilata, rispetto a 54,0 %, 23,6 % e 13,2 % per topotecan.

Nel sottogruppo di pazienti con patologia sensibile al platino la differenza era maggiore: HR di 1,432 (95 % CI; 1,066, 1,923), p=0,017. Le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni erano rispettivamente di 74,1 %, 51,2 % e 28,4 % per doxorubicina liposomiale pegilata, rispetto a 66,2 %, 31,0 %e 17,5 % per topotecan.

I trattamenti erano simili nel sottogruppo di pazienti con patologia non sensibile al platino: HR di 1,069 (95 % CI; 0,823, 1,387), p=0,618. Le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente di 41,5 %, 21,1 % e 13,8 % per doxorubicina liposomiale pegilata, rispetto a 43,2 %, 17,2 % e 9,5 % per topotecan.

In 646 pazienti affetti da mieloma multiplo che avevano ricevuto almeno una terapia precedente e che non avevano progredito durante una terapia a base di antracicline, è stato condotto uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato a gruppi paralleli, in aperto per confrontare la sicurezza e l'efficacia di una terapia di associazione doxorubicina liposomiale pegilata + bortezomib verso bortezomib in monoterapia. È stato evidenziato un miglioramento significativo nell'end-point primario, il tempo alla progressione (TTP, *time to progression*), nei pazienti trattati con la terapia di associazione doxorubicina liposomiale pegilata + bortezomib rispetto ai pazienti trattati con bortezomib in monoterapia come indicato da una riduzione del rischio (RR, *risk reduction*) del 35 % (95 % CI; 21-47 %), p< 0,0001, sulla base di 407 eventi. La mediana del TTP è

stata di 6,9 mesi per i pazienti in monoterapia con bortezomib rispetto a 8,9 mesi per i pazienti trattati con terapia di associazione doxorubicina liposomiale pegilata + bortezomib. Un'analisi ad interim già prevista dal protocollo e basata su 249 eventi, ha permesso una conclusione anticipata dello studio per dimostrata efficacia. Questa analisi ad interim ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione del 45 % (95 % CI; 29-57 %), p< 0,0001. La mediana del TTP è stata di 6,5 mesi per i pazienti in monoterapia con bortezomib rispetto a 9,3 mesi per i pazienti trattati con la terapia di associazione doxorubicina liposomiale pegilata + bortezomib. Questi risultati, sebbene non ancora maturi, hanno costituito l'analisi finale definita dal protocollo. L'analisi finale per la sopravvivenza globale (OS) eseguita dopo un follow-up mediano di 8,6 anni non ha mostrato alcuna differenza significativa in termini di OS tra i due bracci di trattamento. L'OS medianaè stata di 30,8 mesi (95% CI; 25,2-36,5 mesi) per i pazienti in monoterapia con bortezomib e 33,0 mesi (95% CI; 28,9-37,1 mesi) per i pazienti in terapia di combinazione con doxorubicina liposomiale pegilata e bortezomib.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Doxorubicina liposomiale pegilata è una formulazione liposomiale, pegilata, che permane a lungo in circolo, della doxorubicina cloridrato. I liposomi pegilati contengono segmenti del polimero idrofilo metossipolietilen glicol (MPEG) legati in superficie. Tali gruppi lineari si estendono dalla superficie del liposoma creando un rivestimento protettivo che riduce le interazioni tra la membrana lipidica a due strati e i componenti del plasma. Ciò consente ai liposomi di doxorubicina liposomiale pegilata di circolare per periodi prolungati nel sangue. I liposomi pegilati sono sufficientemente piccoli (diametro medio di circa 100 nm) per passare intatti (per stravaso) attraverso i capillari fenestrati che irrorano i tumori. Prove della penetrazione dei liposomi pegilati dai vasi sanguigni e dell'ingresso e dell'accumulo nei tumori sono state riscontrate in topi con carcinoma del colon C-26 e in topi transgenici con lesioni di tipologia simile al KS. I liposomi pegilati sono inoltre caratterizzati da una matrice lipidica a bassa permeabilità e da un sistema tampone acquoso interno, che agiscono in combinazione per mantenere la doxorubicina cloridrato incapsulata durante il periodo in cui il liposoma permane in circolazione.

Le farmacocinetiche plasmatiche di doxorubicina liposomiale pegilata nell'uomo differiscono significativamente da quelle riportate in letteratura per le preparazioni standard di doxorubicina cloridrato. Alle dosi più basse (10 mg/m^2 - 20 mg/m^2) doxorubicina liposomiale pegilata è caratterizzato da una farmacocinetica lineare. Nell'intervallo compreso tra 10 mg/m^2 e 60 mg/m^2 doxorubicina liposomiale pegilata è caratterizzato da una farmacocinetica non lineare. La doxorubicina cloridrato standard mostra una notevole distribuzione tissutale (volume di distribuzione da 700 a 1.100 l/m^2) e una clearance di eliminazione rapida (da 24 a 73 l/h/m^2). Il profilo farmacocinetico di doxorubicina liposomiale pegilata indica, invece, che tale prodotto rimane confinato principalmente all'interno del volume plasmatico, e che la clearance della doxorubicina dal sangue dipende dal trasportatore liposomiale. La disponibilità della doxorubicina inizia dopo lo stravaso dei liposomi e il loro ingresso nelcompartimento tissutale.

A dosi equivalenti, la concentrazione plasmatica e i valori di AUC di doxorubicina liposomiale pegilata che rappresentano principalmente la doxorubicina cloridrato in liposomi pegilati (contenente il 90 % - 95 % della doxorubicina misurata) risultano significativamente maggiori dei valori ottenuti con preparazioni standard di doxorubicina cloridrato.

Doxorubicina liposomiale pegilata non deve essere utilizzato in maniera interscambiabile con altre formulazioni di doxorubicina cloridrato.

<u>Farmacocinetica di popolazione</u>
La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale pegilata è stata valutata in 120 pazienti provenienti da 10 differenti studi clinici utilizzando l'approccio della farmacocinetica di popolazione. La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale pegilata nell'intervallo di dosaggio compreso tra 10 mg/m^2 e 60 mg/m^2 è descritta al meglio da un modello a due compartimenti, non lineare con input di ordine zero ed eliminazione di Michealis-Menten. La clearance intrinseca media di doxorubicina

liposomiale pegilata era di 0,030 l/h/m^2 (intervallo compreso tra 0,008 e 0,152 l/h/m^2) e il volume medio centrale di distribuzione è stato 1,93 l/m^2 (intervallo compreso tra 0,96 e 3,85 l/m^2) approssimando il volume plasmatico. L'emivita apparente era compresa tra 24 e 231 ore, con una media di 73,9 ore.

Pazienti con cancro della mammella
La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale pegilata determinata in 18 pazienti con cancro della mammella era simile alla farmacocinetica determinata in una più ampia popolazione di 120 pazienti con vari tumori. La clearance intrinseca media era di 0,016 l/h/m^2 (intervallo di 0,008–0,027 l/h/m^2), il volume medio centrale di distribuzione era 1,46 l/m^2 (intervallo 1,10 – 1,64 l/m^2). L'emivita apparente media era di 71,5 ore (intervallo di 45,2 – 98,5 ore).

Pazienti con cancro dell'ovaio
La farmacocinetica di doxorubicina liposomiale pegilata valutata in 11 pazienti con cancro dell'ovaio è stata simile a quella determinata nella popolazione più vasta di 120 pazienti con diversi tumori. La clearance intrinseca media è stata di 0,021 l/h/m^2 (intervallo compreso tra 0,009 e 0,041 l/h/m^2) e il volume medio centrale di distribuzione è stato 1,95 l/m^2 (intervallo compreso tra 1,67 e 2,40 l/m^2). L'emivita apparente media è stata di 75,0 ore (intervallo compreso tra 36,1 e 125 ore).

Pazienti con KS-AIDS
La farmacocinetica plasmatica di doxorubicina liposomiale pegilata è stata valutata su 23 pazienti affetti da KS, a cui venivano somministrate dosi singole di 20 mg/m^2 mediante infusione in 30 minuti. I parametri farmacocinetici di doxorubicina liposomiale pegilata (primariamente rappresentanti la doxorubicina cloridrato in liposomi pegilati e bassi livelli di doxorubicina cloridrato non incapsulata) sono stati misurati dopo la somministrazione di 20 mg/m^2 e sono presentati nella tabella 6.

Tabella 6. Parametri farmacocinetici in pazienti con KS-AIDS trattati con Doxorubicina liposomiale pegilata

	Media ± errore standard
Parametro	20 mg/m^2 (n=23)
Massima concentrazione plasmatica* (µg/mL)	8,34 ± 0,49
Clearance plasmatica (l/h/m^2)	0,041 ± 0,004
Volume di distribuzione (l/m^2)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/mL•h)	590,00 ± 58,7
λ_1 emivita (ore)	5,2 ± 1,4
λ_2 emivita (ore)	55,0 ± 4,8

*Misurata al termine di una infusione di 30 minuti

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo tossicologico di doxorubicina liposomiale pegilata negli studi a dose ripetuta ripetuta, condotti negli animali è molto simile a quello riportato per infusioni a lungo termine della doxorubicina cloridrato standard nell'uomo. Con doxorubicina liposomiale pegilata l'incapsulamento di doxorubicina cloridrato nei liposomi pegilati determina i seguenti effetti che hanno diversa intensità.

Cardiotossicità
Studi condotti nel coniglio hanno dimostrato che la cardiotossicità di doxorubicina liposomiale pegilata è ridotta rispetto a quella indotta da formulazioni convenzionali di doxorubicina cloridrato.

Tossicità cutanea
In studi condotti per somministrazione ripetuta di doxorubicina liposomiale pegilata su ratti e cani sono stati osservati a dosaggi clinicamente rilevanti, gravi infiammazioni a livello del derma e formazioni ulcerose. Nello studio sul cane, l'incidenza e la gravità di queste lesioni sono state ridotte abbassando la dose o prolungando gli intervalli tra le dosi. Simili lesioni dermiche, che sono descritte come eritrodisestesia palmo-plantare, sono state osservate anche in pazienti dopo infusione

endovenosa a lungo termine (vedere paragrafo 4.8).

Risposta anafilattoide
Durante gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti sul cane, è stata osservata dopo la somministrazione di liposomi pegilati (placebo), una risposta acuta caratterizzata da ipotensione, membrane mucose pallide, salivazione, emesi e periodi di iperattività seguiti da ipoattività e letargia. Una risposta simile, ma meno severa è stata riscontrata anche in cani trattati con doxorubicina liposomiale pegilata e doxorubicina standard.

La risposta ipotensiva è stata ridotta di intensità con un pre-trattamento a base di antistaminici. Tuttavia la risposta non ha posto in pericolo di vita i cani, i quali hanno recuperato rapidamente dopo sospensione del trattamento.

Tossicità locale
Studi di tollerabilità sottocutanea dimostrano che doxorubicina liposomiale pegilata, rispetto alla doxorubicina cloridrato standard, causa irritazioni locali o danni tissutali più lievi dopo un eventuale stravaso.

Mutagenicità e carcinogenicità
Sebbene non siano stati condotti studi con doxorubicina liposomiale pegilata a tal proposito, la doxorubicina cloridrato, componente farmacologicamente attivo di doxorubicina liposomiale pegilata, è mutagena e carcinogenica. I liposomi pegilati placebo non sono né mutageni né genotossici.

Tossicità riproduttiva
Doxorubicina liposomiale pegilata dopo una dose singola di 36 mg/kg nel topo determina atrofia ovarica e testicolare di grado lieve-moderato. Calo del peso testicolare e ipospermia erano presenti nei ratti trattati con dosi ripetute ≥ 0,25 mg/kg/die e nei cani è stata osservata, dopo somministrazione di dosi ripetute di 1 mg/kg/die, una diffusa degenerazione dei tubuli seminiferi e un marcato calo della spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

Nefrotossicità
Uno studio ha mostrato che un'unica somministrazione endovenosa di doxorubicina liposomiale pegilata di oltre il doppio del dosaggio clinico determina tossicità renale nelle scimmie. La tossicità renale è stata osservata persino con singole somministrazioni a dosaggio inferiore di doxorubicina HCl in ratti e conigli. Poiché una valutazione globale sui pazienti dei dati di sicurezza successivi alla commercializzazione di doxorubicina liposomiale pegilata non ha suggerito una tendenza significativa di doxorubicina liposomiale pegilata in termini di nefrotossicità, i dati osservati nelle scimmie potrebbero non essere rilevanti per la valutazione del rischio nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

N-(carbonil-metossipolietilen glicole-2000)-1,2-distearoil- sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sale di sodio (MPEG 2000-DSPE)
Fosfatidilcolina di soia idrogenata (HSPC)
Colesterolo
Ammonio solfato (E 517)
Saccarosio (E 473)
Istidina
Acido cloridrico concentrato (E 507) (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (E-524) (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

18 mesi.

Dopo diluizione
- La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C.
- Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Qualora non sia usato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione della soluzione diluita prima del suo utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore quando conservate a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C.
- I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro Tipo I, con tappo in bromobutile grigio siliconato e guarnizione in alluminio contenente un volume estraibile di 10 mL (20 mg) o 25 mL (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal è fornito in confezioni singole o da dieci flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare il prodotto se sono presenti precipitato o altri tipi di particelle.

La dispersione di ZOLSKETIL pegylated liposomal deve essere maneggiata con cautela. È necessario l'uso di guanti. Se ZOLSKETIL pegylated liposomal viene a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone. ZOLSKETIL pegylated liposomal deve essere maneggiato ed eliminato nel rispetto delle normali precauzioni utilizzate per altri farmaci antitumorali in accordo alle normative locali.

Determinare la dose di ZOLSKETIL pegylated liposomal da somministrare (a seconda della dose consigliata e della superficie corporea del paziente). Prelevare il volume corretto di ZOLSKETIL pegylated liposomal mediante siringa sterile. Occorre operare in condizioni rigorosamente asettiche, in quanto ZOLSKETIL pegylated liposomal non contiene né conservanti né agenti batteriostatici. Prima della somministrazione, la dose corretta di ZOLSKETIL pegylated liposomal deve essere diluita in soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa. Per dosi < 90 mg, diluire ZOLSKETIL pegylated liposomal in 250 mL e per dosi ≥ 90 mg diluire ZOLSKETIL pegylated liposomal in 500 mL. Questo volume può essere somministrato in 60 o 90 minuti come specificato al paragrafo 4.2.

L'uso di diluenti diversi della soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa o la presenza di qualsiasi agente batteriostatico, come per esempio alcool benzilico, può causare la precipitazione di ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente ZOLSKETIL pegylated liposomal all'ingresso laterale di un'infusione endovenosa di glucosio 50 mg/mL (5%). L'infusione può essere somministrata attraverso una vena periferica. Non utilizzare con filtri in linea.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 maggio 2022.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglietto illustrativo stampato del prodotto medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONEIN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle datedi riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA 20 mg/10 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato per dispersione per infusione
doxorubicina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL di ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfatidilcolina di soia idrogenata, N-(carbonil-metossipolietilen glicole-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sale di sodio (MPEG 2000-DSPE), colesterolo, ammonio solfato, istidina, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico concentrato, sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino
10 flaconcini
20 mg/10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non utilizzare in modo intercambiabile con altre formulazioni a base di doxorubicina cloridrato.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Citotossico

I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1629/001 (1 flaconcino)
EU/1/22/1629/002 (10 flaconcini)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA 50 mg/25 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato per dispersione per infusione
doxorubicina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL di Zolsketil pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fosfatidilcolina di soia idrogenata, N-(carbonil-metossipolietilen glicole-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sale di sodio (MPEG 2000-DSPE), colesterolo, ammonio solfato, istidina, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico concentrato, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino
10 flaconcini
50 mg/25 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non utilizzare in modo intercambiabile con altre formulazioni a base di doxorubicina cloridrato.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Citotossico

I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

EU/1/22/1629/004 (10 flaconcini)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
(ETICHETTA FLACONCINO)

20 mg/10 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato sterile

doxorubicina cloridrato
e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

20 mg/10 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
(ETICHETTA FLACONCINO)

50 mg/25 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato sterile

doxorubicina cloridrato
e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg/25 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato per dispersione per infusione
doxorubicina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio
1. Cos'è ZOLSKETIL pegylated liposomal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Come prendere ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ZOLSKETIL pegylated liposomal e a cosa serve

ZOLSKETIL pegylated liposomal è un agente antitumorale.

ZOLSKETIL pegylated liposomal è usato per il trattamento del cancro della mammella in pazienti a rischio di problemi cardiaci. ZOLSKETIL pegylated liposomal è anche utilizzato per il trattamento del cancro dell'ovaio. È utilizzato per uccidere le cellule tumorali, ridurre le dimensioni del tumore, ritardare la crescita deltumore e prolungare la sua sopravvivenza.

ZOLSKETIL pegylated liposomal è anche utilizzato in associazione a un altro medicinale, bortezomib, per il trattamento del mieloma multiplo (un cancro del sangue) in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

ZOLSKETIL pegylated liposomal viene anche utilizzato per ottenere un miglioramento del sarcoma di Kaposi, che include l'appiattimento, l'impallidimento e anche la riduzione delle dimensioni del tumore. Anche altri sintomi del sarcoma di Kaposi, per esempio il gonfiore intorno al tumore, possono migliorare o scomparire.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene una sostanza capace di interagire con le cellule in modo da uccidere selettivamente le cellule tumorali. Doxorubicina cloridrato, contenuta in ZOLSKETIL pegylated liposomal, è racchiusa in sfere piccolissime, denominate liposomi pegilati, che facilitano il trasporto del medicinale dal sangue al tessuto tumorale piuttosto che nel tessuto sano.

2. Cosa deve sapere prima di prendere ZOLSKETIL pegylated liposomal

Non prenda ZOLSKETIL pegylated liposomal
- se è allergico alla doxorubicina cloridrato, arachidi o soia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Informi il medico delle condizioni seguenti:
- se è in trattamento per disturbi al cuore o al fegato;

- se soffre di diabete, poiché ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene zucchero per cui può essere necessario modificare di conseguenza il trattamento del diabete;
- se ha il sarcoma di Kaposi e le è stata asportata la milza;
- se nota ulcere, cambiamento di colore o qualsiasi disturbo nella bocca;
- se il midollo osseo non produce cellule del sangue in quantità sufficienti;
- se ha un tumore in cui il midollo osseo produce cellule del sangue anomale;
- se soffre di eruzioni cutanee maculari arrossate e dolorose;
- se manifesta fuoriuscite di liquidi o medicinali vescicanti dalla vena nel tessuto circostante;
- se è affetto dalla sindrome mani-piedi (arrossamento, gonfiore e vescicole [sacche di liquido tra gli strati superiori della pelle] sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi)

Tecniche per prevenire e trattare la sindrome mani-piedi includono:

- quando possibile, immerga mani e/o piedi in un catino di acqua fredda (es. mentre guarda la televisione, legge o ascolta la radio);
- tenga mani e piedi scoperti (niente guanti, calze ecc.);
- stia in posti freschi;
- faccia bagni freddi durante i periodi caldi;
- eviti esercizi vigorosi che possono causare traumi ai piedi (es. corsa);
- eviti l'esposizione della pelle ad acqua molto calda (es. idromassaggio, sauna);
- eviti scarpe strette o con il tacco alto.

Piridoxina (vitamina B6):
- la vitamina B6 si può acquistare senza prescrizione;
- ne assuma 50-150 mg al giorno cominciando ai primi segni di arrossamento o formicolio.

Nei pazienti trattati con doxorubicina liposomiale pegilata sono stati osservati casi di malattie polmonari interstiziali, anche fatali. I sintomi della malattia polmonare interstiziale sono tosse e respiro affannoso, a volte accompagnati da febbre, non provocati dall'attività fisica. Si rivolga immediatamente a un medico se manifesta sintomi che possono essere segni di malattia polmonare interstiziale.

Bambini e adolescenti
ZOLSKETIL pegylated liposomal non deve essere usato nei bambini e adolescenti, perché non è noto in che modo il medicinale possa agire su di loro.

Altri medicinali e ZOLSKETIL pegylated liposomal
Informi il medico o il farmacista
- se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica,
- in merito a tutte le terapie per il tumore che sta seguendo o che ha seguito in passato, visto che è richiesta un'attenzione particolare per quei trattamenti che riducono il numero di globuli bianchi, poiché questo medicinale può determinare un'ulteriore riduzione nel numero di globuli bianchi. Se non conosce con certezza le cure che ha ricevuto o le malattie che ha avuto, ne parli con il medico.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Poiché il principio attivo di ZOLSKETIL pegylated liposomal, doxorubicina cloridrato, può causare alterazioni nel nascituro, è importante che comunichi al medico se pensa di essere incinta. Le donne devono evitare una gravidanza e usare misure contraccettive durante l'assunzione di ZOLSKETIL pegylated liposomal e negli otto mesi successivi alla sospensione del trattamento con ZOLSKETIL pegylated liposomal.
Gli uomini devono usare misure contraccettive durante l'assunzione di ZOLSKETIL pegylated liposomal e nei sei mesi successivi alla sospensione di ZOLSKETIL pegylated liposomal, in modo che la loro partner non rimanga incinta.

Poiché doxorubicina cloridrato può essere dannosa per i lattanti, le donne devono sospendere l'allattamento prima di iniziare il trattamento con ZOLSKETIL pegylated liposomal. Gli esperti sanitari raccomandano alle donne con infezione da HIV di non allattare in nessun caso i propri figli per prevenire la trasmissione di HIV.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi né usi strumenti o macchinari se si sente stanco o assonnato a seguito del trattamento con ZOLSKETIL pegylated liposomal.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene olio di soia e sodio
ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene olio di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non utilizzi questo medicinale.
ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal è una formulazione unica. Il medicinale non deve essere utilizzato in modo intercambiabile con altre formulazioni a base di doxorubicina cloridrato.

Quanto ZOLSKETIL pegylated liposomal viene somministrato
Per il trattamento del cancro della mammella o del cancro dell'ovaio, ZOLSKETIL pegylated liposomal verrà somministrato alla dose di 50 mg per ogni metro quadro di superficie del suo corpo (in base all'altezza e al peso corporeo). La dose viene ripetuta ogni 4 settimane fino a che la malattia non progredisce e lei è in grado di tollerare il trattamento.

Per il trattamento del mieloma multiplo, qualora abbia già ricevuto almeno una precedente terapia, ZOLSKETIL pegylated liposomal verrà somministrato alla dose di 30 mg per ogni metro quadro di superficie del suo corpo (in base all'altezza e al peso corporeo) attraverso una infusione endovenosa di 1 ora somministrata immediatamente dopo l'infusione di bortezomib il giorno 4 del regime di trattamento di bortezomib di 3 settimane. La dose sarà ripetuta fino a quando lei risponderà in modo soddisfacente e tollererà il trattamento.

Per il trattamento del sarcoma di Kaposi, ZOLSKETIL pegylated liposomal sarà somministrato alla dose di 20 mg per ogni metro quadro di superficie del suo corpo (in base all' altezza e al peso corporeo). La dose è ripetuta ogni 2 o 3 settimane per 2 o 3 mesi; successivamente verrà ripetuta quando necessario per mantenere un miglioramento delle sue condizioni.

Come viene somministrato ZOLSKETIL pegylated liposomal
ZOLSKETIL pegylated liposomal le verrà somministrato dal medico mediante fleboclisi (infusione) in una vena. In funzione della dose e dell'indicazione, l'infusione durerà da 30 minuti a più di un'ora (90 minuti).

Se prende più ZOLSKETIL pegylated liposomal di quanto deve
Il sovradosaggio acuto peggiora effetti indesiderati quali piaghe nella bocca o calo del numero dei globuli bianchi e delle piastrine nel sangue. Il trattamento consisterà nella somministrazione di antibiotici, nella trasfusione di piastrine, nell'utilizzo di fattori che stimolano la produzione di globuli bianchi e nel trattamento sintomatico delle piaghe nella bocca.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le personeli manifestino.

Durante l'infusione di ZOLSKETIL pegylated liposomal possono verificarsi le seguenti reazioni:
- grave reazione allergica che può includere gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà a deglutire o respirare; eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- infiammazione e restringimento delle vie aeree polmonari, con conseguente tosse, respiro sibilante e affannoso (asma)
- vampate, sudorazione, brividi o febbre
- dolore o fastidio al petto
- dolore dorsale
- pressione arteriosa alta o bassa
- battito cardiaco accelerato
- convulsioni (crisi convulsive)

Può verificarsi la fuoriuscita del liquido iniettato dalle vene ai tessuti sottocutanei. Se la flebo dovesse darle fastidio o provocarle dolore mentre sta assumendo una dose di ZOLSKETIL pegylated liposomal, informi immediatamente il medico.

Contatti immediatamente il medico se si nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:
- febbre, sensazione di stanchezza o presenza di lividi o sanguinamento (molto comune)
- arrossamento, gonfiore, desquamazione o dolorabilità, principalmente alle mani o ai piedi (sindrome mano-piede). Questi effetti sono stati osservati molto comunemente e, talvolta, sono gravi. Nei casi gravi, questi effetti possono interferire con determinate attività quotidiane e possono durare fino a 4 settimane o più prima di risolversi completamente. Il medico potrebbe ritardare l'inizio e/o ridurre la dose del trattamento successivo (vedere sotto le Tecniche per prevenire e trattare la sindrome mano-piede)
- piaghe nella bocca, grave diarrea o vomito o nausea (molto comuni)
- infezioni (comuni, incluse infezioni polmonari (polmonite) o infezioni che possono influire sulla vista
- respiro affannoso (comune)
- intenso dolore allo stomaco (comune)
- pronunciata debolezza (comune)
- grave reazione allergica che può includere gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola; difficoltà a deglutire o respirare; eruzione cutanea pruriginosa (orticaria) (non comune)
- arresto cardiaco (il cuore smette di battere), insufficienza cardiaca in cui il cuore non pompa sangue a sufficienza al resto del corpo, causando respiro affannoso e possibili gambe gonfie (non comune)
- coagulo di sangue che si sposta fino ai polmoni causando dolore al petto e respiro affannoso (non comune)
- gonfiore, calore o dolorabilità ai tessuti molli delle gambe, talvolta con dolore che peggiora se sta in piedi o cammina (raro)
- eruzione cutanea grave o potenzialmente letale con vescicole e pelle desquamata, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi e agli organi genitali (sindrome di Stevens-Johnson) o sulla maggior parte del corpo (necrolisi epidermica tossica) (raro)

Altri effetti indesiderati
Nel periodo che intercorre tra le infusioni possono verificarsi i seguenti effetti:

Molto comune (può interessare più di 1 paziente su 10):
- riduzione del numero dei globuli bianchi, che può aumentare le possibilità di contrarre infezioni. In rari casi, avere un numero basso di globuli bianchi può causare una grave infezione. L'anemia (riduzione del numero dei globuli rossi) può provocare stanchezza, e la riduzione del numero delle piastrine nel sangue può aumentare il rischio di sanguinamento. A causa delle potenziali modifiche alle cellule nel suo sangue, si sottoporrà con regolarità a esami del sangue
- appetito ridotto
- stipsi
- eruzioni cutanee, incluse arrossamento della pelle, eruzione cutanee allergiche, eruzioni

cutanee con rossore o rilievi sulla pelle
- perdita di capelli
- dolore, incluso dolore muscolare e ai muscoli del petto, alle articolazioni, a braccia o gambe;
- sensazione di estrema stanchezza

Comune (può interessare fino a 1 paziente su 10):
- infezioni, incluse infezione grave in tutto il corpo (sepsi), infezioni polmonari, infezioni da virus herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio), un tipo di infezione batterica (infezione da complesso mycobacterium avium), infezione delle vie urinarie, infezioni micotiche (inclusi candidosi e candidosi orale), infezione delle radici dei capelli, infezione o irritazione della gola, infezione di naso, seni paranasali o gola (raffreddore)
- basso numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili) con febbre
- grave diminuzione del peso corporeo e deperimento muscolare, insufficiente quantità di acqua nel corpo (disidratazione), bassi livelli di potassio, sodio o calcio nel sangue
- sensazione di confusione, ansia, depressione, difficoltà a dormire
- danno di un nervo, che può causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita di sensibilità al dolore, dolore ai nervi, sensazione insolita alla pelle (come, sensazione di formicolio o di qualcosa che striscia), riduzione di sensazioni e sensibilità, soprattutto a livello della pelle
- alterazione del senso del gusto, mal di testa, sensazione di estrema sonnolenza con scarsa energia, sensazione di vertigini
- infiammazione degli occhi (congiuntivite)
- battito cardiaco rapido
- pressione arteriosa alta o bassa, vampate
- respiro affannoso, che può essere causato da attività fisica, sanguinamento dal naso, tosse
- infiammazione del rivestimento di stomaco ed esofago, ulcere (doloranti) in bocca, indigestione, difficoltà a deglutire, dolore in bocca, bocca secca
- problemi alla pelle, inclusa pelle squamosa o secca, arrossamento della pelle, vescicole o ulcere (orticaria) sulla pelle, prurito, macchie scure sulla pelle
- sudorazione eccessiva
- spasmi o dolori muscolari
- dolore, incluso il dolore muscolare, osseo o dorsale
- dolore durante la minzione
- reazione allergica all'infusione del medicinale, malattia simil-influenzale, brividi, infiammazione del rivestimento delle cavità e dei passaggi all'interno del corpo come naso, bocca, trachea, sensazione di debolezza, sensazione generale di malessere, gonfiore causato da accumulo di liquidi nel corpo, mani, caviglie o piedi gonfi
- diminuzione del peso corporeo

Quando ZOLSKETIL pegylated liposomal è usato da solo, alcuni di questi effetti sono meno probabili, e alcuni non si verificano per niente.

Non comune (può interessare fino a 1 paziente su 100):
- infezioni da virus herpes simplex (herpes alle labbra o genitale), infezione micotica
- basso numero di tutti i tipi di cellule del sangue, aumento del numero di "piastrine" (cellule che aiutano il sangue a coagularsi)
- reazione allergica
- alto livello di potassio nel sangue, basso livello di magnesio nel sangue
- danno di un nervo, che colpisce più di una parte del corpo
- convulsioni (crisi convulsive), mancamento
- sensazione fastidiosa o dolorosa, soprattutto al tatto, sensazione di sonnolenza
- visione annebbiata, lacrimazione agli occhi
- sensazione di velocità o irregolarità del battito cardiaco (palpitazioni), malattia del muscolo cardiaco, danno cardiaco
- danno ai tessuti (necrosi) in sede di iniezione, infiammazione delle vene che causa gonfiore e dolore, sensazione di vertigini nel mettersi seduti o alzarsi in piedi
- fastidio al petto
- flatulenza, gengive infiammate (gengivite)

- problemi o eruzioni sulla pelle, incluse pelle che si screpola o si squama, eruzioni cutanee allergiche, ulcere (doloranti) od orticaria sulla pelle, depigmentazione della pelle, modifiche della colorazione naturale (pigmentazione) della pelle, piccole macchie rosse o violacee causate da sanguinamento sotto la pelle, problemi alle unghie, acne
- debolezza muscolare
- dolore mammario
- irritazione o dolore in sede di iniezione
- gonfiore del viso, temperatura corporea alta
- ritorno dei sintomi (come infiammazione, rossore o dolore) in una parte del corpo precedentemente irradiata tramite radioterapia o precedentemente danneggiata da un'iniezionedi chemioterapia in una vena

Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1.000):
- infezione, che si manifesta nelle persone con un sistema immunitario indebolito
- basso numero di cellule del sangue prodotte nel midollo osseo
- retina infiammata, che può causare alterazioni della vista o cecità
- ritmo cardiaco anomalo, tracciato del cuore anomalo sull'ECG (elettrocardiogramma) e con eventuale battito cardiaco lento, problema cardiaco che influisce sul battito e sul ritmo cardiaci, colore blu della pelle e delle mucose causato da un basso livello di ossigeno nel sangue
- dilatazione dei vasi sanguigni
- sensazione di costrizione alla gola
- lingua gonfia e dolorante, ulcere (doloranti) sulle labbra
- eruzione cutanea con vescicole piene di liquido
- infezione vaginale, arrossamento dello scroto
- problemi ai rivestimenti delle cavità e dei passaggi all'interno del corpo, come naso, bocca o trachea
- risultati anomali nelle analisi del fegato, aumentato livello di "creatinina" nel sangue

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- tumore del sangue che si sviluppa velocemente e colpisce le cellule del sangue (leucemia mieloide acuta), malattia del midollo osseo che colpisce le cellule del sangue (sindrome mielodisplastica), tumore della bocca o delle labbra
- tosse e respiro affannoso, a volte accompagnati da febbre, non provocati dall'attività fisica (malattia polmonare interstiziale)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ZOLSKETIL pegylated liposomal

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Dopo la diluizione:
La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C.
Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Qualora non sia

usato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione della soluzione diluita prima del suo utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore quando conservate a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C. I flaconcini parzialmente utilizzati devono essere eliminati.

Non usi questo medicinale se nota precipitato o altri tipi di particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZOLSKETIL pegylated liposomal

- Il principio attivo è doxorubicina cloridrato. Un mL di ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene 2 mg di doxorubicina cloridrato in una formulazione di liposomi pegilati.
- Gli altri componenti sono fosfatidilcolina di soia idrogenata, N-(carbonilmetossipolietilen glicole-2000)-1,2-distearoil- sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sale di sodio (MPEG 2000-DSPE), colesterolo, ammonio solfato, istidina, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH). Vedere paragrafo 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml: flaconcini in grado di fornire un volume di 10 mL (20 mg) o 25 mL (50 mg).

Descrizione dell'aspetto di ZOLSKETIL pegylated liposomal e contenuto della confezione
Questo medicinale è una dispersione traslucida di colore rosso all'interno di un flaconcino di vetro trasparente. ZOLSKETIL pegylated liposomal è disponibile in flaconcini di vetro in confezione singola o da 10 flaconcini.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039, Barcelona, Spagna

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari (vedere paragrafo 3):

La dispersione di ZOLSKETIL pegylated liposomal va maneggiata con cautela. È necessario l'uso di guanti. Se ZOLSKETIL pegylated liposomal viene a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone. ZOLSKETIL pegylated liposomal va maneggiato ed eliminato nel rispetto delle precauzioni indicate per altri medicinali antitumorali.

Determinare la dose di ZOLSKETIL pegylated liposomal da somministrare (a seconda della dose raccomandata e della superficie corporea del paziente). Prelevare il volume corretto di ZOLSKETIL pegylated liposomal mediante siringa sterile. Occorre operare in condizioni rigorosamente asettiche, in quanto ZOLSKETIL pegylated liposomal non contiene né conservanti né agenti batteriostatici. Prima della somministrazione, la dose corretta di ZOLSKETIL pegylated liposomal deve essere diluita in soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa. Per dosi < 90 mg diluire ZOLSKETIL pegylated liposomal in 250 mL e per dosi ≥ 90 mg diluire ZOLSKETIL pegylated liposomal in 500 mL.

Per ridurre il rischio di reazioni associate all'infusione, la dose iniziale deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/min. Se non si osserva alcuna reazione all'infusione, le successive infusioni di ZOLSKETIL pegylated liposomal possono essere somministrate nell'arco di 60 minuti.

Nel programma di studi clinici sul tumore alla mammella è stata permessa la seguente modifica dell'infusione in quei pazienti che hanno avuto una reazione all'infusione: il 5 % della dose totale è stato somministrato lentamente durante i primi 15 minuti. Se tollerata senza reazioni, la velocità di infusione è stata raddoppiata per i successivi 15 minuti. Se tollerata, l'infusione è stata completata nell'ora successiva per un tempo di infusione totale di 90 minuti.

Se il paziente evidenzia sintomi precoci o segni di reazione all'infusione, interrompere immediatamente l'infusione, somministrare appropriate premedicazioni (antistaminici e/o corticosteroidi a breve azione) e riprendere l'infusione ad una velocità più bassa.

L'uso di diluenti diversi dalla soluzione glucosata 50 mg/mL (5%) per infusione endovenosa o la presenza di qualsiasi agente batteriostatico, come per esempio alcol benzilico, può causare la precipitazione di ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Si raccomanda di collegare la linea di infusione contenente ZOLSKETIL pegylated liposomal all'ingresso laterale di un'infusione endovenosa di soluzione glucosata 50 mg/mL (5%). L'infusione può essere praticata attraverso una vena periferica. Non utilizzare con filtri in linea.