

ANNESS I

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-
PRODOTT**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infuzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 mL ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal fi 2 mg doxorubicin hydrochloride b'formulazzjoni ta' liposoma pegilata.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, formulazzjoni tal-liposomi, huwa doxorubicin hydrochloride enkapsulat f'liposomi li għandhom methoxypolyethylene glycol marbut fil-wiċċi tagħhom (methoxypolyethylene glycol, MPEG). Dan il- process huwa magħruf bħala pegilazzjoni u jħares il-liposomi milli jinqabdu mis-sistema ta' fagoċċi mononukleari (mononuclear phagocyte system, MPS) u dan iżid fil-ħin ta' cirkolazzjoni fid-demm.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Fih soy phosphatidylcholine (mill-fażola soja) kompletament idroġenat - ara sezzjoni 4.3

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Konċentrat għal dispersjoni għall-infuzjoni

Dispersjoni ta' kulur aħmar transluċidu mimlija f'kunjett tal-ħgieg ċar. Meta eżaminat taħt kondizzjonijiet xierqa ta' vižibilità għandu jkun prattikament ħieles minn particelli.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZOLSKETIL pegylated liposomal huwa indikat għal:

- Monoterapija għal pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku, meta jkun hemm riskju kardijaku akbar.
- Trattament għall-kanċer avvanzat tal-ovarji f'nisa li jkunu fallew l-kura preferita bi programm ta' kura kemoterapewтика bbażata fuq il-platinum.
- Flimkien ma' bortezomib għat-trattament ta' majeloma multipla progressiva f'pazjenti li rcievew mill-anqas terapija waħda qabel u li digħi kellhom trapjant jew ma jistax ikollhom trapjant tal-mudullun.
- Trattament ta' sarkoma ta' Kaposi (Kaposi's sarcoma, KS) relatata mal-AIDS f'pazjenti b'għadd ta' CD4 baxx (< 200 CD4 limfociti/mm³) u b'mard mukokutaneju jew vixxerali estensiv.

ZOLSKETIL pegylated liposomal jista' jintuża bħala l-kura kimoterapewтика preferita, jew bħala kemoterapija tal-kura tat-tieni preferenza f'pazjenti b'AIDS-KS b'mard li baqa' jinfirex, jew f'pazjenti intolleranti għal, kimoterapija sistemika kkombinata li ngħatat qabel li fiha mill-inqas tnejn mis-sustanzi li ġejjin: alkaloid vinka, bleomycin, u doxorubicin standard (jew anthracycline ieħor).

ZOLSKETIL pegylated liposomal huwa indikat fl-adulti.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

ZOLSKETIL pegylated liposomal għandu jingħata biss taħt superviżjoni minn onkologu kwalifikat speċjalizżat fl-ghoti ta' sustanzi citotossici.

ZOLSKETIL pegylated liposomal għandu karakteristiċi farmakokinetici uniċi u m'għandux jingħata bħala sostitut ta' formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Pożologija

Kanċer tas-sider/Kanċer tal-ovarju

ZOLSKETIL pegylated liposomal jingħata fil-vina b'doża ta' 50 mg/m² darba kull 4 ġimħat sakemm il-marda ma tibqax tipprogressa u sakemm il-pazjent jibqa' jittollerha t-trattament.

Majeloma multipla

ZOLSKETIL pegylated liposomal jingħata b'30 mg/m² f'jum 4 tar-reġimen ta' 3 ġimħat b'bortezomib bhala infużjoni ta' siegħa mogħtija eżattament wara l-infużjoni ta' bortezomib. Il-programm ta' kura ta' bortezomib jikkonsisti f'1.3 mg/m² f'jiem 1, 4, 8, u 11 kull 3 ġimħat. Id-doża għandha tiġi ripetuta sakemm il-pazjent ikollu rispons b'mod sodisfaċenti u jkun jiflaħ ghall-kura. Jum 4 tad-dožaġġi taż-żewġ prodotti medċinali jista' jkun ittardjat sa 48 siegħa hekk kif ikun meħtieg mill-lat mediku. Id-doži ta' bortezomib għandhom ikunu mill-anqas 72 siegħa 'i bogħod minn xulxin.

KS relatata mal-AIDS

ZOLSKETIL pegylated liposomal jingħata fil-vina b'doża ta' 20 mg/m² kull żewġ jew tlett ġimħat. Evita intervalli iqsar minn 10 ijiem peress li wieħed ma jistax jeskludi li jseħħ kumulu tal-prodott medċinali u žjeda fit-tossiċità. It-trattament tal-pazjenti għal xahrejn jew tlett xħur huwa rrakkommandat biex jinkiseb rispons terapewtiku. Kompli bit-trattament kif ikun jeħtieg biex jinżamm ir-rispons terapewtiku.

Għall-pazjenti kollha

Jekk il-pazjent ikollu sintomi jew sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni bikrin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8), waqqaf l-infużjoni immedjatament, aghqi premedikamenti xierqa (anti-istaminiċi u/jew kortikosterojdi li jaħdmu fuq żmien qasir) u erga' ibda t-trattament b'rata mnaqqsa.

Linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal

Biex timmaniġġja reazzjonijiet avversi bħal ma hi l-palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE), stomatite jew tossiċità ematoloġika, id-doża tista' titnaqqas jew tiġi ttardjata. Linji gwida għat-tibdil tad-dožaġġ ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal minħabba dawn l-effetti mhux mixtieqa jinstabu fit-tabelli hawn taħt. Il-gradazzjoni ta' tossiċità f'dawn it-tabelli hija bbażata fuq il-Kriterja tat-Tossiċità tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (National Cancer Institute Komuni Toxicity Criteria, NCI-CTC).

It-tabelli għal PPE (Tabella 1) u għal stomatite (Tabella 2) jagħtu l-iskeda segwita għal tibdil fid-doża f'provi kliniči fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji (tibdil taċ-ċiklu ta' trattament ta' 4 ġimħat): jekk dawn it-tossiċitajiet isehħu f'pazjenti bil-KS relatata mal-AIDS, iċ-ċiklu ta' 2 jew 3 ġimħat rakkommandat jista' jinbidel b'mod simili.

It-tabella għal tossiċità ematoloġika (Tabella 3) tagħti l-iskeda segwita għal tibdil fid-doża f'provi kliniči fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji biss. It-tibdil tad-dožaġġ għal pazjenti b'AIDS-KS huwa mogħti wara t-Tabella 4.

Tabella 1. Palmar-Plantar eritrodisestesija

	Ġimħa wara d-doża ta' Doxorubicin liposomal pegilat ta' qabel		
Grad ta' tossiċità bl-istimi kurrenti	Ġimħa 4	Ġimħa 5	Ġimħa 6

Grad 1 (hmura tal-ġilda ħafifa, nefha, jew deskwamazzjoni li ma tfixkilx l-attivitajiet ta' kuljum)	Erġa' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgħa oħra.	Erġa' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgħa oħra.	Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura għal intervalli ta' 4 ġimħat.
---	--	--	--

Grad 2 (hmura tal-ġilda, deskwamazzjoni, jew nefha li tfixkel, iżda li ma żżommx mill-attivitajiet normali; nfafet żgħar, ulċerazzjonijiet ta' anqas minn 2 cm fid-dijametru)	Stenna ġimgħa Oħra	Stenna ġimgħa Oħra	Naqqas id-doża b'25 %; erġa' luragħal intervalli ta' 4 ġimħat.
Grad 3 (infafet, ulċerazzjoni, jew nefha li tfixkel il-mixi jew l-attivitajiet normali ta' kuljum; ma tistax tilbes il-ħwejjeg tas-soltu)	Stenna ġimgħa Oħra	Stenna ġimgħa Oħra	Aqta' l- pazjentmit- trattament
Grad 4 (proċess lokalizzat jew miffrux li jikkawża kumplikazzjonijiet infettivi jew li jwassal il-pazjent fis-sodda jew fi sptar)	Stenna ġimgħa Oħra	Stenna ġimgħa Oħra	Aqta' l- pazjentmit- trattament

Tabella 2. Stomatite

	Ġimgħa wara d-doża ta' Doxorubicin liposomal pegilat ta' qabel		
Grad ta' tossiċità bl- istima kurrenti	Ġimgħa 4	Ġimgħa 5	Ġimgħa 6
Grad 1 (ulċeri li ma jweġġgħux, hmura tal- ġilda, jew selħa ħafifa)	Erġa' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta' grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgħa oħra	Erġa' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta' grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgħa oħra	Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura għal intervalli ta' 4 ġimħat jew aqta'l-pazjent mit-trattament skont l-istima tat-tabib
Grad 2 (hmura tal-ġilda bl- ugħiġ, edima, jew ulċeri, iżda tista' tiekkol)	Stenna ġimgħa Oħra	Stenna ġimgħa Oħra	Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura għal intervalli ta' 4 ġimħat jew aqta'l-pazjent mit-trattament skont l-istima tat-tabib

Grad 3 (hmura tal-gilda bl-uġġiġ, edima, jew ulċeri, u ma tistax tiekol)	Stenna Ġimħa Ohra	Stenna Ġimħa Ohra	Aqta' l-pazjentmit-trattament
Grad 4 (teħtieg appoġġ parenterali jew enterali)	Stenna Ġimħa Ohra	Stenna Ġimħa Ohra	Aqta' l-pazjentmit-trattament

Tabella 3. Tossiċità ematoloġika (ANC jew plejlets) – Immaniġġjar ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji

GRAD	ANC	PLEJLETS	TIBDIL
Grad 1	1,500 – 1,900	75,000 – 150,000	Erga' ibda t-trattament mingħajr tnaqqis tad-doża.
Grad 2	1,000 – < 1,500	50,000 – < 75,000	Stenna sakemm ANC \geq 1,500 u plejlets \geq 75,000; erga' ddożamingħajr tnaqqis tad-doża.
Grad 3	500 – < 1,000	25,000 – < 50,000	Stenna sakemm ANC \geq 1,500 u plejlets \geq 75,000; erga' ddożamingħajr tnaqqis tad-doża
Grad 4	< 500	< 25,000	Stenna sakemm ANC \geq 1,500 u plejlets \geq 75,000; naqqas id-doża b'25 % jew kompli bid-doża shiħa uappoġġ tal-fattur tat-tkabbir.

Għall-pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'doxorubicin liposomali pegilat flimkien ma' bortezomib li jkollhom PPE jew stomatite, id-doża ta' doxorubicin liposomali pegilat għandha tkun mibdula hekk kif spjegat f'Tabelli 1 u 2 hawn fuq rispettivament. Tabella 4 hawn taħt tipprovd i-l-iskeda li tiġi segwita għal bidliet fid-doži oħrajn fil-prova klinika fil-kura ta' pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jircievu terapija b'taħħlit ta' doxorubicin liposomali pegilat u bortezomib. Għal informazzjoni aktar dettaljata dwar id-doži ta' bortezomib u aġġustamenti tad-dožaġġi, ara l-SPC ta' bortezomib.

Tabella 4. Aġġustamenti tad-dožaġġ għal terapija kombinata b'doxorubicin liposomali pegilat + bortezomib – pazjenti b'majeloma multipla

Stat tal-pazjent	Doxorubicin pegylated liposomal	Bortezomib
Deni \geq 38 C u ANC < 1,000/mm ³	Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel ir-4 jum; jekk wara ir-4 jum, naqqas id-doża li jmiss b'25 %.	Naqqas id-doża li jmiss b'25 %.
F'kwalunkwe jum tal-ghotja tal-medicina wara Jum 1 ta' kull ċiklu: Għadd tal-plejlets < 25,000/mm ³ Emoglobina < 8 g/dl ANC < 500/mm ³	Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel ir-4 jum; jekk wara ir-4 jum, naqqas id-doża li jmiss b'25 % fiċ-ċikli li jekk bortezomib ikun imnaqqas minħabba tossiċità ematoloġika.*	Tiddożax; jekk 2 doži jew aktar ma jingħatawx f'ċiklu, naqqas id-doża b'25 % fiċ-ċikli li jkun immiss.

Tossicità mhux ematologika mhux relatata mal-mediċina ta' Grad 3 jew 4	Tiddożax sakemm jirkupra għal grad < 2 u naqqas id-doża b'25 % għad-doži kollha sussegwenti.	Tiddożax sakemm jirkupra għal grad < 2 u naqqas id-doża b'25 % għad-doži kollha sussegwenti.
Uġiġi newropatiku jew newropatija periferali	L-ebda tibdil fid-dožaġġi.	Ara l-SMPC għal bortezomib.

* għal aktar informazzjoni dwar l-aġġustamenti fid-doži u d-dožaġġi ta' bortezomib, ara l-SPMC għal bortezomib

Għal pazjenti b'AIDS-KS trattati b'Zolsketil pegylated liposomal, tossicità ematologika tista' tenħtieg tnaqqis fid-doža jew waqfien jew dewmien ġħall-ghoti tat-terapija. Waqqaf it-trattament b'Zolsketil pegylated liposomal temporanjament f'pazjenti meta l-ghadd ta' ANC ikun < 1,000/mm³ u/jew l-ghadd tal-plejlets ikun < 50,000/mm³. Il-G-CSF (jew GM-CSF) jiista' jingħata bħala terapija konkomitanti biex isostni l-ghadd taċ-ċelluli fid-demm meta l-ghadd tal-ANC ikun < 1,000/mm³ fiċ-ċikli sussegwenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment Epatiku

Il-farmakokinetika ta' Doxorubicin liposomal pegilat ippruvata f'numru żgħir ta' pazjenti b'livelli ta' bilirubin totali ġħolja ma kinitx differenti minn dik f'pazjenti b'bilirubin totali normali; madankollu sakemm ma tinkisibx aktar esperjenza, id-dožaġġ ta' doxorubicin liposomal pegilat f'pazjenti li jbatu minn funzjoni epatika indebolita ġħandu jitnaqqas skont l-esperjenza miksuba mill-programmi ta' provi kliniči tas-sider jew tal-ovarji kif ġej: fil-bidu tat-terapija, jekk il-bilirubin ikun bejn 1.2 - 3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'25 %. Jekk il-bilirubin ikun > 3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'50 %. Jekk il-pazjent jittollerla l-ewwel doża mingħajr żjeda ta' bilirubin fis-serum jew ta' enzimi tal-fwied, id-doža għażiex għad-dozha sħiħa għażiex għad-dozha, jid-dozha għalli 2 tista' tiżidied għall-livell ta' dožaġġ li jmiss, jiġifieri, jekk imnaqqas b'25 % għall-ewwel doża, jiżdied għad-dozha sħiħa għażiex għad-dozha 2. Id-dožaġġ jista' jiżdied sad-dozha għalli 2 tista' wara jekk ikun ittollerat. Doxorubicin liposomal pegilat jista' jingħata lil pazjenti b'metastasi fil-fwied u li ġħandhom żieda ta' bilirubin u enzimi tal-fwied 4 darbiet l-ogħla limitatal-medda normali. Qabel jingħata doxorubicin liposomal pegilat, irid jitqies il-funzjoni tal-fwied billi jintużaw it-testijiet kliniči konvenzjonali tal-laboratorju bħalma huma ALT/AST, alkaline phosphotase u bilirubin.

Indeboliment Renali

Peress illi doxorubicin jiġi metabolizzat fil-fwied u jitneħha mill-ġisem mal-bajl, m'għandux ikun meħtieġ tibdil fid-doža. Informazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni (fil-medda ta' tneħħija ta' kreatinina ittestjata ta' 30-156 mL/min) turi li t-tneħħija ta' doxorubicin mhix affettwata mit-thaddim tal-kliewi. M'hemmx informazzjoni dwar pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' anqas minn 30 ml/min.

Pazjenti b'AIDS-KS minħabba li tkun tneħħitilhom il-milsa

Peress illi mhemmx esperjenza ta' pazjenti li tkun tneħħitilhom il-milsa t-trattament b'Zolsketil pegylated liposomal mhux rakkmandat.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hija limitata. Zolsketil pegylated liposomal mhux rakkmandat fi tfal taħt it-18-il sena.

Anzjani

Analizi bbażata fuq popolazzjoni turi li fil-medda t-testjata (21–75 sena) l-età ma tibdilx il-farmakokinetici ta' doxorubicin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zolsketil pegylated liposomal jiġi amministrat bħala infużjoni intravenuża. Għal aktar struzzjonijiet u prekawzjonijiet speċjali dwar kif tiġestixxi (ara sezzjoni 6.6).

Doxorubicin liposomal pegilat m'għandux jingħata bħala injezzjoni bolus jew bħala soluzzjoni mhix dilwita. Huwa rakkommandat li l-pajp tal-infużjoni ta' doxorubicin liposomal pegilat jitqabbad mill-port tal-ġenb ta' infużjoni fil-vina ta' soluzzjoni tal-glucose ta' 5 % (50 mg/ml) biex tiġi dilwita aktar u biex jonqos ir-riskju ta' trombozi u ta' emorraġija f'xi tessuti. L-infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. Tużax flimkien ma' filtri tal-pajp tad-dripp. Doxorubicin liposomal pegilat m'għandux jingħata ġol-muskoli jew fit-tessuti ta' taħt il-ġilda (ara sezzjoni 6.6).

Għal doži < 90 mg: ħallat doxorubicin liposomal pegilat ma' 250 mL soluzzjoni tal-Glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infużjoni.

Għal doži ≥ 90 mg: ħallat doxorubicin liposomal pegilat ma' 500 mL soluzzjoni tal-glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infużjoni.

Kanċer tas-sider/Kanċer fl-utru/Majeloma multipla

Biex jonqsu r-riskji ta' reazzjonijiet mill-infużjoni, l-ewwel doža tingħata b'rata mhux akbar minn 1 mg/minuta. Jekk ma jkunx jidher li hemm reazzjoni għall-infuzjoni, l-infużjonijiet b'doxorubicin liposomal pegilat li jingħata wara din jistgħu jingħata fuq medda ta' 60 minuta.

F'dawk il-pazjenti li jkollhom reazzjoni għall-infużjoni, il-metodu ta' infużjoni għandu jinbidel kif ġej: 5 % tad-doža kollha għandha tigħi infuża bil-mod fl-ewwel 15-il minuta. Jekk din tkun tollerata mingħajr reazzjoni, ir-rata ta' infużjoni tista' tiġi rduppjata għall-15-il minuta ta' wara. Jekk dan ikun tollerat, l-infużjoni tista' titlesta fis-siegħa li jkun imiss bi żmien totali tal-infużjoni ta' 90 minuta.

KS relatata mal-AIDS

Id-doža ta' doxorubicin liposomal pegilat tithallat f'250 mL soluzzjoni tal-glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infużjoni u tingħata bħala infużjoni fil-vina fuq medda ta' 30 minuta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-karawett jew għas-soja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Doxorubicin liposomal pegilat m'għandux jintuża għat-trattament ta' AIDS-KS li jista' jiġi ttrattat b'mod effettiv b'terapija lokali jew sistematika ta' alfa-interferon.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Minħabba d-differenza fil-profilu farmakokineticu u l-iskedi tad-doži, doxorubicin liposomal pegilat m'għandux joqgħod jinbidel ma' formulazzjonijiet oħra ta' doxyrubicin hydrochloride.

Tossicità kardijaka

Huwa rakkommandat li l-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu doxorubicin liposomal pegilat isirilhom monitoraġġ tal-ECG frekwenti u ta' rutina. Tibdil temporanju ta' l-ECG bħal iċċattjar tat-T-wave, dipressjoni tas-segment S-T u arritmiji beninni mhumiex meqjusa bħala sinjal li bilfors għandha titwaqqaf it-terapija b'doxorubicin liposomal pegilat. Madankollu tnaqqis tal-QRS complex jitqies li hu iż-jed indikattiv ta' tossicità kardijaka. Jekk isseħħ din il-bidla, għandu jiġi kkunsidrat it-test l-iż-żed definitiv għad-dannu mijokardijaku b'anthracycline jiġifieri bijopsija endomijokardika.

Metodi iż-żed specifici għall-evalwazzjoni u monitoraġġ tat-thaddim tal-qalb meta mqabbla mal-ECG huma l-kejl tal-frazzjoni tal-hruġ ventrikolari tax-xellug permezz ta' ekokardjografija jew preferibbilment permezz ta' Anġografija Multigated

Angiography,MUGA). Dawn il-metodi għandhom jintużaw bħala rutina qabel ma tinbeda t-terapija b'doxorubicin liposomali pegilat u jerġgħu jsiru perijodikament waqt it-trattament. L-evalwazzjoni tat-thaddim ventrikolari tax-xellug titqies bħala mandatorja qabel kull għotja addizzjonali ta' doxorubicin liposomali pegilat li taqbeż id- doża kumulattiva tul il-ħajja ta' anthracycline ta' 450 mg/m2.

It-testijiet u l-metodi ta' evalwazzjoni msemmija hawn fuq rigward il-monitoraġġ tat-thaddim tal-qalb waqt it-terapija b'anthracycline għandhom isiru fl-ordni li ġej: monitoraġġ ECG, kejl tal-frazzjoni tal- ħruġ ventrikolari tax-xellug, bijopsija endomijkardika. Jekk xi test juri dannu lill-qalb li jista' jkun marbut mat-terapija b'doxorubicin liposomali pegilat, il-benefiċċju li titkompla t-terapija għandu jitqies bir-reqqa f'konfront mar-riskju ta' dannu mijokardjaku.

F'pazjenti b'mard tal-qalb li jeħtieġu trattament, agħti doxorubicin liposomali pegilat biss meta l-benefiċċju jegħleb ir-riskju lill-pazjent.

Oqghod attent għal pazjenti bi thaddim tal-qalb indebolit li jkunu qed jieħdu doxorubicin liposomali pegilat.

Meta jkun hemm suspectt ta' kardjomijopatija, jiġifieri l-frazzjoni ta' ħruġ ventrikolari tax-xellug ikun naqas sostanzjalment meta mqabbel mal-valuri ta' qabel it-trattament u/jew meta l-frazzjoni tal- ħruġ ventrikolari tax-xellug ikun anqas minn valur pronostikament rilevanti (eż., < 45 %), bijopsija endimijkardika tista' tiġi kkunsidrata u l-benefiċċju ta' tkompliha tat-terapija għandu jitqies bir-reqqa fil-konfront mar-riskju ta' žvilupp ta' dannu irreversibli fil-qalb.

Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva minħabba kardjomijopatija tista' sseħħi għall-gharrieda, mingħajr tibdil fl-ECG minn qabel u jista' jseħħi ukoll wara bosta ġimħat li tkun intemmet it-terapija.

Wieħed għandu joqghod attent rigward pazjenti li jkunu nghataw anthracyclines oħra. Id-doża totali ta' doxorubicin hydrochloride għandha tinkludi wkoll kull terapija preċedenti (jew konkomitanti) li fiha sustanzi kardjotossici bħalma huma anthracyclines/anthraquinones jew eż., 5-fluorouracil. Il- kardjotossicità tista' sseħħi ukoll f'dozi kumulattivi ta' anthracycline ta' anqas minn 450 mg/m2 f'pazjenti li jkunu hadu l-irradjazzjoni medjastinali jew dawk li jkunu qiegħdin jieħdu wkoll terapija b'cyclophosphamide.

Il-profil ta' sigurtà kardijaka għall-iskeda ta' dožaġġ irrakkomanda kemm għall-kanċer tas-sider kemm għal dak tal-ovarji (50 mg/m2) hu simili għall-profil ta' 20 mg/m2 f'pazjenti bl-AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8)

Majelosoppressjoni

Hafna pazjenti trattati b'doxorubicin liposomali pegilat ikollhom linja bażika ta' majelosoppressjoni minħabba fatturi bħalma huma mard tal-HIV pre-eżistenti jew għadd kbir ta' medicijni li jittieħdu b'mod konkomitanti jew ittieħdu qabel jew tumuri li jinvolvu l-mudullun. Fil-prova ewlenija f'pazjenti b'kanċer ovarju li ħadu trattament b'doża ta' 50 mg/m2, il-majelosoppressjoni kienet ġeneralment hafifa jew moderata, reversibbli u ma kinetx marbuta ma' episodji ta' infezzjoni newtropenika jew sepsis.

Barra minn dan, fi prova klinika bil-kontrolli ta' doxorubicin liposomali pegilat vs. topotecan, l-inċidenza ta' sepsis relatata mat-trattament kienet sostanzjalment anqas fil-pazjenti b'kanċer tal-ovarju ttrattati b'doxorubicin meta mqabbla mal-kategorija ta' pazjenti li nghataw trattament b'topotecan. Inċidenza baxxa simili ta' majelosoppressjoni nistebet f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku li nghataw doxorubicin liposomali pegilat bħala l-kura preferita fi prova klinika. B'kuntrast mal-esperjenza f'pazjenti li jibat minn kanċer tas-sider jew tal-ovarji, il-majelosoppressjoni tidher li hija reazzjoni avvers li jillimita d-doża f'pazjenti bl-AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8). Minħabba l-potenzjal ta' soppresjoni tal-mudullun, l-għadd perijodiku taċ-ċelluli tad-demm għandu jsir ta' spiss waqt it- trattament

b'doxorubicin liposomal pegilat, u tal-anqas qabel kull doža ta' doxorubicin liposomal pegilat.

Majelosoppressjoni gravi u persistenti, tista' twassal għal superinfezzjoni jew fsada.

Fi studji kliniči bil-kontrolli f'pazjenti b'AIDS-KS mqabbla ma' oħra jnitrattati bi programm ta' kura li jikkonsisti minn bleomycin/vincristine, l-infezzjonijiet opportunističi dehru li kienu iż-żejjed frekwenti bit-trattament b'doxorubicin liposomal pegilat. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikunu konxji ta' din l-inċidenza ogħla u jieħdu l-passi meħtieġa.

Malinni ematoloġiċi sekondarji

Bhal ma jiġi b'sustanzi antineoplastici oħra li jagħmlu ħsara fid-DNA, ġew rappurtati lewċemiji majelodiċi sekondarji akuti u majelojdisplażi f'pazjenti li jkunu hadu trattament ikkombinat ma' doxorubicin. Għalhekk, kwalunkwe pazjent li jkun qed jingħata doxorubicin pegylated liposomal għandu jinżamm taħt superviżjoni ematoloġika.

Neoplażmi orali sekondarji

Każiġiet rari hafna ta' kanċer orali sekondarju ġew rapportati f'pazjenti b'esponent fit-tul (aktar minn sena) għal doxorubicin liposomal pegilat jew dawk li rċevew doža kumulattiva ta' dexorubicin liposomal pegilat akbar minn 720 mg/m2. Każiġiet ta' kanċer orali sekondarju kienu dijanostikati kemm waqt il-kura b'doxorubicin liposomal pegilat, u sa 6 snin wara l-aħħar doža. Pazjenti għandhom jiġu eżaminati f'intervalli regolari għall-preżenza ta' ulċerazzjoni orali jew għal skonfort orali li jista' jkun indikattiv ta' kanċer orali sekondarju.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Reazzjonijiet serji marbuta mal-infużjoni u li xi kultant jistgħu jkunu ta' theddida għal ħajja, li huma kkaratterizzati minn reazzjonijiet bħal tal-allergiji jew ta' anafilattojdiċi, b'sintomi li fosthom insibu l-ażma, fwawar, raxx b'urtikarja, uġiġi fis-sider, deni, pressjoni għolja, takikardja, hakk, għaraq, qtugħi ta' nifs, edima fil-wiċċ, dehxiet, uġiġi fid-dahar, tagħrifis fis-sider u fil-griżmejn u/jew pressjoni baxxa jistgħu jseħħu f'temp ta' minuti minn meta tinbeda l-infużjoni b'doxorubicin liposomal pegilat. Rari hafna, konvulsjonijiet kienu relatati ma' reazzjonijiet tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Il-waqfien tal-infużjoni għal xi hin is-soltu tirriżolvi dawn is-sintomi mingħajr terapija oħra. Madankollu għandu jkun hemm lesti għall- użu immedjat il-mediċini għat-trattament ta' dawn is-sintomi (eż. anti-istaminiċi, kortikosterojdi, adrenalina u mediċini kontra l-konvulsjonijiet) kif ukoll tagħmir ta' emerġenza. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti t-trattament jista' jergħa jinbeda wara li s-sintomi kollha jkunu għebu, mingħajr ma jerġgħu jseħħu. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni rari jseħħu wara l-ewwel čiklu ta' trattament. Biex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni l-ewwel doža għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome tal-Palmar plantar eritrodistesija (PPE)

PPE hija karatterizzata minn raxx makulari aħmar li juġġha u li jidher f'daqqa fil-ġilda. F'pazjenti li jkollhom dan l-avveniment, huwa ġeneralment jidher wara żewġ jew tliet čikli ta' trattament. Titjib fil-kondizzjoni ġeneralment iseħħi fi żmien ġimgha sa' ġimaginej, u f'xi każiġiet, jista' jieħu sa 4 ġimħat jew aktar biex ifieq ghalkollox. Pyridoxine b'doža ta' 50-150 mg kuljum u kortikosterojdi ntużaw għall-profilassi u t-trattament ta' PPE, madankollu, dawn it-terapiji ma' ġewx evalwati fi provi ta' fażi III. Strategiċi oħra biex jevitaw u jittrattaw PPE jinkludu li żżom l-idejn u s-saqajn friski, billi tesponihom għal ilma frisk (tgħaddis fl-ilma, banjjiet, jew għawm), tevita shana eċċessiva/ilmu shun wisq u ma żżommhomx ristretti (l-ebda kalzetti, ingwanti, jew żraben li huma ssikkati). PPE tidher li hija marbuta primarjament mal-iskeda tad-doža u tista' titnaqqas billi ttawwal l-intervall tad-doža b'minn ġimħasa ġimaginej (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, din ir-reazzjoni tista' tkun severa u tiddebbulixxi f'xi pazjenti u tista' tkun

teħtieg it-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, interstitial lung disease)

Ģie osservat mard interstizjali tal-pulmun (ILD), li jista' jkollu bidu akut, f'pazjenti li kienu qed jirċieu doxorubicin liposomal pegilat, inkluži każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw aggravar tas-sintomi respiratorji bħal dispnea, sogħla xotta, u deni, ZOLSKETIL pegylated liposomal għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi investigat minnufih. Jekk jiġi kkonfermat ILD, ZOLSKETIL pegylated liposomal għandu jiġi mwaqqaf u l-pazjent jiġi ttrattat kif xieraq.

Estravażjoni

Għalkemm nekroži lokali wara estravażjoni ġiet irrappurtata b'mod rari ħafna, Caelyx pegylated liposomal huwa meqjus li huwa irritant. Studji fl-annimali jindikaw li l-ghoti ta' doxorubicin hydrochloride bhala formulazzjoni liposomal tnaqqas il-possibbiltà ta' koriment b'estravażjoni. Jekkiseħħu kwalunkwe sinjalji jew sintomi ta' estravażjoni (eż., tingiż, eritema) waqqaf l-infuzjoni immedjatament u erga' ibda ġo vina oħra. L-applikazzjoni tas-silg fuq il-post tal-estravażjoni għal madwar 30 minuta jista' jgħin biex itaffi r-reazzjoni lokali. Caelyx pegylated liposomal m'għandux jingħata permezz tar-rotta ta' ġol-musklolu jew taħt il-ġilda.

Pazjenti dijabetici

Doxorubicin liposomal pegilat fih s-sucrose u li d-doża tingħata f'soluzzjoni ta' glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infuzjoni.

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża u huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Għal reazzjonijiet avversi komuni li jeħtiegu tibdil fid-doża jew twaqqif ara sezzjoni 4.8.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji formali dwar interazzjoni ma' prodotti medicinali b'doxorubicin liposomal pegilat, għalkemm provi ta' kombinament tal-faži II ma' sustanzi kimoterapewti konvenzjonali twettqu f'pazjenti b'forom ta' malinni ġinekologi. Oqgħod attent meta jintuża flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li ma jaqblux ma' doxorubicin hydrochloride standard. Bħal preparazzjonijiet b'doxorubicin hydrochloride oħra, Doxorubicin liposomal pegilat jista' jippotenzja t-tossicità ta' terapiji kontra l-kancer oħrajn. Fi provi klinici f'pazjenti li kellhom tumuri solidi (fosthom fis-sider u ovarji) li nghataw fl-istess żmien cyclophosphamide jew taxanes, ma rriżultawx tossicitajiet oħra ġodda. F'pazjenti b'AIDS ġie rrappurtat li kien hemm tharrix ta' cistite emorraġika indotta minn cyclophosphamide u żjeda fl-epatossalit ta' 6-mercaptopurine meta jintuża doxorubicin hydrochloride standard. Kawtela għandha tiġi eż-żejtata meta jingħataw sustanzi citoħħossiċi oħra, speċjalment sustanzi majelħossiċi, fl-istess żmien.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontracezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minħabba l-potenzjal ġenotossiku ta' doxorubicin hydrochloride (ara sezzjoni 5.3), in-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontracezzjoni effettivi waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'doxorubicin pegylated liposomal t u għal 8 xhur wara t-testija tat-trattament.

L-irġiel huma rrakkomandati li jużaw miżuri kontracettili effettivi u li ma jkollhomx tarbijha waqt li jkunu qed jirċieu doxorubicin pegylated liposomal u għal 6 xhur wara t-testija tat-trattament.

Tqala

Huwa maħsub li doxorubicin hydrochloride jikkawża difetti gravi tat-tweldi meta jingħata waqt it-tqala. Għalhekk, doxorubicin liposomal pegilat m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhux

meħtieg.

Treddiġ

Mhux magħruf jekk doxorubicin liposomal pegilat jiġix eliminat mal-ħalib tas-sider. Minħabba li ħafna prodotti mediċinali, li jinkludu anthracyclines, jiġu eliminati mal-ħalib tas-sider u minħabba li jista' jkun hemm effetti avversi serji fit-trabi li jkunu qed jitreddgħu, għalhekk l-ommijiet għandhom jieq fu milli jreddgħu qabel ma jibdew it-trattament b'doxorubicin liposomal pegilat. Esperti tas-sahha jirrakkomandaw illi nisa infettati bl-HIV ma jreddgħux lill-uliedhom f'kwalunkwe ċirkostanza biex ma jgħaddulhomx l-infezzjoni tal-HIV.

Fertilità

L-effett ta' doxorubicin hydrochloride fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex evalwat (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Doxorubicin liposomal pegilat m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, fl-istudji klinici li saru s'issa, l-istrudament u n-nghas ġew assocjati mal-użu ta' doxorubicin liposomal pegilat b'mod mhux frekwenti (< 5%). Pazjenti li jbatu minn dawn l- effetti għandhom jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 20\%$) kienu newtropenija, nawsja, lewkopenija, anemija u għeja.

Reazzjonijiet avversi severi (reazzjonijiet avversi ta' Grad 3/4 li seħħew fi $\geq 2\%$ tal-pazjenti) kienu newtropenija, PPE, lewkopenija, limfopenija, anemija, tromboċitopenija, stomatite, għeja, dijarea, rimettar, nawsja, deni, dispnea, u pulmonite. Reazzjonijiet avversi severi rrappurtati b'mod anqas frekwenti kienu jinkludu pulmonite bi Pneumocystis jirovecii, u ġiġi fl-addome, infezzjoni b'ċitomegalovirus inkluż korjoretiniti b'ċitomegalovirus, astenja, waqtien tal-qalb, insuffiċjenza tal- qalb konġestiva, embolizmu fil-pulmun, tromboflebite, trombozi fil-vini, reazzjoni anaflattika, reazzjoni anaflaktojd, nekrolizi, tossika tal-epidermide u sindrome ta' Stevens-Johnson.

Listo ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 5 tiġi fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li seħħew f'pazjenti li kienu qed jircieu Caelyx pegylated liposomal f'4,231 pazjent għat-trattament ta' kanċer tas-sider, kanċer tal- ovarji, majeloma multipla u KS marbuta mal-AIDS. Huma inkluži wkoll reazzjonijiet avversi ta' warat-tqegħid fis-suq, indikati b'“b”. Il-frekwenzi huma ddefiniti bhala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, fejn rilevanti, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħiġi dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'doxorubicin liposomal pegilat

Klassi tas-Sistemiu tal-Organ	Frekwenzi Il-Gradi Kollha	Reazzjoni avversa tal-mediċina
Infezzjoni u infestazzjoni	Komuni	Sepsis
		Pulmonite
		Pulmonite bi Pneumocystis jirovecii
		Infezzjoni b'ċitomegalovirus inkluż

		korjoretinite b'ċitomegalovirus Infezzjoni b'Mycobacterium avium complex Kandidjaži Herpes zoster Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Infezzjoni Infezzjoni fin-naħha ta' fuq tal-apparat tan-nifs Kandidjaži fil-ħalq Follikulite Faringite Nażofaringite
	Mħux komuni	Herpes simplex Infezzjoni bil-fungu
	Rari	Infezzjoni opportunistika (inkluž <i>Aspergillus, Istoplažma, Iżospora, Legionella, Mikrosporidjum, Salmonella, Stafilococcus, Toksoplažma, Tuberkuloži)^a</i>
Neoplažmi beninni, malinniu dawk mhux specifikati (inkluži cesti u polipi)	Mħux magħruf	Lewkimja majelojde akuta ^b Sindrome mijelodisplastiku ^b Neoplažmu fil-ħalq ^b
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Lewkopenija Newtopenija
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Limfopenija
		Anemija (inkluž ipokromika)
	Komuni	Tromboċitopenija
		Newtopenija bid-deni
	Mħux komuni	Panċitopenija
		Tromboċitoži
	Rare	Insuffiċjenza tal-mudullun tal-ġħadam
Disturbi fis- sistema immuni	Mħux komuni	Sensittività eċċessiva
		Reazzjoniji anafilattika
	Rari	Reazzjoni anafilaktojd
Disturbi fil- metaboliżmu u n-nutriżjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-apptit
	Komuni	Kakeksja
		Deidratazzjoni
		Ipokalimja
		Iponatrimja
		Ipoklaċimja
	Mħux komuni	Iperkalimja
		Ipomanjesimja
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Stat ta' konfużjoni
		Ansjetà
		Depressjoni
		Insomnja
Disturbi fis-	Komuni	Newropatija periferali
		Newropatija tas-sensazzjoni periferali

		Nevralgija
		Parestežja
		Ipoestežja
		Disgewżja
		Ugħiġ ta' ras
		Letargija
		Sturdament
	Mħux komuni	Polinewropatija
		Konvulżjoni
		Sinkope
		Disestežja
		Hedla tan-ṅgħas
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite
	Mħux komuni	Vista mċajprā
		Żieda fil-ħruġ tad-dmugħ
	Rari	Retinite
Disturbi fil-qalb ^a	Komuni	Takikardija
	Mħux komuni	Palpitazzjonijiet
		Waqtien tal-qalb
		Insuffičjenza tal-qalb
		Insuffičjenza tal-qalb kongestiva
		Mijopatija tal-qalb
		Tossiċità tal-qalb
	Rari	Arritmija tal-ventrikulu
		Imblokk f'fergħa ta' ghadd ta' nervituri fin-naħha tal-lemin tas-sistema ta'
		Disturb fil-konduzzjoni
		Imblokk atrijovetrikulari
		Čjanoži
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja
		Pressjoni baxxa
		Flushing
	Mħux komuni	Emboлизmu fil-pulmun
		Nekroži fil-post tal-infuzjoni (inkluż nekroži
		Flebite
		Pressjoni ortostatika baxxa
	Rari	Tromboflebite
		Tromboži fil-vini
		Vażodilatazzjoni
Disturbi respiratorji toraciċi u medjastinali	Komuni	Dispneja
		Dispneja meta tagħmel sforz fiżiku
		Epistassi
		Sogħla
	Mħux komuni	Ażma
		Skumdità fis-sider
	Rari	Tagħfis fil-gerżuma
	Mħux Magħruf	Mard interstizjali tal-pulmun

Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Stomatite
		Nawsja
		Rimettar
		Dijarea
		Stitikezza
	Komuni	Gastrite
		Stomatite aftuża
		Ulċerazzjoni fil-ħalq
		Dispepsja
		Disfaġja
		Ostjofaġite
		Ugħiġ fl-addome
		Ugħiġ in-naħa ta' fuq tal-addome
		Ugħiġ fil-ħalq
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Halq xott
		Gass
		Ġinġivite
	Rari	Glossite
		Ulċerazzjoni fix-xofftejn
	Komuni ħafna	Sindrome ta' eritrodisesteżja tal-keff
		Raxx (inkluż eritematuż, makulopapulari u
		Alopeċja
		Taqxir tal-ġilda
	Komuni	Bzieżaq
		Ġilda xotta
		Eritema
		Hakk
		Iperidroži
		Pigmentazzjoni żejda fil-ġilda
		Dermatite
	Mhux komuni	Dermatite li twaqqa' l-qxur
		Akne
		Ulċera fil-ġilda
		Dermatite allergika
		Urtikarja
		Telf ta' kulur tal-ġilda
		Petekje
		Disturb fil-pigmentazzjoni
		Disturb fid-dwiefer
	Rari	Nekrolizi tossika tal-epidermide
		Eritema multiforme
		Dermatite bulluża
		Keratożi likenojde
	Mhux magħruf	Sindrome ta' Stevens Johnsonb
Disturbi muskoloskeletalici u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Ugħiġ muskuloskeletaliku (inkluż ugħiġ muskuloskeletaliku fis-sider, ugħiġ fid-dahar, ugħiġ fl-idejn jew fis-saqajn)

	Komuni	Spažmi fil-muskoli
		Mijalgja
		Artralgja
		Ugħiġ fl-ġħadam
	Mħux komuni	Dghufija fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva	Mħux komuni	Ugħiġ fis-sider
	Rari	Infezzjoni fil-vażina
		Eritema fl-iskrotum
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Deni
		Għeja
	Komuni	Reazzjoni marbuta mal-infuzjoni
		Ugħiġ
		Ugħiġ fis-sider
		Mard jixbah l-influwenza
		Tkexxix ta' bard
		Infjammazzjoni fil-mukuża
		Astenja
		Telqa fil-ġisem mingħajr sinjali ta'
		Edima
		Edima periferali
	Mħux komuni	Estravażjoni fil-post tal-ġħoti
		Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni
		Edema fil-wiċċ
		Ipertermja
	Rari	Disturb fil-membrana mukuża
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
	Mħux komuni	Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra
	Rari	Riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (inkluż żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda fl-alanine aminotransferase u żieda fl-aspartate aminotransferase)
		Żieda fil-kreatina fid-demm
Koriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mħux komuni	Fenomeno ta' tiġid ta' infjammazzjoni fil-ġilda minħabba radjazzjoni precedenti

a Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi

b Reazzjoni avversa wara t-tqegħid fis-suq

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Palmar-plantar eritrodisasteżja

L-aktar effett komuni mhux mixtieq irrapportat fi provi kliniči tas-sider/tal-ovarji kien eritrodisetesi (PPE). L-inċidenza globali rrappurtata ta' PPE kienet 41.3% u 51.1% fil-provi kliniči

tas-sider u tal-ovarji, rispettivament. Dawn l-effetti kienu fil-biċċa l-kbira ħfief, b'każijiet severi (grad 3) rrappurtati f'16.3% u fi 19.6% tal-pazjenti. L-inċidenza rrappurtata ta' każijiet ta' theddida ġħall-hajja (grad 4) kienet ta' < 1%. PPE b'mod mhux frekwenti wasslet ġħal twaqqif permanenti tat-trattament (1.9% u 10.8%). PPE għiet irrappurtata f'16% tal-pazjenti b'majeloma multipla trattati b'doxorubicin liposomali pegilat flimkien ma' bortezomib f'terapija ta' kombinazzjoni. PPE ta' grad 3 għiet irrappurtata f'5% tal-pazjenti. Ma għiet irrappurtata l-ebda PPE ta' grad 4. Ir-rata ta' PPE kienet b'mod sostanzjali aktar baxxa fil-popolazzjoni b'AIDS-KS(1.3% il-gradi kollha, 0.4% PPE ta' grad 3, l-ebda PPE ta' grad 4). Ara sezzjoni 4.4.

Infezzjonijiet opportunistici

Effetti respiratorji mhux mixtieqa seħħew b'mod komuni fl-istudji kliniči ta' doxorubicin liposomali pegilat u jistgħu jkunu marbuta ma' infezzjonijiet opportunistici (OI's, opportunistic infections) fil-popolazzjoni bl-AIDS. Infezzjonijiet opportunistici jiġu osservati f'pazjenti b'KS wara l-ghoti ta' doxorubicin liposomali pegilat, u jiġu osservati b'mod frekwenti f'pazjenit b'immunodefīċjenza kkaġunatamill-HIV. L-aktar OI's osservati b'mod frekwenti fl-istudji kliniči kienu kandidjas, citomegalovirus, herpes simplex, pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii*, u mycobacterium avium complex.

Tossiċità tal-qalb

Inċidenza ogħla ta' insuffiċjenza tal-qalb konġestiva hi marbuta mat-terapija b'doxorubicin f' doži kumulattivi tul il-ħajja ta' > 450 mg/m² jew f' doži aktar baxxi f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku.

Bijopsiji endomijkardiċi f'disa' minn ghaxar pazjenti li kienu qegħdin jieħdu doži kumulattivi ta' doxorubicin liposomali pegilat akbar minn 460 mg/m² ma wrew l-ebda prova ta' kardjomijopatija minħabba anthracycline. Id-doża rakkomandata ta' doxorubicin liposomali pegilat ġħal pazjenti b'AIDS- KS hi ta' 20 mg/m² kull ħmistax jew tlett ġimġħat. Id-doża kumulattiva li biha l-kardjotossicità ssir problema ġħal dawn il-pazjenti bl-AIDS-KS (> 400 mg/m²) tkun teħtieg aktar minn 20 kors ta' terapijab' doxorubicin liposomali pegilat fuq 40 sa 60 ġimġħa.

Barra minn dan saru bijopsiji endomijkardijaċi fi 8 pazjenti b'tumuri solidi b'doži kumulattivi ta' anthracycline ta' 509 mg/m² – 1,680 mg/m². Il-medda ta' livelli ta' kardjotossicità Billingham kienu ta' gradi 0 - 1.5. Dawn il-punteggi fil-gradazzjoni huma konsistenti ma' nuqqas ta' tossiċità kardijaka jewtossiċità kardijaka ħafifa.

Fil-prova ewlenija ta' fażi III versus doxorubicin, 58/509 (11.4 %) individwi magħżula b'mod każwali(10 trattati b'doxorubicin liposomali pegilat b'doża ta' 50 mg/m²/kull 4 ġimġħat versus 48 ittrattati b'doxorubicin liposomali pegilat b'doża ta' 60 mg/m²/kull 3 ġimġħat) laħqu l-kriterji skond il-protokoll ġħall-kardjotossicità waqt it-trattament u/jew wara t-trattament. Il-kardjotossicità għiet deskritta bħalatnaqqis ta' 20 punt jew iżjed mill-linjal bażika jekk l-LVEF baqa' fil-medda normali jew tnaqqas b' 10 punti jew aktar jekk l-LVEF sar anormali (anqas mill-limitu l-iżjed baxx tan-normali). L-ebda wieħed mill-10 pazjenti trattati b'doxorubicin liposomali pegilat li kellhom kardjotossicità skont il-kriterji LVEF ma žviluppa sinjali jew sintomi ta' CHF. B'kuntrast ma' dan, 10 mit-48 individwu b'doxorubicin li kellhom kardjotossicità skont il-kriterji LVEF žviluppaw ukoll sinjali u sintomi ta' CHF.

F'pazjenti b'tumuri solidi, fosthom sottogrupp ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji, ittrattati b'doża ta' 50 mg/m²/ċiklu b'doži ta' anthracycline kumulattivi ġħall-ħajjithom sa 1,532 mg/m², l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka klinikament sinifikanti kienet baxxa. Mill-418-il pazjent ittrattati b'doxorubicin liposomali pegilat 50 mg/m²/ċiklu u li kellhom kejl ta' linjal bażika ta' frizzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) u almenu kejl wieħed ta' wara l-kura mkejjel b'skan MUGA, 88 pazjent kellhom doża kumulattiva ta' anthracycline ta' > 400 mg/m², livell ta' esponenti assoċċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità kardjavaskolari b'doxorubicin konvenzjonali. 13 biss minn dawn it-88 pazjent (15%) kellhom mill-anqas tibdil wieħed klinikament sinifikanti fil-valur tal-LVEF tagħhom, definit

bħala valur LVEF anqas minn 45% jew tnaqqis ta' mill-anqas 20 punt mill-linja bażika. Barra minn dan pazjent 1 biss (doża kumulattiva ta' anthracycline ta' 944 mg/m^2), waqqaf it-trattament minħabba sintomi kliniči ta' insuffiċjenza tal-qalb konġestiva.

Fenomenu ta' tiġid ta' infjammazzjoni fil-ġilda minħabba radjazzjoni preċedenti

Tiġid ta' reazzjoni fil-ġilda minħabba radjoterapija preċedenti seħħet b'mod mhux komuni bl-użu ta' doxorubicin liposomal pegilat.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodottmedicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendici V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva akuta b'doxorubicin hydrochloride żžid l-effetti tossici ta' mukożite, lewkopenija utromboċitopenija. It-trattament ta' doża eċċessiva akuta ta' pazjent gravement majelosoppress tikkonsisti fit-teħid l-isptar, antibijotiċi, trasfużjonijiet ta' plejtlets u granuloċiti u trattament sintomatiku tal-mukożite.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi ċitotossici (anthracyclines u sustanzi relatati) Kodiċi ATC: L01DB01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Is-sustanza attiva hija doxorubicin hydrochloride, antibijotiku anthracycline ċitotossiku li jiġi minn *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Il-mekkaniżmu preċiż tal-attività antitumurali ta' doxorubicin mhux magħruf. B'mod ġenerali huwa maħsub illi l-impediment tad-DNA, RNA u tas-sinteżi ta' proteini huma responsabbi għall-biċċa l-kbira tal-effetti ċitotossici. Dan probabliment huwa ir-riżultat tal-interkalar ta' anthracycline bejn il-pari ta' bażijiet ħdejn xulxintal-elika doppja tad-DNA u b'hekk iżommu milli tissepara biex titkattar.

Effikacċja klinika u sigurtà

Studju każwali ta' fażi III ta' doxorubicin liposomal pegilat versus doxorubicin f'pazjenti b'kanċer tas- sider metastatiku tlesta f'509 pazjent. Il-mira stabbilita skont il-protokoll biex jintwera li doxorubicin liposomal pegilat mhux inferjuri għal doxorubicin ntlaħqet, il-proporzjon ta' riskju (Hazard ratio, HR) għal sopravivenza minn progressjoni tal-marda (progression free survival, PFS) kien 1.00 (95 % Intervall kundidenzjali (CI) għal HR=0.82 - 1.22). It-trattament HR għall-PFS meta rrangat għall-varjanti mbassra kien konsistenti ma' PFS għall-popolazzjoni ITT.

L-analiżi primarja ta' kardjotossicità wriet li r-riskju li jiżviluppa każ kardijaku bħala funzjoni ta' dożakumulattiva ta' anthracycline kien iżjed baxx b'mod sinifikanti meta jintuża doxorubicin liposomal pegilat milli doxorubicin ($\text{PR}=3.16$, $p < 0.001$). F'dozi kumulattivi ogħla minn 450 mg/m^2 ma seħħewx każiġiet kardijaċi b'doxorubicin liposomal pegilat.

Studju komparativ ta' fażi III ta' doxorubicin liposomal pegilat versus topotecan f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji epiteliali wara li falliet il-kura preferita, kemoterapija bażata fuq il-platinum kienet tlestief 474 pazjent. Kien hemm beneficiċju fis-sopravivenza ġeneral (OS) għall-pazjenti trattati b'doxorubicin fuq dawk b'topotecan kif jidher mill-proporzjon ta'

periklu (HR) ta' 1.216 (95 % CI; 1.000; 1.478), p=0.050. Ir-rati ta' sopravivenza f'etajiet ta' sena, 2 u 3 snin kienu 56.3 %, 34.7 % u 20.2 % rispettivamente fuq doxorubicin, imqabbla ma' 54.0 %, 23.6 % u 13.2 % fuq topotecan.

Għas-sottogrupp ta' pazjenti li kellhom marda sensittiva għall-platinum, id-differenza kienet akbar: HR ta' 1.432 (95 % CI; 1.066; 1.923), p=0.017. Ir-rati ta' sopravivenza f'etajiet ta' sena, 2 u 3 snin kienu 74.1 %, 51.2 % u 28.4 % rispettivamente fuq doxorubicin liposomal pegilat, imqabbla ma' 66.2 %, 31.0 % u 17.5 % fuq topotecan.

It-trattamenti kienu simili fis-sottogrupp ta' pazjenti b'marda refrattorja tal-platinum: HR ta' 1.069(95 % CI; 0.823; 1.387), p=0.618. Ir-rati ta' sopravivenza f'etajiet ta' sena, 2 u 3 snin kienu ta' 41.5 %, 21.1 % u 13.8 % rispettivamente b'doxorubicin liposomal pegilat, imqabbla ma' 43.2 %, 17.2 % u 9.5 % fuq topotecan.

Studju multiċentriku, open-label, bi gruppi paralleli, każwali ta' fazj III li qabbel is-sigurtà u l- effikacċja tat-terapija kombinata b'doxorubicin liposomal pegilat u bortezomib ma' monoterapija b'bortezomib f'pazjenti b'majeloma multipla li rċevew mill-anqas terapija 1 minn qabel u li ma avvanzawx filwaqt li kienu qed jircievu terapija bbażata fuq anthracycline, sar f'646 pazjenti. Kien hemm titjib sinifikanti fil-punt aħħari primarju għaż-żmien biex avvana (time to progression, TTP) għall-pazjenti kkurati bit-terapija kombinata b'doxorubicin liposomal pegilat u bortezomib meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'monoterapija b'bortezomib hekk kif indikat b'riskju mnaqqas (risk reduction, RR) ta' 35 % (95 % CI: 21-47 %), p < 0.0001, ibbaż fuq 407 kaž ta' TTP. It-TTP medjan kien 6.9 xħur għall-pazjenti fuq monoterapija b'bortezomib meta mqabbel ma' 8.9 xħur għall-pazjenti fuq terapija kombinata b'doxorubicin liposomal pegilat u bortezomib. Analizi interim definita mill- protokol (ibbażata fuq 294 kaž ta' TTP) ikkawżat waqfien kmieni tal-istudju għall-effikaċċja. Din l- analizi interim uriet tnaqqis fir-riskju TTP ta' 45 % (95 % CI: 29-57 %), p < 0.0001. It-TTP medjan kien 6.5 xħur għall-pazjenti fuq monoterapija b'bortezomib meta mqabbel ma' 9.3 xħur għall-pazjenti fuq terapija kombinata b'doxorubicin liposomal pegilat u bortezomib. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kien jikkostitwixx l-analizi finali definita mill-protokol. L-analizi finali għal sopravivenza globali (overall survival, OS) li saret wara sussegwirsi medjan ta' 8.6 snin ma' wriet ebda differenza sinifikanti fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-OS medjan kien ta' 30.8 xħur (95% CI; 25.2-36.5 xħur) għal pazjenti li qegħdin fuq monoterapija ta' bortezomib u 33.0 xahar (95% CI; 28.9-37.1 xħur) għal pazjenti fuq terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal pegilat flimkien ma'bortezomib.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Doxorubicin liposomal pegilat huwa formulazzjoni liposomal pegilata li ddum tiċċirkola ta' doxorubicinhydrochloride. Il-liposomi pegilati fihom segmenti mlaqqma fil-wiċċi tal-hydrophilic polymer methoxypolyethylene glycol (MPEG). Dawn il-kategoriji ta' MPEG linejari johorġu mill-wiċċi tal-liposoma biex joħolqu kisja protettiva li tnaqqas l-interazzjonijiet bejn il-membrana b'żewġ saffi ta' lipid u l-komponenti tal-plażma. Dan jippermetti lil-liposomi ta' doxorubicin liposomal pegilat li jiċċirkolaw għal perijodi twal fid-dem. Il-liposomi pegilati huma żgħar bizzejjed (dijametru medju madwar 100 nm) biex jgħaddu shaħ (barra mill-vini) minn vini tad-demm difettużi li jkunu jissupplixxu lit-tumuri. Ix-xhieda ta' penetrazzjoni ta' liposomi pegilati mill-vini tad-demm u d-dħul tagħhom u akkumulu fit-tumuri intwerew fi ġrieden b'tumuri C-26 karċinoma tal-kolon u fi ġrieden transġeniċi b'leżjonijiet bħall-KS. Il-liposomi pegilati għandhom ukoll matriċi lipida ta' permeabilità baxxa u sistema interna ta' baffer akweju li jaħdmu flimkien biex iż-żommu doxorubicin hydrochlorideen kapsulat fil-ħin ta' residenza tal-liposoma fiċ-ċirkolazzjoni.

Il-famakokinetiċi tal-plażma fil-bniedem ta' doxorubicin liposomal pegilat tvarja b'mod sinifikanti minndik rappurtata fil-letteratura għall-preparati ta'doxorubicin hydrochloride

standard. F'doži iżjed baxxi ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$) doxorubicin liposomal pegilat wera farmakokinetika linejari. Fil-medda ta' dožagg ta' $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ doxorubicin liposomal pegilat wera farmakokinetic ī mhux-linejari.

Doxorubicin hydrochloride standard wera distribuzzjoni estensiva fit-tessut (volum ta' distribuzzjoni: 700 sa 1,000 l/m^2) u tneħħija ta' eliminazzjoni mghaġġla mill-ġisem (24 sa 73 l/h/m^2). B'kuntrast ma' dan, il-profil farmakokinetiku ta' doxorubicin liposomal pegilat juri li doxorubicin jinżamm principally fil-volum ta' fluwidu vaskolari u li t-tneħħija ta' doxorubicin liposomal pegilat mid-demm tiddependi mit-trasportatur tal-liposoma.

Doxorubicin isir disponibbli wara li l-liposomi joħorgu mill-vini u jidħlu fil-kompartiment tat-tessut.

F'doži ekwivalenti, il-konċentrazzjoni fil-plażma u valuri AUC ta' doxorubicin liposomal pegilat li jirrappreżentaw principally doxorubicin hydrochloride liposomal pegilat (fihom 90 % sa 95 % ta' doxorubicin imkejjel) huma ogħla b'mod sinifikanti minn dawk li jintlaħqu bil-preparazzjonijiet doxorubicin hydrochloride standard.

Doxorubicin liposomal pegilat m'għandux jinbidel bħala ekwivalenti ma' formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Farmakokinetici tal-popolazzjoni

Il-farmakokinetici ta' doxorubicin liposomal pegilat ġew evalwati f'120 pazjent minn 10 provi kliniči differenti bl-użu tal-aproċċ farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetici ta' doxorubicin liposomal pegilat fuq medda ta' dožagg ta' $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ ġiet deskritta l-ahjar permezz ta' mudell mhux linejari ta' żewġ kumpartimenti b'input ta' ordni zero u eliminazzjoni Michaelis-Menten. It-tneħħija medja intrinsika ta' doxorubicin liposomal pegilat kienet ta' 0.030 l/h/m^2 (medda 0.008 sa 0.152 l/h/m^2) u l-volum ta' distribuzzjoni centrali medju kien ta' 1.93 l/m^2 (medda $0.96 - 3.85 \text{ l/m}^2$) li tqarrab il-volum tal-plażma. Il-half-life apparenti kien ta' bejn 24 – 231 siegħa, b'medja ta' 73.9 siegħa.

Pazjenti b'kanċer tas-sider

Il-farmakokinetici ta' doxorubicin liposomal pegilat stabbiliti fi 18-il pazjent b'karċinoma tas-sider kienu jixbhu lil dawk il-farmakokinetici stabbiliti f'popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tneħħija intrinsika medja kienet ta' 0.016 l/h/m^2 (medda $0.008 - 0.027 \text{ l/h/m}^2$), il-volum centrali medju ta' distribuzzjoni kien ta' 1.46 l/m^2 (medda $1.10 - 1.64 \text{ l/m}^2$). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 71.5 siegħa (medda 45.2 - 98.5 siegħa).

Pazjenti b'kanċer ovarju

Il-farmakokinetici ta' doxorubicin liposomal pegilat stabbiliti fi 11-il pazjent b'karċinoma ovarja kienu jixbhu il-farmakokinetici stabbiliti f'popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tneħħija intrinsika medja kienet ta' 0.021 l/h/m^2 (medda $0.009 - 0.041 \text{ l/h/m}^2$), il-volum centrali medjuta' distribuzzjoni kien ta' 1.95 l/m^2 (medda $1.67 - 2.40 \text{ l/m}^2$). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 75 siegħa (medda 36.1 - 125 siegħa).

Pazjenti b'KS relatati ma' AIDS

Il-farmakokinetici tal-plażma ta' doxorubicin liposomal pegilat ġew evalwati fi 23 pazjent bi KS li nghataw doži ta' darba ta' 20 mg/m^2 mogħtija b'infużjoni ta' 30 minuta. Il-parametri farmakokinetici ta' doxorubicin liposomal pegilat (primarjament jirrappreżentaw doxorubicin hydrochloride liposomal pegilat u livelli baxxi ta' doxorubicin hydrochloride mhux enkapsulati) li ġew innotati wara l-użu ta' doži ta' 20 mg/m^2 qed jiġu ppreżentati f'Tabu 10.

Tabella 10. Parametri farmakokinetici f'pazjenti bl-AIDS-KS ittrattati b'doxorubicin liposomal pegilat

Medja ± errur standard

Parametru	20 mg/m ² (n=23)
Konċentrazzjoni massima fil-plažma* (µg/mL)	8.34 ± 0.49
Eliminazzjoni mill-plažma (l/h/m ²)	0.041 ± 0.004
Volum ta' distribuzzjoni (l/m ²)	2.72 ± 0.120
AUC (µg/mL•h)	590.00 ± 58.7
λ ₁ half-life (sighat)	5.2 ± 1.4
λ ₂ half-life (sighat)	55.0 ± 4.8

* Imkejjel fl-ahħar ta' infużjoni ta' 30 minuta

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji ta' doži ripetuti li saru fuq annimali, il-profil ta' tossicità ta' doxorubicin liposomal pegilat jidherli jixxbah lil dak rappurtat fil-bniedem f'pazjenti li jingħataw infużjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard fit-tul. Fil-każ ta' doxorubicin liposomal pegilat, l-enkapsular ta' doxorubicin hydrochloride f'liposomi pegilati jwassal biex dawn l-effetti jkollhom qawwiet differenti kif ġej:

Kardjotossicità

Studji fil-fniek urew illi l-kardjotossicità ta' doxorubicin liposomal pegilat hi mnaqqsa meta mqabblama taħlitiet konvenzjonali ta' doxorubicin hydrochloride.

Tossicità fil-ġilda

Fi studji li saru wara li nghataw doži ripetuti ta' doxorubicin liposomal pegilat lil firien u lill-klieb, gewinnutati f'dožaġġ klinikament rilevanti, infjammazzjonijiet serji fil-ġilda u formazzjoni ta' uléjeri. Fl-istudju fil-klieb, l-okkorrenza u l-gravità ta' dawn il-ġriehi tnaqqset billi tbaxxiet id-doża jew billi ttawlu l-intervalli bejn id-dozi. Ĝriehi fil-ġida bħal dawn, li huma deskrittiv bħala palmar-plantar erythrodysesthesia gew innutati wkoll f'pazjenti wara infużjonijiet fil-vina fit-tul (ara sezzjoni 4.8).

Rispons anafilattojdi

Waqt studji ta' tossikologija ta' doži ripetuti fil-klieb, ripons akut ikkaratteriżat minn pressjoni baxxa, riti mukożi pallidi, salivazzjoni, emeži u perijodi ta' iperattività segwiti minn attività mnaqqsa u letargija gew innutati wara l-użu ta' liposomi pegilati (plačebo). Rispons simili iżda anqas gravi għiet innutata wkoll fi klieb ittrattati b'doxorubicin liposomal pegilat u doxorubicin standard.

Ir-rispons ta' pressjoni baxxa kien anqas fid-daqiż meta nghata trattament qabel b'antistamini. Madankollu r-rispons ma kienx ta' theddida għall-ħajja u l-klieb irkupraw malajr wara li twaqqaf it-trattament.

Tossicità ta' mnejn jingħata

Studji ta' tolleranza fit-tessuti ta' taħt il-ġilda juru li doxorubicin liposomal pegilat, kuntrarjament għaldoxorubicin hydrochloride standard, jikkawża fit aktar irritazzjoni ħafifa lokali jew hsara fit-tessut wara possibilità li jkun ħareġ mill-vini.

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

Għalkemm ma sarux studji b'doxorubicin liposomal pegilat, doxorubicin hydrochloride, is-sustanza farmakologikament attiva f'doxorubicin liposomal pegilat pegylated liposomal, hi mutaġenika u karċinoġenika. Liposomiplaċebo pegilati mhumiex mutaġeniċi u lanqas genotossici.

Tossicità tas-sistema riproduttiva

Doxorubicin liposomal pegilat wassal għal atrofija ħafifa jew moderata tal-ovarji u tat-testikoli fil-ġrieden wara doža waħda ta' 36 mg/kg. Tnaqqis ta' piż testikolari u tnaqqis fil-

produzzjoni ta' sperma seħħew fil-firien wara doži ripetuti ta' ≥ 0.25 mg/kg/jum u degenerazzjoni tat-tubi li jgorri l-isperma utnaqqis sostanzjali fil-produzzjoni ta' sperma gew innutati fil-klieb wara doži ripetuti ta' 1 mg/kg/jum (ara sezzjoni 4.6).

Nefrotossicità

Studju wera li doxorubicin liposomal pegilat mogħti bħala doža ta' darba minn ġol vina ta' 'l fuq mid-doppju tad-doža klinika jwassal għal tossiċità renali ta' xadini. Tossiċità renali ġiet osservata anki b'doži aktar baxxi mogħtija f'darba ta' doxorubicin HCl fil-firien u fniek. Peress li evalwazzjoni tad-database ta' sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq għal doxorubicin liposomal pegilat f'pazjenti ma wriex nefrotossicità sinifikanti attribwita għal doxorubicin liposomal pegilat, dawn ir-riżultati fix-xadini jista'jkun li ma jkollhomx rilevanza għall-istima tar-risku fil-pazjenti.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol-2000)-1,2-distearoyl -sn-glycero-3-phosphoethanolamine,

sodium salt (MPEG2000-DSPE)

Hydrogenated soy phosphatidylcholine (HSPC)

Cholesterol

Ammonium

sulphate (E 517)

Sucrose (E 473)

Histidine

Hydrochloric acid ikkonċentrat (E 507) (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (E-524) (għall-aġġustament tal-pH)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra jn-hnejha tħalli dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

18-il xahar

Wara li jiġi dilwit:

- L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.
- Mill-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-kundizzjonijiet u ż-żmien tal-ħażna waqt l-użu, huma responsabbilità ta' min jużah u m'għandhomx ikunu iż-żejjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.
- Kunjetti mhux użati għall-kollox għandhom jintremew.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżeen fil-frig (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott medicinali dilwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti tal-ħġiegħ Tip I, kull wieħed b'tapp tal-bromobutyl griż silikonizzat, u siġill tal-aluminju, li jkun fih volum li jista' jintuża ta' 10 mL (20 mg) jew 25 mL (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal jinbiegħ bħala pakkett ta' kunjett wieħed jew ta' għaxar kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar iehor

Tużax materjal li juri ħjiel ta' preċipitazzjoni jew partikolat iehor.

Wieħed irid joqgħod attent hu u juža d-dispersjoni ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieg. Jekk ZOLSKETIL pegylated liposomal imiss il-ġilda jew il-mukożha, aħsel sew u minnufih b'ilma u sapun. ZOLSKETIL pegylated liposomal għandu jintuża u jintrema skont il-mod kif isir bil-prodottimedicali kontra l-kanċer l-oħrajn b'mod konformi mar-rekwiżiti lokali.

Stabilixxi d-doža ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal li għandha tingħata (bbażata fuq id-doža rakkomandata u l-erja tas-superficje tal-ġisem tal-pazjent). Igħbed il-volum xieraq ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal f'siringa sterili. Għandha tintuża teknika asettika bl-iż-żejjed mod strett peress illi f'ZOLSKETIL pegylated liposomal m'hemm x sustanzi preżervattivi jew batterjostatiċi. Id-doža xierqa ta' ZOLSKETIL Pegylated Liposomal għandha tiġi dilwita f'soluzzjoni glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infuzjoni qabel matingħata. Għal doži < 90 mg iddilwixxi ZOLSKETIL pegylated liposomal f'250 mL u għal doži ≥ 90 mg, iddilwixxi ZOLSKETIL pegylated liposomal f'500 mL. Dan jista' jiġi infuż fuq medda ta' 60 jew 90 minuta kif spjegat f' 4.2.

L-użu ta' dilwent iehor minflok soluzzjoni glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infuzjoni jew il-preżenza ta'sustanzi batterjostatiċi bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-preċipitazzjoni ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Huwa rrakkomandat li l-pajp ta' infuzjoni ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal jitqabbad mill-port tal-ġenbal-infuzjoni għal ġol vina ta' glucose ta' 5 % (50 mg/ml). L-infuzjoni tista' ssir minn vina periferali.

Tużax ma' filtri tal-pajp tad-dripp.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU1/22/1629/001

EU/1/22/1629/002

EU/1/22/1629/003

EU/1/22/1629/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Mejju 2022.

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-AġenzijaEwropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
RIGWARDIL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĆINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-hruġ tal-lott.

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
Indirizz tad-detentur tal-awtorizzazzjoni: ul. Taśmowa 7 Warszawa, Polska, 02-677 Il-Polonja
Indirizz tas-sit tal-manifattura: ul. Lutomierska 50, Pabianice 95-200, Il-Polonja

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA UL-UŽU

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti Perjodiċi ta' Agġornament dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġi pprezentati rapporti perjodiċi dwar is-sigurtà għal dan il-prodott medicinali huma mniżza fil-lista tad-datita referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR UEFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventimeħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbula ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeħġid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbula tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenċija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasalinformazzjoni ġdidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk id-dati għas-sottomissjoni ta' PSUR u l-aġġornament tal-RMP jikkoinċidu, jistgħu jiġi sottomessi fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA -KARTUNA

Kartuna ta' barra 20 mg/10 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infuzjoni doxorubicin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 mL ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal fih 2 mg doxorubicin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊČIPJENTI

Eċċipjenti: soy phosphatidylcholine idroġenat, N-(carbonylmethoxypolyethylene glycol-2000)-1,2- distearoyl- sn-glycero-3- phosphoethanolamine, sodium salt (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, ammoniumsulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide kkonċentrat

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

kunjett 1
10 kunjetti
20 mg/10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol vini wara d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljetta ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

Tibdlux ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' doxorubicin hydrochloride

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

Aħżeen fi frigg. Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUXUŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

Čitotossiku

Kunjetti użati parzjalment għandhom jintremew.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

EU/1/22/1629/001 (kunjett 1)
EU/1/22/1629/002 (10 kunjetti)

13. NUMRU TAL- LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTA TA' BARRA - KARTUNA**KARTUNA TA' BARRA 50 mg/25 mL****1. ISEM**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infuzjoni doxorubicin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 ml ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal fih 2 mg doxorubicin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĆČIPJENTI

Sustanzi mhux attivisoy phosphatidylcholine idroġenat sew, N-(carbonylmethoxypolyethylene glycol-2000)-1,2- distearoyl- sn-glycero-3-phosphoethanolamine, sodium salt (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, ammonium sulphate, histidine, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid ikkonċenrat u sodiumhydroxide

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kunjett 1
10 kunjetti
50 mg/25 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol vini wara d-dilwizzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

Tibdlux ma' formulazzjonijiet oħra jañi ta' doxorubicin hydrochloride.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJET SPEċJALI TA' KIF JINHA ŻEN

Aħżeen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

Čitotossiku

Kunjetti użati parzjalment għandhom jintremew.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

13. NUMRU TAL- LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
(TIKKETTA TA' KUNJETT)**

20 mg/10 mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL sterili konċentratgħal
doxorubicin hydrochloride

IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg/10 mL

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
(TIKKETTA TA' KUNJETT)**

ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL 50 mg/25 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL sterili konċentrat għal doxorubicin hydrochloride

IV wara d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg/25 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infuzjoni doxorubicin hydrochloride

Aqra sew dan-il fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu ZOLSKETIL pegylated liposomal u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Kif għandek tuża ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ZOLSKETIL pegylated liposomal u għalxiex jintuża

ZOLSKETIL pegylated liposomal huwa sustanza kontra t-tumur.

ZOLSKETIL pegylated liposomal jintuża għal trattament ta' kanċer tas-sider f'pazjenti b'riskju ta' problemtal-qalb. ZOLSKETIL pegylated liposomal jintuża wkoll għal trattament ta' kanċer tal-ovarji. Jintuża biex joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer, biex iċekken it-tumur fid-daqs, biex jittardja t-tkabbir tat-tumur u biex itawwaluk iż-żmien kemm iddu ħaj.

ZOLSKETIL pegylated liposomal jintuża wkoll flimkien ma' medicina oħra, bortezomib, għal kura ta'majeloma multipla (kanċer tad-demm) f'pazjenti li rċevew mill-anqas terapija 1 minn qabel.

ZOLSKETIL pegylated liposomal jintuża wkoll biex itejjeb is-sarkoma ta' Kaposi tiegħek inkluż biex il-kanċer jiċċattja, jehfief jew saħansitra jinxitorob. Sintomi oħra tas-sarkoma ta' Kaposi bħal nefha madwar it-tumur, jistgħu jiġu għall-ahjar jew jgħibbu.

ZOLSKETIL pegylated liposomal fih mediċina li kapaċi tinteraġixxi maċ-ċelluli b'mod illi tqotol iċ-ċelluli tal-kanċer selettivament. Doxorubicin hydrochloride f'ZOLSKETIL pegylated liposomal hu maqbud fi sferizgħar ħafna jisimhom liposomi pegilati li jgħinu biex iwasslu l-prodott mediċinali mid-demm għat- tessut tal-kanċer u mhux f'tessut normali b'saħħtu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tuża ZOLSKETIL pegylated liposomal

Tużax ZOLSKETIL pegylated liposomal

- jekk inti allergiku għal doxorubicin hydrochloride, għall-karawett jew għas-soja, jew għal xisustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tkellem lit-tabib dwar li ġej:

- jekk qiegħda tirċievi kura ghall-mard tal-qalb jew mard tal-fwied;
- jekk inti dijabetika, peress li ZOLSKETIL pegylated liposomal fih zokkor li jista' jkun jeħtieg tibdil fil-kura tad-dijabete tiegħek;
- jekk għandek sarkoma ta' Kaposi u neħħewlek il-milsa;
- jekk tinduna b'xi selħiet, tibdil fil-kulur jew kull skonfort ieħor f'halqek
- jekk għandek il-mudullun mhux qed jagħmel bizzżejjed ċelluli tad-demm
- jekk għandek kanċer fejn il-mudullun jagħmel ċelluli tad-demm anormali
- jekk għandek raxx tal-ġilda bl-uġġiġ u hmura makulari
- jekk għandek tnixxija ta' fluwidi vesikanti jew mediciċini mill-vina fit-tessut tal-madwar
- jekk għandek is-sindromu tal-id-sieq (hmura, nefha u nfafet (spazju ta' fluwidu bejn is-saffi ta' fuq tal-ġilda) fuq il-pali tal-idejn u l-qiegħ tas-saqajn
-

Strateġiji biex tevita u tikkura s-sindrome tal-id-sieq jinkludu:

- ixxarrab idejk u/jew saqajk go friskatur b'ilma kiesaħ kull meta tista' (eż waqt li tara t-televiżjoni, taqra, jew tisma' r-radju);
- iżżomm idejk u saqajk mikxufin (mingħajr ingwanti, peduni eċċ.);
- toqgħod f'postijiet friski;
- meta tagħmel is-shana tieħu banjiġiet kiesha;
- tevita l-eż-żebiżx goffi li jistgħu jagħmlu ħsara fis-saqajn (eż. ġiri);
- tevita li tesponi l-ġilda għal ilma shun ħafna (eż. jakuzzi, sawna);
- tevita żraben issikkati jew bit-takkuna għolja.

Pyridoxine (Vitamina B6):

- vitamina B6 tinxtara mingħajr riċetta.
- hu 50-150 mg kuljum malli tibda tara l-ewwel sinjal ta' hmura jew tingiż.

Il-każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun gew osservati f'pazjenti li jirċievi doxorubicin liposomal pegilat, inkluži każijiet fatali. Is-sintomi ta' mard interstizjali tal-pulmun huma sogħla u qtugħi ta' nifs, xi kultant bid-den, li ma jkunux ikkawżati minn attivitā fizika. Fittex attenzjoni medika immedjata jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjal ta' mard interstizjali tal-pulmun.

Tfal u adolexxenti

ZOLSKETIL pegylated liposomal m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti, peress li mhux magħruf kif il-mediciċina ser taffettwhom.

Mediciċini oħra u ZOLSKETIL pegylated liposomal

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek

- jekk qed tieħu jew hadt dan l-aħħar xi mediciċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta;
- dwar xi trattamenti oħrajn kontra l-kanċer li qed tieħu jew li kont qed tieħu, peress li għandhatingħata attenzjoni partikolari għall-dawk it-trattamenti li jnaqqsu n-numru ta' ċelloli bojod tadt-demmin, għax din tista' twassal għal aktar tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demm. Jekkm'intix ċert(a) dwar liema trattamenti ingħatajt jew mard li kellek, iddiskutihom mat-tabib tiegħek.

Tqala u treddiġ

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediciċina.

Minħabba li s-sustanza attiva doxorubicin hydrochloride f'ZOLSKETIL pegylated liposomal tista' tikkawżadifetti tat-tweliż, huwa importanti li tgħid lit-tabib jekk taħseb li inti ħriġt tqila.

In-nisa għandhom jevitaw li joħorġu tqal u għandhom jużaw kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jieħdu ZOLSKETIL pegylated liposomal u fit-tmien xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'ZOLSKETIL pegylated liposomal. L-irġiel għandhom jużaw kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jieħdu ZOLSKETIL pegylated liposomal u ġhal sitt xhur wara li jieqfu jieħdu ZOLSKETIL pegylated liposomal, sabiex is-sieħba tagħhom ma tinqabadx tqila.

Peress li doxorubicin hydrochloride jista' jkun ta' hsara ġħal trabi li jkunu mreddgħha, in-nisa għandhom jieqfu milli jreddgħu qabel ma jibdew trattament b'ZOLSKETIL pegylated liposomal. L-eserti tas-sahħha jirrakkomandaw li nisa bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom taħt kwalunkwe ċirkostanzabiex jevitaw li jgħaddu l-HIV.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew tagħmel užu minn ġħodda jew thaddem magni jekk thoss għeja jew ngħas waqt it-trattament b'ZOLSKETIL pegylated liposomal.

ZOLSKETIL pegylated liposomal fih iż-żejt tas-soja u sodium

ZOLSKETIL pegylated liposomal fih iż-żejt tas-soja. Jekk inti allergiku/a għall-karawett jew għas-saħxa, tużax din il-medicina.

ZOLSKETIL pegylated liposomal fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, li huwa 'essenzjalment hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal hija formulazzjoni unika. M'għandhiex tintuża b'mod li tinbidel ma'formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

Kemm ser jingħata ZOLSKETIL pegylated liposomal

Jekk qed tieħu trattament għal kanċer tas-sider jew tal-ovarji, ZOLSKETIL pegylated liposomal jingħatalek f'doża ta' 50 mg ġħal kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje ta' ġismek (skont it-tul u l-piż tiegħek). Id-doża tergħa tīgi ripetuta kull 4 ġimħat sakemm il-marda ma tibqax tinfirex u sakemm int tkun tista' tħollera t-trattament.

Jekk qed tieħu t-trattament għal majeloma multipla, u diġi rċevejt mill-anqas terapija waħda minn qabel, ZOLSKETIL pegylated liposomal ser jingħatalek b'doża ta' 30 mg ġħal kull metru kwadru ta' ġismek (ibbażat mit-tul u l-piż tiegħek) bħala infużjoni ġol-vina ta' siegħa f'jum 4 ta' ġimħa 3 tal-programm ta' kura b'bortezomib, immedjata wara l-infużjoni b'bortezomib. Id-doża tergħa tīgi ripetuta sakemm ikollok ri spons sodisfaċjenti u tkun tiflaħ għat-trattament.

Jekk qed tieħu t-trattament għal sarkoma ta' Kaposi, ZOLSKETIL pegylated liposomal jingħatalek f'doża ta' 20 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje ta' ġismek (bażata fuq it-tul u l-piż tiegħek). Id-doża tergħa tīgi ripetuta kull 2 jew 3 ġimħat ġħal 2 jew 3 xhur, imbagħad ta' spiss kemm ikun hemm bżonnbiex jinżamm it-titħej tiegħek.

Kif jingħata ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal ser jingħata lilek mit-tabib tiegħek permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina.

Skont id-doża u l-indikazzjoni, dan jista' jieħu sa 30 minuta ġħal aktar minn siegħa (i.e. 90 minuta)

Jekk tieħu ZOLSKETIL pegylated liposomal aktar milli suppost

Doża eċċessiva akuta tharrax effetti sekondarji bħal selħiet fil-ħalq jew tnaqqas fin-numru ta' ġellu bojod jew plejlets fid-demm. It-trattament li tingħata jkun jinkludi antibijotici, trasfużjoni ta' ġellu plejlets, užu ta' fatturi li jistimolaw il-produzzjoni ta' ġellu bojod u trattament sintomatiku tas-selħietfil-ħalq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Waqt l-infuzjoni ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal, jaf iseħħu r-reazzjonijiet li ġejjin:

- reazzjoni allerġika severa li tista' tinkludi wiċċ, xuftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuha; diffiklutà biex tibla' jew biex tieħu n-nifs; raxx bil-ħakk (horriqja)
- infjammazzjoni u djuq fil-passaġġi tan-nifs tal-pulmun, li jikkawżaw sogħla, tharhir u qtugħ ta' nifs (ażma)
- fwawar, għaraq, tkexkix ta' bard jew deni
- uġiġħ jew skumdità fis-sider
- uġiġħ fid-dahar
- pressjoni għolja jew baxxa
- qalb thabba tgħaggel
- aċċessjonijiet

Tista' sseħħ tnixxa ta' fluwidu tal-injezzjoni minn ġol-vini għal ġot-tessuti taħt il-ġilda. Jekk id-dripp

iniggeż jew iweġġa' waqt li inti tkun qed tirċievi doža ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

It-tabib tiegħek għandu jiġi kkuntattajt immedjatament jekk jiġi nnutat xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin

- inti tiżviluppa deni, thossok għajjen/a, jew jekk inti jkollok sinjali ta' tbengil jew ħruġ ta'demm (komuni ħafna)
- hmura, nefha, taqxir, jew sensittivită, l-aktar fl-idejn u s-saqajn (sindrome 'tal-id u s-sieq').

Dawn l-effetti dehru b'mod komuni ħafna u xi drabi jkunu severi. F'każiġiet severi, dawn l- effetti jistgħu jinterferixxu ma' certi attivitajiet ta' kuljum, u jistgħu jdumu 4 ġimghat jew aktarqabel ma jfiequ kompletament. It-tabib jista' jkun irid idum ma jibda u/jew inaqqas id-doža tat-trattament li jmiss (ara Strategiji biex jiġi evitat u trattat is-sindrome tal-id u s-sieq, taħt)

- selħiet fil-ħalq, dijarea severa jew rimettar jew nawsja (komuni ħafna)
- infelżzjonijiet (komuni), inkluż infelżzjonijiet fil-pulmun (pulmonite) jew infelżzjonijiet li jistgħu jaffettaw il-vista tiegħek
- taqta' nifsek (komuni)
- uġiġħ sever fl-istonku (komuni)
- dgħufija severa (komuni)
- reazzjoni allerġika severa li tista' tinkludi wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuha; diffiklutà biex tibla' jew tieħu n-nifs; raxx bil-ħakk (horriqja) (mhux komuni)
- waqqien tal-qalb (il-qalb tieqaf thabba); insuffiċjenza tal-qalb, fejn il-qalb ma tippumpjax biżżejjed demm għall-kumplament tal-ġisem, li tikkawżalek qtugħ ta' nifs u tista' twassal għal-neħha fir-riglejn (mhux komuni)
- tagħqid tad-demmi li jimxi għal pulmun, jikkawżwa uġiġħ fis-sider u jġegħlekk taqta' nifsek (mhux komuni)
- nefha, shana, jew sensittivită fit-tessuti rotob ta' saqajk, xi drabi b'uġiġħ li jmur għall-agħarmeta toqgħod bilwieqfa jew timxi (rari)
- raxx sever jew ta' theddida għall-hajja b'infafet u ġilda titqaxxar, b'mod partikolari madwar il-ħalq, l-imnieher, l-ghajnejn, u l-ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson) jew fuq biċċa kbira mill-ġisem (nekroliżi tossika tal-epidermide) (rari)

Effetti sekondarji oħra

Bejn l-infuzjonijiet, jista' jiġi dan li ġej:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demm li jistgħu jżidu č-ċans ta' infezzjonijiet. F'każżejjiet rari, għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm jista' jwassal għal infezzjoni severa. Anemija (tnaqqis fiċ-ċelluli homor tad-demm) tista' tikkawża għeja, u tnaqqis fil-plejtlets fid-demm jista' jżid ir-riskju ta' hrugħ ta' demm. Huwa minħabba dawn il-bidliet possibbi fiċ-ċelluli tad-demm tiegħek li inti sejkollok testijiet regolari
- tad-demm.
- tnaqqis fl-aplit;
- stitikezza;
- raxx fil-ġilda, inkluż ħmura fil-ġilda, raxx allerġiku fil-ġilda, raxx aħmar jew imqabbeż fil-ġilda
- jaqa' x-xagħar
- uġiġi inkluż fil-muskoli u fil-muskolu tas-sider, fil-ġogi, fid-driegħ jew fir-riġel
- thossok ghajjen/a hafna

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet, inkluż infezzjoni severa mal-ġisem kollu (sepsi), infezzjonijiet fil-pulmuni, infezzjonijiet bil-virus tal-herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin), tip ta' infezzjoni bil-batterji (infezzjoni b'mycobacterium avium complex), infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjonijietfungali (inkluż traxx jew ħrar) infezzjoni tal-basal tax-xagħar, geržuma infettata jew irritata, imnieħer, sinus jew geržuma infettati (riħ)
- numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demm (newtrophili), bid-deni
- telf sever ta' piż u muskolu, ma jkunx hemm biżżejjed ilma fil-ġisem (deidratazzjoni), livellibaxxi ta' potassium, sodium jew calcium fid-demm
- thossok konfuż, thossok anzuż, depressjoni, diffikultà biex torqod
- ħsara fin-nervituri li tista' tikkawża tingiż, titrix, uġiġi jew telf ta' sensazzjoni tal-uġiġi, uġiġi-fin-nervituri, thoss affarrijiet mhux normali fuq il-ġilda (bħal tingiż jew sensazzjoni ta' insetti jiġru fuq il-ġilda, tnaqqis fis-sensazzjoni jew sensitività, speċjalment fil-ġilda)
- bidla fis-sens tat-togħma, uġiġi ta' ras, thossok bi ngħas hafna b'enerġija baxxa , thossok stordut/a;
- ghajnejn infjammati (konġuntivite)
- qalb thabbat tgħaqġel
- pressjoni għolja jew baxxa, fwawar
- qtugħi ta' nifs li jista' jibda minħabba attivitā fízika, fġir mill-imnieħer, sogħla
- inforra tal-istonku infjammata jew passaġġ tal-ikel infjammat, ulċeri (selhiet) fil-ħalq, indigestjoni, diffikultà
- biex tibla', uġiġi fil-ħalq, halq xott
- problemi fil-ġilda, inkluż ġilda bil-qxur jew xotta, ħmura fil-ġilda, nuffata jew ulċera (selha) fil-ġilda,
- hakk, irraqja' skuri fil-ġilda
- hrugħ eċċessiv ta' għaraq
- spażmi jew uġiġi fil-muskoli
- uġiġi inkluż fil-muskoli, fl-ghadam jew fid-dahar
- uġiġi meta tagħmel l-awrina
reazzjoni allergika għall-infuzjoni tal-medċina, mard jixbah l-influwenza, tkexxix ta' bard, inforra infjammata tal-kavitajiet u l-passaġġi tal-ġisem, bħal ma huma l-imnieħer, il-ħalq jew il-passaġġ tan-nifs, thossok dghajjef,
- thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, nefha kkawżata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem, nefha fl-idejn, fl-għekiesi jew fis-saqajn
- telf ta' piż

Meta ZOLSKETIL pegylated liposomal jintuża waħdu, xi wħud minn dawn l-effetti

x'aktarx isehħu anqas, uxi wħud ma seħħew xejn.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet bil-virus ta' herpes simplex (ponta mal-ħalq meta jkollok riħ jew erpete tal-ġenitali), infezzjoni bil-fungu
- numbru baxx tat-tipi kollha tac-ċelluli tad-demm, žieda fin-numru ta' ‘plejlets’ (ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad)
- reazzjoni allergik
 - a - livell ġholi ta' potassium fid-demm, livell baxx ta' magnesium fid-demm
 - hsara fin-nervituri li taffettwa aktar minn parti waħda tal-ġisem aċċessjonijiet (attakki), hass hażin sensazzjoni mhux pjaċevoli jew ta' ugħiġ, specjalment meta tintmess, thossok bi ngħas vista mċajpra, għajnejn idemmgħu
 - it-taħbit tal-qalb jinhass mgħaqġġel jew mhux dejjem l-istess (palpitazzjonijiet), mard tal-muskolu tal-qalb, hsara fil-qalb
 - hsara fit-tessuti (nekroži) fejn tingħata l-injezzjoni, vini infjammati li jikkawżaw nefha u ugħiġ, thossok stordut meta tqum bilqeqħda jew bilwieqfa skumdità fis-sider
 - titfa' l-gass, hniek infjammati (ġingivite)
 - problemi jew raxxijiet fil-ġilda, inkluż ġilda li taqa' qxur jew titqaxxar, raxx allergiku fil-ġilda, ulċera (selħa) jew horriqija
 - fil-ġilda, ġilda titlef il-kulur, bidla fil-kulur naturali (pigment) tal-ġilda, tikek żgħar homor jew vjola ikkawżati minn hrug ta' demm taħt il-ġilda, problemi fid-dwiefer, akne
 - dghufija fil-muskoli
 - ugħiġ fis-sider
 - irritazzjoni jew ugħiġ fejn tingħata l-injezzjoni wiċċċ minfuħ, temperatura tal-ġisem għolja
 - sintomi (bħal infjammazzjoni, hmura jew ugħiġ) jirritornaw f'parti tal-ġisem li qabel tkun irċiviet terapija permezz ta' radjazzjoni jew li qabel kienet ġarrbet hsara minn injezzjoni tal-kimoterapija go vina.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- infezzjoni li sseħħ f'persuni b'sistema immuni dghajfa
- numru baxx ta' ċelluli tad-demm li jiproduċihom il-mudullun tal-ħadad
- retina infjammat, li tista' tikkawża bidlet fil-vista jew telf tad-dawl
- ritmu mhux normali ta' taħbit tal-qalb, traċċa mhux normali tal-qalb fuq ECG (elettrokardjogramma) u tista' tkun b'qalb thabba bil-mod, problema bil-qalb li taffettwa t-taħbit tal-qalb u r-ritmu, ġilda u mukuża b'lewn blu ikkawżati minn ossiġġu baxx fid-demm
- twessiġħ tal-arterji u l-vini ta-demm
- tagħfis fil-gerżuma
- ilsien juġġha u minfuħ, ulċera (selħa) fuq ix-xoffa
- raxx fil-ġilda bi nfafet mimljjin bil-fluwidu
- infezzjoni fil-vagina, hmura fl-iskrotum
- problemi bl-inforra tal-kavtajiet u tal-passaġġi fil-ġisem, bħall-imnieħer, il-ħalq jew l-apparattan-nifs
- riżultati mhux normali tad-demm minn testijiet tal-fwied, žieda fil-livell tal-'kreatinina' fid-demm

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- kancer tad-demm li jiżviluppa malajr u jaffettwa ċ-celluli tad-demm (lewkimja majelodeakuta), marda tal-mudullun tal-ġħadam li taffettwa ċ-celluli tad-demm (sindrome majelodisplastiku), kancer tal-ħalq jew tax-xoffa
- soħħla u qtugħ ta' nifs, possibbiment akkumpanjati minn deni, li ma jkunux ikkawżaati minn attivitā f-ħixxa (mard interstizjali tal-pulmun)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendici V*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen ZOLSKETIL pegylated liposomal

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma

tintlaħaqx mit-tfal. Aħżeen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friža.

Wara li jiġi dilwit:

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-kundizzjonijiet u ż-żmien tal-ħażna waqt l-użu, huma r-responsabbiltà ta' min jużah u m'għandhomxikunu iż-żejed minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C. Kunjetti parzjalment użati għandhom jintremew.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u fuq il-kartuna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri se jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ZOLSKETIL pegylated liposomal

- Is-sustanza attiva hi doxorubicin hydrochloride. Millilitru wieħed ta' ZOLSKETIL pegylatedliposomal fih 2 mg ta' doxorubicin hydrochloride b'formulazzjoni liposomal pegilata.
- Is-sustanza/sustanzi l-oħra huma hydrogenated soy phosphatidylcholine, N-(carbonylmethoxyethylene glycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, sodium salt (MPEG 2000-DSPE), kolesterol, ammonium sulphate, histidine, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid, ikkonċentrat (għall-aġġustament tal-pH), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH). Ara sezzjoni 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: kunjetti li jipprovdu 10 mL (20 mg) jew 25 mL (50 mg).

Kif jidher ZOLSKETIL pegylated liposomal u l-kontenut tal-pakkett

Din il-mediċina hija dispersjoni transluċida ħamra u kkulurita mimlija f'kunjett tal-ħgieg ċar. ZOLSKETIL pegylated liposomalissibu f'kunjetti tal-ħtieg f'pakkett ta' wieħed jew għaxar kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039,
Spanja

Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Агентзіја
Европейска гħall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħha biss (ara sezzjoni 3):

Kawtela għandha tiġi eżercitata fil-ġestjoni tad-dispersjoni ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieg. Jekk ZOLSKETIL pegylated liposomal imiss il-għilda jew il-mukoża, aħsel minnufih usew b'ilma u sapun. ZOLSKETIL pegylated liposomal għandu jintuża u jintrema bl-istess mod kif isir bil-prodotti mediciċinali kontra l-kancer oħrajn.

Stabilixxi d-doža ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal li għandha tingħata (bbażata fuq id-doža rakkomdata u l-erja tas-superficje tal-ġisem tal-pazjent). Igħbed il-volum xieraq ta' ZOLSKETIL pegylatedliposomal f'siringa sterili. Għandha tintuża teknika asettika bl-iżżej mod strett peress illi f'ZOLSKETIL pegylated liposomal m'hemm x sustanzi preservattivi jew batterjostatiċi. Id-doža xierqa ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal għanda tiġi dilwita f'soluzzjoni tal-glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infuzjoni qabel ma tingħata. Għal doži < 90 mg iddilwixxi ZOLSKETIL pegylated liposomal f'250 mL u għal doži ≥ 90 mg, iddilwixxi ZOLSKETIL pegylated liposomal f'500 mL.

Biex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infuzjoni, id-doža tal-bidu għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tiġi nnutata ebda reazzjoni, l-infuzjoni titlesta fis-siegħ li jmiss b'ħin ta' infuzjoni totali ta' 90 minuta.

Fil-programm ta' provi dwar kanċer tas-sider, tibdil tal-infuzjoni kien permess għal dawk il-pazjenti li kellhom reazzjoni għall-infuzjoni kif ġej: 5 % tad-doža totali ġiet infużja bil-mod fl-ewwel 15-il minuta. Jekk tkun tollerata mingħajr reazzjoni, r-rata ta' infuzjoni tiġi rduppijata għall-15-il minuta li jmiss. Jekk tkun tollerata, l-infuzjoni titlesta fis-siegħ li jmiss b'ħin ta' infuzjoni totali ta' 90 minuta.

Jekk il-pazjent/a ġġarrab sintomi bikrija jew sinjali ta' reazzjoni għall-infuzjoni, waqqaf l-infuzjoni immedjatament, agħti il-premedikamenti xierqa (antistamini u/jew kortikosterojd li jaġixxi fuq perijodu ta' zmien qasir) u erġa' ibda b'rata iż-żejjha.

L-użu ta' xi dilwent ieħor li mhux soluzzjoni tal-glucose ta' 5 % (50 mg/ml) għall-infuzjoni jew il-preżenza ta' sustanzi batterjostatiċi bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-preċipitazzjoni ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Huwa rrakkomandat li l-pajp ta' infuzjoni ta' ZOLSKETIL pegylated liposomal jitqabbad mill-port tal-ġenba' infuzjoni tal-glucose għal-ġol-vini ta' 5 % (50 mg/ml). L-infuzjoni tista' ssir minn vina periferali. Tużax b'filti tal-pajp tad-dripp.