

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml του ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρική δοξορουβικίνη σε πεγκυλιωμένη λιποσωματική μορφή.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal, ένα λιποσωμακό παρασκεύασμα, είναι υδροχλωρική δοξορουβικίνη ενκαψυλιωμένη σε λιποσώματα με επιφανειακή σύνδεση μεθοξυπολυαιθυλενογλυκόλης (MPEG). Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως πολυαιθυλενογλυκολοποίηση και προστατεύει τα λιποσώματα κατά την ανίχνευση από το φαγοκυτταρικό σύστημα των μονοκυττάρων (MPS), αυξάνοντας το χρόνο κυκλοφορίας στο αίμα.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Περιέχει πλήρως υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (από σόγια) – βλ. παράγραφο 4.3

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

Διαφανές ερυθρόχρωμο σκεύασμα διασποράς σε διάφανο γυάλινο φιαλίδιο. Όταν εξετάζεται υπό κατάλληλες συνθήκες ορατότητας πρέπει πρακτικά να μην περιέχει σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal ενδείκνυται:

- Ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, όπου υπάρχει αυξημένος καρδιακός κίνδυνος.
- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες απέτυχε ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- Σε συνδυασμό με βορτεζομίμη για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε ή είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Για τη θεραπεία ασθενών με σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με AIDS σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (< 200 CD4 λεμφοκύτταρα/mm³) και παρατεταμένη βλεννογονοδερματική ή σπλαγχνική νόσο.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη γραμμής συστηματικό χημειοθεραπευτικό, ή ως δεύτερης γραμμής χημειοθεραπευτικό σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει πρόοδο της νόσου ή σε ασθενείς που δεν μπόρεσαν να ανεχθούν προηγούμενη συνδυασμένη συστηματική χημειοθεραπεία αποτελούμενη από τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω παράγοντες: αλκαλοειδή της vinca, μπλεομυκίνη και κλασική δοξορουβικίνη (ή άλλες ανθρακυκλίνες).

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου εξειδικευμένου στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal εμφανίζει μοναδικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δοσολογία

Καρκίνος μαστού/Καρκίνος ωοθηκών

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 50 mg/m² μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για όσο η νόσος δεν εξελίσσεται και ο ασθενής εξακολουθεί να ανέχεται την αγωγή.

Πολλαπλό μύελομα

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal χορηγείται σε 30 mg/m² την ημέρα 4 του 3 εβδομάδων σχήματος της βορτεζομίμπης ως μία έγχυση 1 ώρας χορηγούμενη αμέσως μετά την έγχυση βορτεζομίμπης. Το σχήμα βορτεζομίμπης συνιστάται σε 1,3 mg/m² τις ημέρες 1, 4, 8, και 11 κάθε 3 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να επαναλαμβάνεται εφ' όσον οι ασθενείς ανταποκρίνονται ικανοποιητικά και ανέχονται τη θεραπεία. Η δοσολογία της Ημέρας 4 και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 48 ώρες όπως είναι ιατρικά απαραίτητο. Οι δόσεις της βορτεζομίμπης πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 72 ώρες.

KS σχετιζόμενο με AIDS

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal χορηγείται ενδοφλεβίως σε 20 mg/m² κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες. Αποφύγετε διαστήματα μικρότερα των 10 ημερών, καθώς η συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος και η αυξημένη τοξικότητα δεν μπορούν να αποκλειστούν. Συνιστάται η θεραπεία των ασθενών να συνεχιστεί για δύο έως τρεις μήνες για να επιτευχθεί θεραπευτική ανταπόκριση. Συνεχίστε τη θεραπεία όπως απαιτείται για να διατηρηθεί η θεραπευτική ανταπόκριση.

Για όλους τους ασθενείς

Εάν ο ασθενής εμφανίζει πρώιμα συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8), σταματήστε αμέσως την έγχυση, χορηγήστε κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικά ή/και βραχείας δράσης κορτικοστεροειδή) και ξαναρχίστε μ' ένα βραδύτερο ρυθμό.

Οδηγίες για τροποποίηση δοσολογίας του ZOLSKETIL pegylated liposomal

Για να αντιμετωπισθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως η παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία (ΠΠΕ), η στοματίτιδα ή η αιματολογική τοξικότητα, η δόση μπορεί να μειωθεί ή να καθυστερήσει. Οδηγίες για την τροποποίηση της δοσολογίας του ZOLSKETIL pegylated liposomal λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στους παρακάτω πίνακες. Η ταξινόμηση της τοξικότητας σε αυτούς τους πίνακες βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI-CTC).

Οι πίνακες για την ΠΠΕ (Πίνακας 1) και την στοματίτιδα (Πίνακας 2) υποδεικνύουν το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών (τροποποίηση του συνιστώμενου κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων): εάν αυτές οι τοξικότητες εμφανιστούν σε ασθενείς με σάρκωμα του Καροσί σχετιζόμενο με AIDS, ο συνιστώμενος κύκλος 2 έως 3 εβδομάδων θεραπείας μπορεί να τροποποιηθεί με παρόμοιο τρόπο.

Ο πίνακας για την αιματολογική τοξικότητα (Πίνακας 3) υποδεικνύει το πρόγραμμα που ακολουθείται για τροποποίηση της δόσης σε κλινικές δοκιμές στην θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών μόνο. Η τροποποίηση δόσης σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS παρέχεται στην παράγραφο 4.8.

Πίνακας 1. Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία

	Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση δόσης πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης		
Βαθμός τοξικότητας	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6

στην τρέχουσα αξιολόγηση			
Βαθμός 1 (ήπιο ερύθημα, οίδημα, απολέπιση που δεν επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες)	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη δερματική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25%, επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 2 (ερύθημα, απολέπιση ή οίδημα που επηρεάζει αλλά δεν εμποδίζει τις φυσιολογικές δραστηριότητες, μικρές φυσαλίδες ή εξελκώσεις διαμέτρου μικρότερης των 2 cm)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25%, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων
Βαθμός 3 (σχηματισμός φυσαλίδων, εξέλκωση ή οίδημα που επηρεάζει τη βάδιση ή τις φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες, δεν μπορεί να φορέσει κανονικό ρουχισμό)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (διάχυτη ή τοπική διεργασία που προκαλεί λοιμώδεις επιπλοκές, ή κλινίρης κατάσταση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 2. Στοματίτιδα

	Εβδομάδα μετά από προηγούμενη χορήγηση δόσης πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης		
Βαθμός τοξικότητας στην τρέχουσα αξιολόγηση	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 5	Εβδομάδα 6
Βαθμός 1 (ανώδυνα έλκη, ερύθημα ή ήπιος πόνος)	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Επαναχορηγείστε αγωγή εκτός εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει προηγούμενη στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, όπου σε αυτή την περίπτωση περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25%, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του ιατρού
Βαθμός 2 (επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά μπορεί να φάει)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Μειώστε τη δόση κατά 25%, Επιστρέψτε στα μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του ιατρού
Βαθμός 3 (επώδυνο ερύθημα, οίδημα ή έλκη, αλλά δεν μπορεί να φάει)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή
Βαθμός 4 (απαιτεί παρεντερική ή εντερική υποστήριξη)	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Περιμένετε μία επιπλέον εβδομάδα	Διακόψτε τη θεραπεία στον ασθενή

Πίνακας 3. Αιματολογική τοξικότητα (ANC ή αιμοπετάλια) – Διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών

ΒΑΘΜΟΣ	ANC	ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ
Βαθμός 1	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Ξαναρχίστε τη θεραπεία χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 2	1.000 - < 1.500	50.000 - < 75.000	Περιμένετε μέχρι ANC \geq 1.500 και αιμοπετάλια \geq 75.000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.
Βαθμός 3	500 - < 1.000	25.000 - < 50.000	Περιμένετε μέχρι ANC \geq 1.500 και αιμοπετάλια \geq 75.000, επαναχορηγήστε χωρίς μείωση της δόσης.

Βαθμός 4	< 500	< 25.000	Περιμένετε μέχρι ANC ≥ 1.500 και αιμοπετάλια ≥ 75.000 , μειώστε τη δόση κατά 25% ή συνεχίστε με πλήρη δόση με υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα.
-----------------	-------	----------	---

Για ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη οι οποίοι παρουσίασαν ΠΠΕ ή στοματίτιδα, η δόση της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης πρέπει να τροποποιείται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και 2 παραπάνω αντιστοίχως. Ο Πίνακας 4 παρακάτω παρέχει το πρόγραμμα που ακολουθήθηκε για άλλες προσαρμογές της δόσης στην κλινική δοκιμή στη θεραπεία των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης και βορτεζομίμης. Για πιο λεπτομερείς πληροφορίες για τη δοσολογία βορτεζομίμης και τις προσαρμογές της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη.

Πίνακας 4. Προσαρμογές δόσης για τη θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης + βορτεζομίμης - ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα

Κατάσταση ασθενούς	Δοξορουβικίνη	Βορτεζομίμη
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ και ANC $< 1.000/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την ημέρα 4. Εάν είναι μετά την ημέρα 4, μειώστε την επόμενη δόση κατά 25%.	Μειώστε την επόμενη δόση κατά 25%.
Σε οποιαδήποτε ημέρα χορήγησης του φαρμάκου μετά την ημέρα 1 κάθε κύκλου: Αριθμός αιμοπεταλίων $< 25.000/\text{mm}^3$ Αιμοσφαιρίνη $< 8 \text{ g/dl}$ ANC $< 500/\text{mm}^3$	Να μη χορηγήσετε σε αυτόν τον κύκλο εάν είναι πριν την ημέρα 4. Εάν είναι μετά την ημέρα 4 μειώστε την επόμενη δόση κατά 25% στους επόμενους κύκλους εάν η βορτεζομίμη μειωθεί λόγω αιματολογικής τοξικότητας.*	Να μη χορηγήσετε. Εάν 2 ή περισσότερες δόσεις δεν δοθούν σε έναν κύκλο, μειώστε τη δόση κατά 25% στους επόμενους κύκλους.
Βαθμού 3 ή 4 μη αιματολογική τοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25% για όλες τις επόμενες δόσεις.	Να μη χορηγήσετε μέχρι ανακάμψως σε βαθμό < 2 και μειώστε τη δόση κατά 25% για όλες τις επόμενες δόσεις.
Νευροπαθητικό άλγος ή περιφερική νευροπάθεια	Όχι προσαρμογές δόσης.	Βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη.

*για περισσότερες πληροφορίες για τη δοσολογία βορτεζομίμης και την προσαρμογή της δόσης, βλ. την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμη

Για ασθενείς με AIDS-KS που λαμβάνουν θεραπεία με ZOLSKETIL pegylated liposomal, η αιματολογική τοξικότητα μπορεί να απαιτήσει μείωση της δόσης ή αναστολή ή καθυστέρηση στη θεραπεία. Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με ZOLSKETIL pegylated liposomal σε ασθενείς όταν ο αριθμός των ANC είναι $< 1000/\text{mm}^3$ ή/και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 50.000/\text{mm}^3$. Το G-CSF (ή GM-CSF) μπορεί να χορηγηθεί ως ταυτόχρονη θεραπεία για την υποστήριξη των αιματολογικών τιμών όταν ο αριθμός των ANC είναι $< 1000/\text{mm}^3$ σε επόμενους κύκλους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης που εκτιμήθηκε σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με αυξημένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης δεν διαφέρει από ασθενείς με

φυσιολογική ολική χολερυθρίνη. Παρ' όλα αυτά, μέχρι απόκτησης επιπλέον εμπειρίας, η δοσολογία της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να μειωθεί, βάσει της εμπειρίας από τα προγράμματα κλινικών δοκιμών του μαστού και των ωοθηκών, ως ακολούθως: κατά την έναρξη της θεραπείας, εάν η χολερυθρίνη είναι μεταξύ 1,2 - 3,0 mg/dl, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 25%. Εάν η χολερυθρίνη είναι > 3,0 mg/dl, η πρώτη δόση μειώνεται κατά 50%. Εάν ο ασθενής ανέχεται την πρώτη δόση χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης του ορού ή των ηπατικών ενζύμων, η δόση για τον κύκλο 2 μπορεί να αυξηθεί στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο, π.χ. εάν έχει μειωθεί κατά 25% για την πρώτη δόση, αυξήστε στην πλήρη δόση για τον κύκλο 2. Εάν έχει μειωθεί κατά 50% στην πρώτη δόση, αυξήστε στο 75% της πλήρους δόσης στον κύκλο 2. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε πλήρη δόση για τους επόμενους κύκλους εάν είναι ανεκτή. Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις με συνυπάρχουσα αυξημένη χολερυθρίνη και επίπεδα ηπατικών ενζύμων έως 4 πλάσια του ανώτερου φυσιολογικού ορίου. Πριν από τη χορήγηση της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης, εκτιμήστε την ηπατική λειτουργία χρησιμοποιώντας συμβατικές κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες όπως ALT/AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πρέπει να απαιτείται προσαρμογή της δόσης, καθώς η δοξορουβικίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή. Στοιχεία φαρμακοκινητικής πληθυσμού (με εύρος της κάθαρσης κρεατινίνης που μελετήθηκε 30 – 156 ml/λεπτό) δείχνουν ότι η κάθαρση της δοξορουβικίνης δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/λεπτό.

Ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS με σπληνεκτομή

Δεν συνιστάται η χορήγηση του ZOLSKETIL pegylated liposomal σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή καθώς δεν υπάρχει σχετική εμπειρία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Το ZOLSKETIL pegylated liposomal δεν συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Πληθυσμιακή ανάλυση καταδεικνύει ότι η ηλικία στο εύρος ηλικιών που εξετάστηκαν (21 – 75 ετών) δεν διαφοροποιεί σημαντικά την φαρμακοκινητική της δοξορουβικίνης.

Τρόπος χορήγησης

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Για περαιτέρω οδηγίες για την προετοιμασία και τις ειδικές προφυλάξεις για το χειρισμό, βλ. παράγραφο 6.6.

Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη δεν πρέπει να χορηγείται ως bolus ένεση ή ως αδιάλυτο διάλυμα. Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ώστε να επιτυγχάνεται περαιτέρω αραιώση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος θρόμβωσης και εξαγγείωσης. Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μιας περιφερικής φλέβας. Μην χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά. Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς ή υποδορίως (βλ. παράγραφο 6.6).

Για δόσεις < 90 mg: αραιώστε τη πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη σε 250 ml διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση.

Για δόσεις ≥ 90 mg: αραιώστε τη πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη σε 500 ml διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση.

Καρκίνος του μαστού/Καρκίνος των ωοθηκών/Πολλαπλό μύελομα

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση χορηγείται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση κατά την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης μπορεί να χορηγούνται εντός μίας περιόδου 60 λεπτών.

Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση, η μέθοδος της έγχυσης πρέπει να τροποποιείται ως ακολούθως:

5% της συνολικής δόσης πρέπει να εγχύεται αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να διπλασιαστεί για τα επόμενα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή, η έγχυση μπορεί να ολοκληρωθεί εντός της επόμενης ώρας με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

KS σχετιζόμενο με AIDS

Η δόση της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης αραιώνεται σε 250 ml διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση και χορηγείται υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης εντός χρονικού διαστήματος 30 λεπτών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, το φιστίκι ή τη σόγια, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία του KS σχετιζόμενο με AIDS, το οποίο μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά με τοπική θεραπεία ή συστηματική θεραπεία με άλφα-ιντερφερόνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένης της διαφοράς στα φαρμακοκινητικά προφίλ και τα δοσολογικά σχήματα, η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Καρδιακή τοξικότητα

Συνιστάται όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη να υποβάλλονται συστηματικά σε έλεγχο μέσω ΗΚΓ. Παροδικές μεταβολές στο ΗΚΓ, όπως επιτάχυνση του κύματος T, κατάσπαση του S-T διαστήματος και καλοήθεις αρρυθμίες, δεν θεωρούνται υποχρεωτικές ενδείξεις για την διακοπή της θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη. Παρ'όλα αυτά μείωση του συμπλέγματος QRS θεωρείται πιο ενδεικτική της καρδιακής τοξικότητας. Εάν παρατηρηθούν αυτές οι αλλαγές πρέπει να συνιστάται ως πιο αξιόπιστη δοκιμασία για μυοκαρδιακή βλάβη από ανθρακυκλίνες, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία.

Πιο ειδικές μέθοδοι για την εκτίμηση και τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας συγκρινόμενες με το ΗΚΓ είναι οι μετρήσεις του κλάσματος εξώθησεως της αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογραφία ή κατά προτίμηση με Αγγειογραφία Πολλαπλής Διόδου (MUGA). Οι μέθοδοι αυτές πρέπει να αποτελούν δοκιμασίες ρουτίνας πριν την έναρξη της θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη και πρέπει να επαναλαμβάνονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας θεωρείται υποχρεωτική πριν από κάθε επιπλέον χορήγηση της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης που υπερβαίνει την αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης για όλη τη ζωή των 450 mg/m².

Οι δοκιμασίες αξιολόγησης και οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν πιο πάνω για την παρακολούθηση της καρδιακής απόδοσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανθρακυκλίνες, πρέπει να γίνονται με την ακόλουθη σειρά: έλεγχος ΗΚΓ, μέτρηση του κλάσματος εξώθησεως της αριστερής κοιλίας, ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Αν το αποτέλεσμα κάποιας εξέτασης υποδεικνύει πιθανή καρδιακή βλάβη σχετιζόμενη με την θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, το όφελος από την συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε σχέση με τον κίνδυνο της μυοκαρδιακής βλάβης.

Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο όπου απαιτείται θεραπεία, χορηγείστε πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη μόνο όταν το όφελος είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για τον ασθενή.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με έκπτωση καρδιακής λειτουργίας οι οποίοι λαμβάνουν

πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη.

Οποτεδήποτε υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας, δηλαδή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχει μειωθεί σημαντικά συγκρινόμενο με τιμές πριν τη θεραπεία και/ή το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι μικρότερο από την προγνωστικά σχετική τιμή (π.χ., < 45%), μπορεί να συστηθεί ενδομυοκαρδιακή βιοψία και πρέπει προσεκτικά να εκτιμάται το όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας έναντι του κινδύνου ανάπτυξης μη αναστρέψιμης καρδιακής βλάβης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να εμφανισθεί ξαφνικά χωρίς προηγούμενες αλλαγές του ΗΚΓ και μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και μερικές εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπείας.

Προσοχή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλες ανθρακυκλίνες. Στην εκτίμηση της συνολικής δόσης της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη τυχόν προηγούμενη (ή ταυτόχρονη) θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες όπως άλλες ανθρακυκλίνες/ανθρακινόνες ή π.χ. 5-fluorouracil. Καρδιακή τοξικότητα επίσης μπορεί να εμφανιστεί σε αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλινών χαμηλότερες των 450 mg/m² σε ασθενείς με προηγηθείσα ακτινοβολία μεσοθωράκιου ή σε εκείνους που ταυτόχρονα λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη.

Το προφίλ καρδιακής ασφάλειας για το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται τόσο για καρκίνο του μαστού όσο και για καρκίνο των ωοθηκών (50 mg/m²) είναι παρόμοιο με το προφίλ των 20 mg/m² σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS (βλ. παράγραφο 4.8).

Μυελοκαταστολή

Πολλοί ασθενείς που έλαβαν αγωγή με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη έχουν μυελοκαταστολή κατά την έναρξη της θεραπείας οφειλόμενη σε παράγοντες όπως προϋπάρχουσα HIV νόσος ή πολυάριθμα ταυτόχρονα χορηγούμενα ή προηγούμενα φάρμακα, ή όγκοι που εμπλέκουν τον μυελό των οστών. Στην βασική δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν θεραπεία με δόση 50 mg/m², η μυελοκαταστολή ήταν γενικά ήπια προς μέτριας βαρύτητας, αναστρέψιμη, και δεν συσχετίστηκε με επεισόδια ουδετεροπενικής λοίμωξης ή σηψαιμία. Επιπρόσθετα, σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή της πεγκυλιωμένης λιποσωμαικής δοξορουβικίνης έναντι της τοποτεκάνης, η συχνότητα εμφάνισης της σχετιζόμενης με την θεραπεία σηψαιμίας ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβε τοποτεκάνη. Παρόμοια χαμηλή συχνότητα εμφάνισης μυελοκαταστολής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη σε μία κλινική δοκιμή πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με την εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, η μυελοκαταστολή εμφανίζεται να είναι η δοσοπεριοριστική ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS (βλ. παράγραφο 4.8). Εξαιτίας του ενδεχόμενου καταστολής του μυελού των οστών, περιοδικές εξετάσεις αίματος πρέπει να γίνονται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη και κατ' ελάχιστον πριν από κάθε χορήγηση πεγκυλιωμένης λιποσωμαικής δοξορουβικίνης.

Επίμονη σοβαρή μυελοκαταστολή, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερλοιμώξη ή αιμορραγία.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS σε σύγκριση με σχήμα bleomycin/vincristine, εμφανίστηκαν συχνότερα ευκαιριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη. Ασθενείς και ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την υψηλότερη αυτή συχνότητα εμφάνισης και να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα.

Δευτεροπαθείς αιματολογικές κακοήθειες

Όπως και με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, αναφέρθηκαν δευτεροπαθείς οξείες μυελογενείς λευχαιμίες και μυελοδυσπλασίες σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη αγωγή με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη. Επομένως, κάθε ασθενής που λαμβάνει αγωγή με δοξορουβικίνη πρέπει να είναι υπό αιματολογική παρακολούθηση.

Δευτεροπαθή νεοπλάσματα του στόματος

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια (μεγαλύτερη του ενός έτους) έκθεση στη πεγκυλιωμένη λιποσωμαϊκή δοξορουβικίνη ή σε εκείνους που λαμβάνουν συνολική δόση πεγκυλιωμένης λιποσωμαϊκής δοξορουβικίνης μεγαλύτερη από 720 mg/m². Περιπτώσεις δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος διαγνώστηκαν τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωμαϊκή δοξορουβικίνη, καθώς και έως και 6 χρόνια μετά από την τελευταία δόση. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται σε τακτά διαστήματα για την παρουσία στοματικών εξελκώσεων ή οποιωνδήποτε στοματικών ενοχλήσεων που μπορεί να είναι ενδεικτικές δευτεροπαθούς καρκίνου του στόματος.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αντιδράσεις που μοιάζουν με αλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν άσθμα, εξάνθεις, κνιδωτικό εξάνθημα, θωρακικό άλγος, πυρετό, υπέρταση, ταχυκαρδία, κνησμό, εφίδρωση, δύσπνοια, οίδημα του προσώπου, ρίγη, οσφυαλγία, σφίξιμο στο στήθος και στο λαιμό ή/και υπόταση μπορεί να εμφανισθούν μέσα σε λεπτά από την έναρξη της έγχυσης της πεγκυλιωμένης λιποσωμαϊκής δοξορουβικίνης. Πολύ σπάνια, έχουν επίσης παρατηρηθεί σπασμοί σχετιζόμενοι με αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσωρινή διακοπή της έγχυσης οδηγεί συνήθως σε υποχώρηση αυτών των συμπτωμάτων χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Παρόλα αυτά, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φάρμακα (π.χ. αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη, και αντισπασμωδικά), καθώς επίσης και εξοπλισμός εκτάκτου ανάγκης για τη θεραπεία αυτών των συμπτωμάτων. Στους περισσότερους ασθενείς η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά μετά την αποκατάσταση όλων των συμπτωμάτων, χωρίς υποτροπή. Σπάνια επανεμφανίζονται αντιδράσεις κατά την έγχυση μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Για να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αντιδράσεων κατά την έγχυση, η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται με ένα ρυθμό όχι μεγαλύτερο του 1 mg/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (ΠΠΕ)

Η ΠΠΕ χαρακτηρίζεται από επώδυνα, κηλιδώδη, ερυθρά δερματικά εξανθήματα. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυτό το σύνδρομο, γενικά παρατηρείται μετά από δύο ή τρεις κύκλους θεραπείας. Η βελτίωση συνήθως εμφανίζεται σε 1 – 2 εβδομάδες και σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστούν μέχρι 4 εβδομάδες ή περισσότερο για την πλήρη υποχώρηση. Για την προφύλαξη και την θεραπεία της ΠΠΕ έχουν χρησιμοποιηθεί πυριδοξίνη σε δόση 50-150 mg την ημέρα και κορτικοστεροειδή, εντούτοις αυτές οι θεραπείες δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες φάσης III. Άλλες στρατηγικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ΠΠΕ περιλαμβάνουν διατήρηση των χεριών και των ποδιών ψυχρών, εκθέτοντάς τα σε κρύο νερό (μούλιασμα, λουτρά ή κολύμβηση), αποφυγή της υπερβολικής ζέστης / του ζεστού νερού και να αφήνονται ελεύθερα (χωρίς κάλτσες, γάντια ή υποδήματα με στενή εφαρμογή). Η ΠΠΕ φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με το χρονοδιάγραμμα των δόσεων και μπορεί να ελαττωθεί παρατείνοντας το μεσοδιάστημα των δόσεων κατά 1-2 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, αυτή η αντίδραση μπορεί να είναι βαριάς μορφής και να προκαλεί ανικανότητα σε κάποιους ασθενείς και ίσως να απαιτήσει τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Εξαγγείωση

Αν και έχει αναφερθεί πολύ σπάνια τοπική νέκρωση μετά από εξαγγείωση, η πεγκυλιωμένη λιποσωμαϊκή δοξορουβικίνη θεωρείται ότι προκαλεί ερεθισμό. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η χορήγηση υδροχλωρικής δοξορουβικίνης ως λιποσωμαϊκό παρασκεύασμα μειώνει το ενδεχόμενο βλάβης από εξαγγείωση. Αν παρατηρηθούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης (π.χ. τσούξιμο, ερύθημα) διακόψτε την έγχυση αμέσως και ξεκινήστε εκ νέου σε άλλη φλέβα. Η εφαρμογή πάγου πάνω από την περιοχή της εξαγγείωσης για περίπου 30 λεπτά μπορεί να καταπραΰνει την τοπική αντίδραση. Η πεγκυλιωμένη λιποσωμαϊκή δοξορουβικίνη δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια.

Διαβητικοί ασθενείς

Η πεγκυλιωμένη λιποσωμαϊκή δοξορουβικίνη περιέχει σουκρόζη και η δόση χορηγείται σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση.

Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερα από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Για συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες απαιτούν τροποποίηση της δόσης ή διακοπή βλ. παράγραφο 4.8.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και έχουν διεξαχθεί φάσης II δοκιμές συνδυασμού με συμβατικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε ασθενείς με γυναικολογικές κακοήθειες. Απαιτείται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, όπως και άλλα σκευάσματα με υδροχλωρική δοξορουβικίνη, είναι δυνατόν να ενισχύει την τοξικότητα άλλων αντικαρκινικών θεραπειών. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού και των ωθηκών) που έχουν λάβει ταυτόχρονα κυκλοφωσφamide ή ταξάνες, δεν παρουσιάστηκαν νέες επιπρόσθετες τοξικότητες. Σε ασθενείς με AIDS, με τη χρήση της κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης έχει αναφερθεί επιδείνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας, της προκαλούμενης από την κυκλοφωσφamide και αύξηση της ηπατοτοξικότητας από 6-μερκαπτοπουρίνη. Απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται συγχρόνως άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, ιδιαιτέρως όταν αυτά είναι μυελοτοξικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια που αυτές ή ο σύντροφός τους λαμβάνουν πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, καθώς και για έξι μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Υπάρχουν υποψίες ότι η υδροχλωρική δοξορουβικίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γι' αυτό, η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να σταματούν το θηλασμό πριν την έναρξη της θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη. Οι ειδικοί σε θέματα υγείας συνιστούν οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες, έτσι ώστε να αποφύγουν την μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Η επίδραση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, στις μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες, ζάλη και υπνηλία σχετίζονται όχι συχνά (< 5%) με τη χορήγηση της πεγκυλιωμένης

λιποσωμιακής δοξορουβικίνης. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν ουδετεροπενία, ναυτία, λευκοπενία, αναιμία και κόπωση.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 που εμφανίστηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών) ήταν ουδετεροπενία, ΠΠΕ, λευκοπενία, λεμφοπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, στοματίτιδα, κόπωση, διάρροια, έμετος, ναυτία, πυρεξία, δύσπνοια και πνευμονία. Λιγότερο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, κοιλιακό άλγος, λοίμωξη από μεγαλοκυτταροϊό, συμπεριλαμβανομένης της χοριοαμφιβληστροειδίτιδας από μεγαλοκυτταροϊό, εξασθένιση, καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα, φλεβική θρόμβωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδή αντίδραση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη σε 4.231 ασθενείς για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου των ωοθηκών, του πολλαπλού μυελώματος και του KS σχετιζόμενο με AIDS. Περιλαμβάνονται επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία στην αγορά, όπως υποδεικνύονται με το «β». Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, όπου εφαρμόζεται, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα, όλοι οι βαθμοί	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Σηψαιμία
		Πνευμονία
		Πνευμονία από <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Λοίμωξη από μεγαλοκυτταροϊό περιλαμβανομένης της χοριοαμφιβληστροειδίτιδας από μεγαλοκυτταροϊό
		Λοίμωξη από <i>Mycobacterium avium complex</i>
		Καντιντίαση
		Έρπης ζωστήρας
		Ουρολοίμωξη
		Λοίμωξη
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
		Καντιντίαση του στόματος
		Θυλακίτιδα
		Φαρυγγίτιδα
		Ρινοφαρυγγίτιδα
		Όχι συχνές
Μυκητιασική λοίμωξη		
Σπάνιες	Ευκαιριακή λοίμωξη (περιλαμβάνει	

		<i>Aspergillus, Histoplasma, Isospora, Legionella, Microsporidium, Salmonella, Staphylococcus, Toxoplasma, Tuberculosis</i> ^a
Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα καθώς και νεοπλάσματα που δεν έχουν προσδιοριστεί (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη γνωστές	Οξεία μυελογενής λευχαιμία ^β
		Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ^β
		Νεόπλασμα στόματος ^β
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λευκοπενία
		Ουδετεροπενία
		Λεμφοπενία
		Αναιμία (περιλαμβανομένης της υπόχρωμης)
	Συχνές	Θρομβοκυτταροπενία
		Εμπύρετη ουδετεροπενία
	Οχι συχνές	Πανκυτταροπενία
	Θρομβοκυττάρωση	
Σπάνιες	Ανεπάρκεια μυελού των οστών	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Οχι συχνές	Υπερευαισθησία
		Αναφυλακτική αντίδραση
	Σπάνιες	Αναφυλακτοειδής αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Καχεξία
		Αφυδάτωση
		Υποκαλιαιμία
		Υπονατρίαμια
		Υποασβεστιαμία
	Οχι συχνές	Υπερκαλιαιμία
	Υπομαγνησιαμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Συγχυτική κατάσταση
		Άγχος
		Κατάθλιψη
		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια
		Περιφερική αισθητική νευροπάθεια
		Νευραλγία
		Παραίσθησία
		Υποαίσθησία
		Δυσγευσία
		Κεφαλαλγία
		Λήθαργος
		Ζάλη
	Οχι συχνές	Πολυνευροπάθεια
		Σπασμός
		Συγκοπή
		Δυσαίσθησία
		Υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα
	Οχι συχνές	Θάμβος όρασης
		Δακρύρροια αυξημένη
	Σπάνιες	Αμφιβληστροειδίτιδα

Καρδιακές διαταραχές ^a	Συχνές	Ταχυκαρδία
	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών
		Καρδιακή ανακοπή
		Καρδιακή ανεπάρκεια
		Καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική
		Μυοκαρδιοπάθεια
		Καρδιοτοξικότητα
	Σπάνιες	Κοιλιακή αρρυθμία
		Σκελικός αποκλεισμός δεξιός
		Διαταραχή αγωγιμότητας
	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	
	Κυάνωση	
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
		Υπόταση
		Έξαψη
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή
		Νέκρωση του σημείου έγχυσης (περιλαμβάνει τη νέκρωση μαλακού ιστού και τη νέκρωση δέρματος)
		Φλεβίτιδα
		Ορθοστατική υπόταση
	Σπάνιες	Θρομβοφλεβίτιδα
		Φλεβική θρόμβωση
		Αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Δύσπνοια
		Δύσπνοια μετά κόπωση
		Επίσταξη
		Βήχας
	Όχι συχνές	Ασθμα
		Θωρακική δυσφορία
Σπάνιες	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Στοματίτιδα
		Ναυτία
		Έμετος
		Διάρροια
		Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Γαστρίτιδα
		Αφθώδης στοματίτιδα
		Εξέλκωση του στόματος
		Δυσπεψία
		Δυσφαγία
		Οισοφαγίτιδα
		Κοιλιακό άλγος
		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
		Άλγος του στόματος
		Ξηροστομία
	Όχι συχνές	Μετεωρισμός
		Ουλίτιδα
	Σπάνιες	Γλωσσίτιδα
		Εξέλκωση των χειλέων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ^a
		Εξάνθημα (περιλαμβάνει ερυθρηματώδες, κηλιδοβλατιδώδες και βλατιδώδες εξάνθημα)
		Αλωπεκία
		Απολέπιση δέρματος

	Συχνές	Φλύκταινα Ξηροδερμία Ερύθημα Κνησμός Υπεριδρωσία Υπέρχρωση δέρματος	
	Όχι συχνές	Δερματίτιδα Αποφολιδωτική δερματίτιδα Ακμή Δερματικό έλκος Αλλεργική δερματίτιδα Κνίδωση Δυσχρωματισμός δέρματος Πετέχειες Διαταραχές μελάγχρωσης Διαταραχή όνυχα	
	Σπάνιες	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Πολύμορφο ερύθημα Δερματίτιδα πομφολυγώδης Λειχηνοειδής κεράτωση	
	Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson ^β	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος (περιλαμβάνει μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, οσφυαλγία, άλγος στα άκρα)	
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί Μυαλγία Αρθραλγία Οστικός πόνος	
	Όχι συχνές	Μυϊκή αδυναμία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Δυσουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος	Όχι συχνές	Πόνος στον μαστό	
	Σπάνιες	Λοίμωξη του κόλπου Ερύθημα του οσχέου	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία Κόπωση	
		Συχνές	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση Άλγος Θωρακικό άλγος Γριπώδης συνδρομή Ρίγη Φλεγμονή των βλεννογόνων Εξασθένιση Αίσθημα κακουχίας Οίδημα Οίδημα περιφερικό
	Όχι συχνές	Εξαγγείωση της θέσης χορήγησης Αντίδραση στο σημείο ένεσης Οίδημα προσώπου Υπερθερμία	
	Σπάνιες	Διαταραχή βλεννογόνιου υμένα	
	Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο
		Όχι συχνές	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο
		Σπάνιες	Παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (περιλαμβάνουν χολερυθρίνη αίματος αυξημένη,

		αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη και αμινοτρανσφεράση ασπαρτικού αυξημένη)
		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Φαινόμενα αναμνηστικής αντίδρασης από ακτινοβολία ^α

^α Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

^β Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από την κυκλοφορία στην αγορά

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία

Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές για μαστό/ωοθήκες ήταν παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία (ΠΠΕ). Η συνολική επίπτωση της ΠΠΕ που αναφέρθηκε ήταν 41,3% και 51,1% στις κλινικές δοκιμές για τις ωοθήκες και τον μαστό, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιας μορφής, ενώ βαριάς μορφής περιπτώσεις (βαθμού 3) αναφέρθηκαν στο 16,3% και 19,6% των ασθενών. Η αναφερθείσα επίπτωση των απειλητικών για τη ζωή (βαθμού 4) περιστατικών ήταν < 1%. Η ΠΠΕ δεν οδήγησε συχνά σε οριστική διακοπή της θεραπείας (1,9% και 10,8%). ΠΠΕ αναφέρθηκε στο 16% των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη και βορτεζομίμη. ΠΠΕ βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Δεν αναφέρθηκε ΠΠΕ βαθμού 4. Το ποσοστό ΠΠΕ ήταν σημαντικά χαμηλότερο στον πληθυσμό ασθενών με KS σχετιζόμενο με AIDS (1,3% κάθε βαθμού, 0,4% ΠΠΕ βαθμού 3, κανένα ΠΠΕ βαθμού 4). Βλ. παράγραφο 4.4.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες του αναπνευστικού εμφανίστηκαν συχνά σε κλινικές μελέτες της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης και μπορεί να σχετίζονται με ευκαιριακές λοιμώξεις (ΕΛ) στον πληθυσμό ασθενών με AIDS. Ευκαιριακές λοιμώξεις παρατηρούνται σε ασθενείς με KS μετά τη χορήγηση πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης και, συχνά, σε ασθενείς με ανοσολογική ανεπάρκεια προκαλούμενη από τον HIV. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ΕΛ σε κλινικές μελέτες ήταν καντιντίαση, κυτταρομεγαλοϊός, απλός έρπης, πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* και σύμπλεγμα mycobacterium avium.

Καρδιακή τοξικότητα

Αυξημένη συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με την θεραπεία με δοξορουβικίνη σε αθροιστικές δόσεις που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του > 450 mg/m² ή σε χαμηλότερες δόσεις για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου. Ενδομυοκαρδιακές βιοψίες στους εννέα από τους δέκα ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS που έλαβαν αθροιστικές δόσεις πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης μεγαλύτερες από 460 mg/m², δεν έδειξαν μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από τις ανθρακυκλίνες. Η συνιστώμενη δόση της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης για ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS είναι 20 mg/m² κάθε δύο έως τρεις εβδομάδες. Η αθροιστική δόση με την οποία η καρδιοτοξικότητα θα μπορούσε να αποτελέσει λόγο ανησυχίας γι' αυτούς τους ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS (> 400 mg/m²) θα απαιτούσε πάνω από 20 κύκλους θεραπείας με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη για 40 μέχρι 60 εβδομάδες.

Επιπλέον, έγιναν ενδομυοκαρδιακές βιοψίες σε 8 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης των 509 mg/m² - 1.680 mg/m². Το εύρος των βαθμολογιών στην κλίμακα καρδιοτοξικότητας του Billingham ήταν 0 - 1,5 βαθμοί. Αυτοί οι βαθμοί σχετίζονται με καθόλου ή με ήπια καρδιολογική τοξικότητα.

Στη βασική δοκιμή φάσης III έναντι της δοξορουβικίνης, 58/509 (11,4 %) άτομα που τυχαιοποιήθηκαν (10 έλαβαν θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη σε δόση των 50 mg/m²/κάθε 4εβδομάδες έναντι 48 που έλαβαν θεραπεία με δοξορουβικίνη σε δόση 60 mg/m²/κάθε 3 εβδομάδες) ικανοποίησαν τα κριτήρια που έθετε το πρωτόκολλο για την καρδιακή

τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή/και στην παρακολούθηση. Η καρδιακή τοξικότητα ορίστηκε ως μείωση κατά 20 βαθμούς ή μεγαλύτερη από την αρχική αξιολόγηση αν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά την ανάπαυση παρέμενε στα κανονικά επίπεδα ή μείωση κατά 10 βαθμούς ή μεγαλύτερη αν το LVEF ήταν παθολογικό (λιγότερο από το χαμηλότερο όριο για να είναι κανονικό). Κανένα από τα 10 άτομα της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης που είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF δεν παρουσίασε σημεία και συμπτώματα ΣΚΑ. Αντίθετα, 10 από τα 48 άτομα της δοξορουβικίνης που είχαν καρδιακή τοξικότητα σύμφωνα με τα κριτήρια του LVEF παρουσίασαν επίσης σημεία και συμπτώματα ΣΚΑ.

Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου ενός υποσυνόλου ασθενών με καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, που έλαβε θεραπεία με μία δόση των 50 mg/m²/κύκλο με αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της ζωής του έως 1.532 mg/m², η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν χαμηλή. Από τους 418 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη 50 mg/m²/κύκλο, και έχοντας μία αρχική μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και τουλάχιστον μία επαναληπτική μέτρηση που εκτιμήθηκαν με MUGA scan, 88 ασθενείς είχαν μία αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης > 400 mg/m², ένα επίπεδο έκθεσης που σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής τοξικότητας με συμβατική δοξορουβικίνη. Μόνο 13 από αυτούς τους 88 ασθενείς (15%) είχαν τουλάχιστον μία κλινικά σημαντική αλλαγή στο LVEF, που ορίστηκε ως μία τιμή LVEF λιγότερο από 45% ή μία μείωση τουλάχιστον 20 βαθμών από την αρχική. Επιπλέον, μόνο 1 ασθενής (αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης 944 mg/m²), διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης λόγω κλινικών συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Φαινόμενα αναμνηστικής αντίδρασης από ακτινοβολία

Αναμνηστική αντίδραση του δέρματος εξαιτίας προηγούμενης ακτινοθεραπείας έχει αναφερθεί σπάνια με τη χορήγηση πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με υδροχλωρική δοξορουβικίνη επιδεινώνει τις τοξικές επιδράσεις της βλεννογονίτιδας, της λευκοπενίας και της θρομβοκυτταροπενίας. Η θεραπεία της οξείας υπερδοσολογίας στον σοβαρά μυελοκατεσταλμένο ασθενή, συνίσταται από νοσοκομειακή νοσηλεία, αντιβιοτικά, μετάγγιση αιμοπεταλίων και κοκκιοκυττάρων, και συμπτωματική αγωγή για την βλεννογονίτιδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κυτταροτοξικοί παράγοντες (ανθρακυκλίνες και παρεμφερείς ουσίες), κωδικός ATC: L01DB01.

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία είναι η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, ένα κυτταροτοξικό αντιβιοτικό τύπου ανθρακυκλίνης που λαμβάνεται από τον *Streptomyces peuceletii* var. *caesius*. Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της δοξορουβικίνης κατά των όγκων δεν είναι γνωστός. Γενικά, πιστεύεται ότι η αναστολή του DNA, του RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, ευθύνεται για ένα μεγάλο μέρος των κυτταροτοξικών επιδράσεων. Αυτό είναι πιθανώς το αποτέλεσμα της παρεμβολής της

ανθρακυκλίνης ανάμεσα σε παραπλήσια ζεύγη βάσεων της διπλής έλικας του DNA, εμποδίζοντας κατ'αυτό τον τρόπο, την εκτύλιξή τους για αντιγραφή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ολοκληρώθηκε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III της πεγκυλιωμένης λιποσωμακικής δοξορουβικίνης έναντι της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε 509 ασθενείς. Επιτεύχθηκε ο στόχος, όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο της απόδειξης της μη-κατωτερότητας μεταξύ της πεγκυλιωμένης λιποσωμακικής δοξορουβικίνης και της δοξορουβικίνης. Η σχέση κινδύνου για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) ήταν 1,00 [95% Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για HR=0,82 – 1,22]. Η HR της θεραπείας για την PFS προσαρμοσμένο για προγνωστικές μεταβλητές ήταν παρόμοια με την PFS για τον ITT πληθυσμό .

Η πρωταρχική ανάλυση της καρδιοτοξικότητας έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακού επεισοδίου ως συνάρτηση αθροιστικής δόσεως ανθρακυκλίνης ήταν σημαντικά μικρότερος με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη παρά με δοξορουβικίνη (HR=3,16, $p < 0,001$). Σε αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 450 mg/m² δεν υπήρξαν καρδιακά επεισόδια με τη πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη.

Μία συγκριτική μελέτη φάσης III της πεγκυλιωμένης λιποσωμακικής δοξορουβικίνης έναντι της τοποτεκάνης σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών κατόπιν αποτυχίας της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ολοκληρώθηκε σε 474 ασθενείς. Υπήρξε όφελος ως προς την συνολική επιβίωση (OS) για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη όπως ενδείκνυται από μία σχέση κινδύνου (HR) 1,216 (95% CI: 1,000, 1,478), $p=0,050$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 56,3%, 34,7% και 20,2% αντίστοιχα με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη, συγκρινόμενα με 54,0%, 23,6% και 13,2% με τοποτεκάνη.

Για την υποομάδα των ασθενών με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνα η διαφορά ήταν μεγαλύτερη: HR 1,432 (95% CI: 1,066, 1,923), $p=0,017$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 74,1%, 51,2% και 28,4% αντίστοιχα με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη, συγκρινόμενα με 66,2%, 31,0% και 17,5% με τοποτεκάνη.

Οι θεραπείες ήταν παρόμοιες στην υποομάδα των ασθενών με νόσο ανθεκτική στην πλατίνα: HR 1,069 (95% CI: 0,823, 1,387), $p=0,618$. Τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 41,5%, 21,1% και 13,8% αντίστοιχα με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη, συγκρινόμενα με 43,2%, 17,2% και 9,5% με τοποτεκάνη.

Μία φάσης III τυχαίοποιημένη, παράλληλων ομάδων, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού πεγκυλιωμένης λιποσωμακικής δοξορουβικίνης συν βορτεζομίμη με τη μονοθεραπεία βορτεζομίμης σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι δεν εμφάνισαν πρόοδο ενόσω λάμβαναν θεραπεία βασιζόμενη στις ανθρακυκλίνες διεξήχθη σε 646 ασθενείς. Υπήρξε μία σημαντική βελτίωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την πρόοδο της νόσου (TTP) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη όπως φαίνεται από μία μείωση του κινδύνου (RR) κατά 35% (95% CI: 21-47%), $p < 0,0001$, βάσει των 407 TTP συμβαμάτων. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με τους 8,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμη. Μία ενδιάμεση ανάλυση οριζόμενη από το πρωτόκολλο (βάσει των 249 TTP συμβαμάτων) προκάλεσε πρόωρο τερματισμό της μελέτης λόγω αποτελεσματικότητας. Αυτή η ενδιάμεση ανάλυση έδειξε μία μείωση κινδύνου του TTP κατά 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Ο διάμεσος TTP ήταν 6,5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με τους 9,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμη. Αυτά τα αποτελέσματα, παρόλο που δεν έχουν ωριμάσει, αποτέλεσαν την τελική ανάλυση οριζόμενη από το πρωτόκολλο. Η τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (OS) που πραγματοποιήθηκε μετά από

μια διάμεση παρακολούθηση 8,6 ετών δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη OS μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 30,8 μήνες (95% CI: 25,2-36,5 μήνες) για τους ασθενείς με μονοθεραπεία βορτεζομίμπης και 33,0 μήνες (95% CI: 28,9-37,1 μήνες) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη συν βορτεζομίμπη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη είναι μία μορφή μακράς διάρκειας πεγκυλιωμένης λιποσωμακής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα περιέχουν στην επιφάνειά τους εμφυτευμένα τμήματα του υδρόφιλου πολυμερούς μεθοξυπολυαιθυλενικής γλυκόλης (MPEG). Αυτές οι γραμμικές MPEG ομάδες εκτείνονται στην επιφάνεια των λιποσωμάτων, και δημιουργούν ένα προστατευτικό κάλυμμα, που μειώνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λιπιδικής μεμβράνης διπλής στιβάδας και των συστατικών του πλάσματος. Αυτό επιτρέπει στα λιποσώματα της πεγκυλιωμένης λιποσωμακής δοξορουβικίνης να παραμένουν για παρατεταμένη χρονική περίοδο μέσα στην κυκλοφορία του αίματος. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα είναι αρκετά μικρά (μέση διάμετρος τους περίπου 100 nm), ώστε να περνούν ακέραια (να εξαγγειώνονται) διαμέσου των ελαττωματικών αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τους όγκους. Η διείσδυση των πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων διαμέσου των αιμοφόρων αγγείων και η είσοδος και συσσώρευση τους σε όγκους έχει καταδειχθεί σε ποντικούς με όγκους από καρκίνωμα του παχέος εντέρου C-26 και σε διαγονιδιακούς ποντικούς με βλάβες παρόμοιες με εκείνες του KS. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχουν επίσης μία χαμηλής διαπερατότητας λιπιδιακή εσωτερική υποστηρικτική δομή και ένα εσωτερικό υδατικό ρυθμιστικό σύστημα που σε συνδυασμό διατηρούν την υδροχλωρική δοξορουβικίνη εγκλωβισμένη καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής των λιποσωμάτων στην κυκλοφορία.

Η φαρμακοκινητική πλάσματος της πεγκυλιωμένης λιποσωμακής δοξορουβικίνης στους ανθρώπους διαφέρει σημαντικά από αυτή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για πρότυπα σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Σε χαμηλότερες δόσεις ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$), η πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική. Πάνω από το δοσολογικό εύρος των $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ η πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη επέδειξε μη γραμμική φαρμακοκινητική. Η κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη παρουσίασε εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς (όγκος κατανομής, 700 έως 1.100 l/m^2) και ταχεία κάθαρση (24 ώρες έως 73 l/h/m^2). Αντιθέτως, το φαρμακοκινητικό προφίλ της πεγκυλιωμένης λιποσωμακής δοξορουβικίνης υποδηλώνει ότι η πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη περιορίζεται κυρίως στο αγγειακό υγρό και ότι η κάθαρση της δοξορουβικίνης από το αίμα εξαρτάται από τον λιποσωμακό φορέα. Η δοξορουβικίνη γίνεται διαθέσιμη αφού τα λιποσφαίρια εξαγγειωθούν και εισέλθουν στους ιστούς.

Σε ισοδύναμες δόσεις, η συγκέντρωση στο πλάσμα και οι τιμές της AUC για την πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη που αντιπροσωπεύουν κυρίως πεγκυλιωμένη λιποσωμακή υδροχλωρική δοξορουβικίνη (που περιέχει 90 έως 95% της μετρούμενης δοξορουβικίνης) είναι σημαντικά υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με τα κλασικά σκευάσματα της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Η πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Η φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης λιποσωμακής δοξορουβικίνης εκτιμήθηκε σε 120 ασθενείς από 10 διαφορετικές κλινικές δοκιμές χρησιμοποιώντας την προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης λιποσωμακής δοξορουβικίνης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 10 mg/m^2 έως 60 mg/m^2 περιγράφηκε καλύτερα από ένα πρότυπο δύο διαμερισμάτων μη γραμμικό, με εισαγωγή μηδενικής τάξης και Michaelis - Menten εξάλειψη. Η μέση ενδογενής κάθαρση της πεγκυλιωμένης λιποσωμακής δοξορουβικίνης ήταν $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (εύρος $0,008 - 0,152 \text{ l/h/m}^2$) και ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν $1,93 \text{ l/m}^2$ (εύρος $0,96 - 3,85 \text{ l/m}^2$) προσεγγίζοντας τον όγκο του πλάσματος. Ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής κυμαινόταν μεταξύ 24 - 231 ωρών, με μέσο όρο 73,9 ώρες.

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού

Η φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης όπως υπολογίστηκε σε 18 ασθενείς με καρκίνωμα του μαστού ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,016 l/ώρα/m² (εύρος 0,008 – 0,027 l/ώρα/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,46 l/m² (εύρος 1,10 – 1,64 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 71,5 ώρες (εύρος 45,2 – 98,5 ώρες).

Ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών

Η φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης που υπολογίστηκε σε 11 ασθενείς με καρκίνωμα των ωοθηκών ήταν παρόμοια με τη φαρμακοκινητική που προσδιορίστηκε στον μεγαλύτερο πληθυσμό των 120 ασθενών με διάφορους καρκίνους. Η μέση ενδογενής κάθαρση ήταν 0,021 l/h/m² (εύρος 0,009 – 0,041 l/h/m²), ο μέσος κεντρικός όγκος της κατανομής ήταν 1,95 l/m² (εύρος 1,67 – 2,40 l/m²). Ο μέσος φαινομενικός χρόνος ημιζωής ήταν 75,0 ώρες (εύρος 36,1 – 125 ώρες).

Ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS

Η φαρμακοκινητική της πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης στο πλάσμα έχει εκτιμηθεί σε 23 ασθενείς με KS, που έλαβαν εφάπαξ δόσεις 20 mg/m² χορηγούμενες με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης (που αφορούν κατά κύριο λόγο την πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή υδροχλωρική δοξορουβικίνη και χαμηλά επίπεδα μη ενκαψυλιωμένης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης) που παρατηρήθηκαν μετά από δόσεις των 20 mg/m² παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ασθενείς με KS σχετιζόμενο με AIDS που έλαβαν θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη

Μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα	
Παράμετρος	20 mg/m ² (n=23)
Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα* (μg/ml)	8,34 ± 0,49
Κάθαρση στο πλάσμα (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Όγκος κατανομής (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (μg/ml•h)	590,00 ± 58,7
λ ₁ χρόνος ημιζωής (ώρες)	5,2 ± 1,4
λ ₂ χρόνος ημιζωής (ώρες)	55,0 ± 4,8

* Μετρήσεις στο τέλος μίας 30λεπτης έγχυσης

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε ζώα, το τοξικολογικό προφίλ της πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης παρουσιάζει μεγάλες ομοιότητες με αυτό που αναφέρθηκε για ανθρώπους οι οποίοι λαμβάνουν επί μακρόν εγχύσεις κλασικής υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Με την πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη, η ενκαψυλίωση της υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε πεγκυλιωμένα λιποσώματα έχει ως αποτέλεσμα τα παρακάτω που διαφέρουν όμως σε ένταση ως εξής:

Καρδιοτοξικότητα

Μελέτες σε κουνέλια έδειξαν ότι η καρδιοτοξικότητα της πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης είναι μικρότερη σε σύγκριση με τα συμβατικά σκευάσματα υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Δερματική τοξικότητα

Σε μελέτες που έγιναν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της πεγκυλιωμένης λιποσωμιακής δοξορουβικίνης σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκαν σοβαρές δερματικές φλεγμονές και σχηματισμοί ελκών που παρατηρήθηκαν σε δοσολογίες ανάλογες με της κλινικής πράξης. Στη μελέτη με σκύλους, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα αυτών των αλλοιώσεων μειώθηκαν μειώνοντας τη δόση ή επιμηκύνοντας τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων. Παρόμοιες δερματικές

βλάβες οι οποίες περιγράφονται ως παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς μετά από μακροχρόνια ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναφυλακτοειδής αντίδραση

Κατά τη διάρκεια τοξικολογικών μελετών, με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε σκύλους, παρατηρήθηκε μια οξεία αντίδραση που χαρακτηρίζεται από υπόταση, ωχρή βλεννώδη μεμβράνη, σιελόρροια, έμετοκαι περιόδους υπερδραστηριότητας που ακολουθούνται από υποδραστηριότητα και λήθαργο μετά από τη χορήγηση πεγκυλιωμένων λιποσωμάτων (εικονικού φαρμάκου). Μια παρόμοια αλλά λιγότερο σοβαρή αντίδραση σημειώθηκε επίσης σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη και κλασική δοξορουβικίνη. Η υπόταση μειώθηκε με χορήγηση αντισταμινικών προ της θεραπείας. Εν τούτοις η αντίδραση αυτή δεν ήταν απειλητική για τη ζωή και οι σκύλοι ανέκαμψαν γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τοπική τοξικότητα

Μελέτες υποδόριας ανεκτικότητας έδειξαν ότι η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, αντίθετα από την κλασική υδροχλωρική δοξορουβικίνη, προξενεί ηπιότερο τοπικό ερεθισμό ή βλάβη στον ιστό μετά από πιθανή εξαγγείωση.

Μεταλλαξιγένεση και καρκινογένεση

Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με την πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το φαρμακολογικώς δραστικό συστατικό της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης, είναι μεταλλαξιγόνο και καρκινογόνο. Τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα εικονικού φαρμάκου δεν είναι ούτε μεταλλαξιγόνα ούτε γονοτοξικά.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη έχει ως αποτέλεσμα ήπια έως μέτρια ατροφία των ωοθηκών και των όρχεων σε ποντίκια μετά από εφάπαξ δόση 36 mg/kg. Μειωμένο ορχικό βάρος και υποσπερμία παρουσιάστηκε σε αρουραίους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις $\geq 0,25$ mg/kg/ημέρα καθώς επίσης και διάχυτη εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων και αξιοσημείωτη μείωση της σπερματογένεσης σε σκύλους μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.6).

Νεφροτοξικότητα

Μία μελέτη έδειξε ότι η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη σε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μεγαλύτερη της διπλάσιας της κλινικής δόσης προκαλεί νεφρική τοξικότητα σε πιθήκους. Νεφρική τοξικότητα έχει παρατηρηθεί με ακόμα χαμηλότερες εφάπαξ δόσεις HCl δοξορουβικίνης σε αρουραίους και κουνέλια. Από τη στιγμή που μία αξιολόγηση της βάσης δεδομένων ασφάλειας μετά την κυκλοφορία για την πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη σε ασθενείς δεν έχει δείξει μία σημαντική ευθύνη της πεγκυλιωμένης λιποσωματικής δοξορουβικίνης για νεφροτοξικότητα, αυτά τα ευρήματα σε πιθήκους μπορεί να μην έχουν σχέση με την εκτίμηση κινδύνου του ασθενούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άλας νατρίου του N-(καρβονυλο-μεθοξυπολυαιθυλενο γλυκόλη-2000)-1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο-3-φωσφοαιθανολαμίνη, (MPEG 2000-DSPE)
Υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας(HSPC)
Χοληστερόλη
Αμμώνιο θεικό (E 517)
Σακχαρόζη (E 473)
Ιστιδίνη
Συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ (E 507) (για τη ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (E-524) (για τη ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

18 μήνες.

Μετά την αραίωση

- Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.
- Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C.
- Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με σιλικονοποιημένο γκρι πώμα από βρωμοβουτύλιο, και σφραγίδα αλουμινίου, το οποίο περιέχει χορηγήσιμο όγκο 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal διατίθεται σε συσκευασία του ενός ή των δέκα φιαλιδίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Να μην χρησιμοποιείτε υλικό που παρουσιάζει ενδείξεις ιζήματος ή άλλη σωματιδιακή ύλη.

Χρειάζεται προσοχή κατά τον χειρισμό της διασποράς ZOLSKETIL pegylated liposomal. Πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το ZOLSKETIL pegylated liposomal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, ξεπλύνετε αμέσως καλά με άφθονο σαπούνι και νερό. Το ZOLSKETIL pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων, σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Καθορίστε τη δόση του ZOLSKETIL pegylated liposomal που θα χορηγηθεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Κατόπιν, λαμβάνεται ο σωστός όγκος του ZOLSKETIL pegylated liposomal μέσα σε αποστειρωμένη σύριγγα. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσηπτη τεχνική αφού δεν υπάρχουν συντηρητικά ή βακτηριοστατικοί παράγοντες μέσα στο ZOLSKETIL pegylated liposomal. Η κατάλληλη δόση του ZOLSKETIL pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί μέσα σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση πριν τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, αραιώστε το ZOLSKETIL pegylated liposomal σε 250 ml, και για δόσεις ≥ 90 mg, αραιώστε το ZOLSKETIL pegylated liposomal σε 500 ml. Αυτό μπορεί να εγχυθεί μέσα σε 60 ή 90 λεπτά όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Η χρήση άλλου διαλύτη, πέρα από το διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση, ή η παρουσία

τυχόν βακτηριοστατικού παράγοντος, όπως η βενζυλική αλκοόλη, μπορεί να προκαλέσει την καθίζηση του ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του ZOLSKETIL pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%). Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μίας περιφερικής φλέβας. Να μη το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomiarska 50, Pabianice 95-200,
Πολωνία

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν οι ημερομηνίες για την υποβολή μιας PSUR και την επικαιροποίηση ενός ΣΔΚ συμπίπτουν, μπορούν να υποβληθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 20 mg/10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση υδροχλωρική δοξορουβικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, άλας νατρίου του N-(καρβονυλο-μεθοξυπολυαιθυλενο γλυκόλη-2000)-1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο-3-φωσφοαιθανολαμίνη, (MPEG 2000-DSPE), χοληστερόλη, θειϊκό αμμώνιο, ιστιδίνη, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα, συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια
20 mg/10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κυτταροτοξικό

Τα μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια θα πρέπει να απορρίπτονται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1629/001 (1 φιαλίδιο)

EU/1/22/1629/002 (10 φιαλίδια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ –
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 50 mg/25 ml**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση υδροχλωρική δοξορουβικίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml Zolsketil pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: υδρογονωμένη φωσφατιδυλογολίνη σόγιας, άλας νατρίου του N-(καρβονυλο-μεθοξυπολυαιθυλενο γλυκόλη-2000)-1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο-3-φωσφοαιθανολαμίνη, (MPEG 2000-DSPE), χοληστερόλη,θειϊκό αμμώνιο, ιστιδίνη, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα, συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια
50 mg/25 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κυτταροτοξικό

Τα μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια θα πρέπει να απορρίπτονται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1629/003 (1 φιαλίδιο)
EU/1/22/1629/004 (10 φιαλίδια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ)

20 mg/10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml στείρο πυκνό σκεύασμα

υδροχλωρική δοξορουβικίνη

IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg/10 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ)

50 mg/25 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml στείρο πυκνό σκεύασμα

υδροχλωρική δοξορουβικίνη

IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/25 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση υδροχλωρική δοξορουβικίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ZOLSKETIL pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ZOLSKETIL pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal είναι ένας παράγοντας κατά των όγκων.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων. Το ZOLSKETIL pegylated liposomal επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου της ωοθήκης. Χρησιμοποιείται για να θανατώνει τα καρκινικά κύτταρα, να συρρικνώνει το μέγεθος του όγκου, να επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου και να παρατείνει την επιβίωσή σας.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο, τη βορτεζομίμη, για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, ενός καρκίνου του αίματος, σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal χρησιμοποιείται επίσης για να βελτιώσει το σάρκωμα του Καρσι συμπεριλαμβανομένων επιπέδωσης, μείωσης, ακόμη και συρρίκνωσης του καρκίνου. Άλλα συμπτώματα του σαρκόματος Καρσι όπως οίδημα γύρω από τον όγκο μπορεί επίσης να βελτιωθούν ή να εξαφανιστούν.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει ένα δραστικό συστατικό, το οποίο μπορεί να αλληλεπιδρά με τα κύτταρα με τέτοιο τρόπο ώστε να σκοτώνει επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα. Η υδροχλωρική δοξορουβικίνη στο ZOLSKETIL pegylated liposomal είναι κλεισμένη μέσα σε πολύ μικρά σφαιρίδια που ονομάζονται πεγκυλιωμένα λιποσώματα, τα οποία βοηθούν στη μεταφορά του φαρμάκου από το αίμα στους καρκινικούς ιστούς περισσότερο, παρά στον υγιή φυσιολογικό ιστό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal

Μην χρησιμοποιήσετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal

- σε περίπτωση αλλεργίας στην υδροχλωρική δοξορουβικίνη, τα φιστίκια ή τη σόγια, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε θεραπεία για καρδιακή ή ηπατική νόσο,
- εάν έχετε διαβήτη, γιατί το ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει ζάχαρη με αποτέλεσμα ίσως να απαιτείται προσαρμογή της αγωγής που λαμβάνετε για το διαβήτη,
- εάν έχετε σάρκωμα Kaposi και σας έχει αφαιρεθεί ο σπλήνας,
- εάν παρατηρήσετε έλκη, δυσχρωματισμό ή οποιαδήποτε δυσφορία στο στόμα σας,
- εάν ο μυελός των οστών σας δεν συνθέτει αρκετά κύτταρα του αίματος,
- εάν έχετε καρκίνο και ο μυελός των οστών σας συνθέτει μη φυσιολογικά κύτταρα του αίματος,
- εάν έχετε επώδυνο, κηλιδώδες ερυθρό εξάνθημα του δέρματος,
- εάν έχετε διαρροή υγρών ή φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν φουσκάλες από τη φλέβα στους γύρω ιστούς,
- εάν έχετε σύνδρομο χεριών-ποδιών [ερυθρότητα, πρήξιμο και σχηματισμός φυσαλίδων (σχηματισμός ενός θυλάκου με υγρό στις επιφανειακές στιβάδες του δέρματος) στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των ποδιών].

Μέθοδοι πρόληψης και θεραπείας του συνδρόμου χειρός - ποδός περιλαμβάνουν:

- μουλιάζετε τα χέρια ή/και τα πόδια σε λεκάνη με κρύο νερό όταν είναι δυνατόν (π.χ. όταν βλέπετε τηλεόραση, διαβάζετε ή ακούτε ραδιόφωνο),
- κρατάτε τα χέρια και τα πόδια ακάλυπτα (όχι γάντια, κάλτσες κλπ.),
- παραμένετε σε δροσερά μέρη,
- κάνετε δροσερά μπάνια κατά τη διάρκεια ζεστού καιρού,
- αποφύγετε την έντονη γυμναστική που μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό στα πόδια (π.χ. τροχάδην),
- αποφύγετε την έκθεση του δέρματος σε πολύ ζεστό νερό (π.χ. υδρομασάζ, σάουνα),
- αποφεύγετε στενά παπούτσια ή παπούτσια με ψηλά τακούνια.

Πυριδοξίνη (Βιταμίνη Β6):

- η βιταμίνη Β6 διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή,
- λάβετε 50 - 150 mg την ημέρα αρχίζοντας με την εμφάνιση των πρώτων σημείων ερυθρότητας ή μυρμηκίασης.

Παιδιά και έφηβοι

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους, επειδή δεν είναι γνωστό πώς θα τα επηρεάσει αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και ZOLSKETIL pegylated liposomal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή,
- σχετικά με οποιοδήποτε άλλες αντικαρκινικές θεραπείες λαμβάνετε ή έχετε λάβει στο παρελθόν, καθώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με θεραπείες που μειώνουν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Αν δεν είστε σίγουροι σχετικά με τις θεραπείες που έχετε λάβει ή για τυχόν παθήσεις που είχατε, συζητήστε το θέμα με τον γιατρό σας.

Κόση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, το δραστικό συστατικό του ZOLSKETIL pegylated liposomal, μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό

σας εάν νομίζετε ότι είστε έγκυος. Αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια που εσείς ή ο σύντροφός σας παίρνετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal καθώς και 6 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας με ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Επειδή η υδροχλωρική δοξορουβικίνη μπορεί να είναι επιβλαβής στα βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας με ZOLSKETIL pegylated liposomal. Οι ειδικοί υγείας συνιστούν ότι οι γυναίκες που φέρουν τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες ώστε να αποφύγουν μετάδοση του HIV.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε κούραση ή υπνηλία από τη θεραπεία με ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει έλαιο σόγιας και νάτριο

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει έλαιο σόγιας. Αν είστε αλλεργικός στο φιστίκι ή στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal είναι μία μοναδική σύνθεση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με άλλες συνθέσεις υδροχλωρικής δοξορουβικίνης.

Πόσο ZOLSKETIL pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιηθεί

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για καρκίνο του μαστού ή καρκίνο ωοθηκών, το ZOLSKETIL pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 50 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες για όσο διάστημα η νόσος δεν εξελίσσεται και είστε σε θέση να ανεχθείτε την αγωγή.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για πολλαπλό μυέλωμα και έχετε ήδη λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία, το ZOLSKETIL pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 30 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας) ως μία ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας την ημέρα 4 από το σχήμα 3 εβδομάδων βορτεζομίμπης αμέσως μετά την έγχυση βορτεζομίμπης. Η δόση επαναλαμβάνεται εφ' όσον ανταποκρίνεστε ικανοποιητικά και ανέχεστε τη θεραπεία.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για σάρκωμα Kaposi, το ZOLSKETIL pegylated liposomal θα χορηγείται σε μία δόση των 20 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας του σώματός σας (βάσει του ύψους και του βάρους σας). Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 2 έως 3 εβδομάδες για 2 – 3 μήνες και στη συνέχεια όσο συχνά αυτό είναι απαραίτητο, για να διατηρηθεί η βελτίωση της κατάστασής σας.

Πώς χορηγείται το ZOLSKETIL pegylated liposomal

Το ZOLSKETIL pegylated liposomal θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό σας υπό μορφή ενστάλαξης (έγχυση) στη φλέβα. Ανάλογα με τη δόση και την ένδειξη, αυτή μπορεί να διαρκέσει από 30 λεπτά μέχρι περισσότερο από μία ώρα (π.χ. 90 λεπτά).

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση ZOLSKETIL pegylated liposomal από την κανονική

Οξεία υπερδοσολογία επιδεινώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπως στοματικά έλκη ή μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο αίμα. Η θεραπεία θα περιλαμβάνει χορήγηση αντιβιοτικών, μετάγγιση αιμοπεταλίων και χρήση παραγόντων που διεγείρουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων και συμπτωματική αγωγή των στοματικών ελκών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης του ZOLSKETIL pegylated liposomal, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανιστούν οι παρακάτω αντιδράσεις:

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)
- φλεγμονή και στένωση των αεραγωγών στους πνεύμονες, που προκαλεί βήχα, συριγμό και δυσκολία στην αναπνοή (άσθμα)
- εξάψεις, εφίδρωση, ρίγη ή πυρετός
- πόνος ή δυσφορία στο θώρακα
- οσφυαλγία
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- γρήγοροι κτύποι της καρδιάς
- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις)

Μπορεί να εμφανισθεί διαρροή του υγρού της ένεσης από τις φλέβες στους ιστούς κάτω από το δέρμα. Εάν η ενστάλλαξη σας τσούζει ή πονά ενώ λαμβάνετε τη δόση του ZOLSKETIL pegylated liposomal, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Θα πρέπει να ειδοποιηθεί αμέσως ο γιατρός σας εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- εμφανίζετε πυρετό, νιώθετε κουρασμένοι ή έχετε σημεία μολωπισμού ή αιμορραγίας (πολύ συχνές)
- ερυθρότητα, πρήξιμο, ξεφλούδισμα ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια (σύνδρομο «χειριού-ποδιού»). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά και μερικές φορές είναι σοβαρές. Σε σοβαρές περιπτώσεις, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν ορισμένες καθημερινές δραστηριότητες και μπορεί να διαρκέσουν 4 εβδομάδες ή περισσότερο προτού υποχωρήσουν πλήρως. Ο γιατρός μπορεί να θελήσει να καθυστερήσει την έναρξη και/ή να μειώσει τη δόση της επόμενης θεραπείας (βλ. Στρατηγικές για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του συνδρόμου «χειριού-ποδιού», παραπάνω)
- πληγές στο στόμα, σοβαρή διάρροια ή έμετος ή ναυτία (πολύ συχνές)
- λοιμώξεις (συχνές), συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών λοιμώξεων (πνευμονία) ή λοιμώξεων που μπορεί να επηρεάσουν την όρασή σας
- δυσκολία στην αναπνοή (συχνή)
- σοβαρός πόνος στο στομάχι (συχνή)
- σοβαρή αδυναμία (συχνή)
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση) (όχι συχνές)
- καρδιακή ανακοπή (η καρδιά σταματά να κτυπά), καρδιακή ανεπάρκεια, κατά την οποία η καρδιά δεν αντλεί επαρκή ποσότητα αίματος στο υπόλοιπο σώμα, η οποία σας προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή και μπορεί να οδηγήσει σε πρήξιμο των ποδιών (όχι συχνές)
- θρόμβος αίματος που μετακινείται στους πνεύμονες, προκαλεί πόνο στο στήθος και σας κάνει να έχετε δυσκολία στην αναπνοή (όχι συχνή)
- πρήξιμο, θερμότητα, ή ευαισθησία στους μαλακούς ιστούς του ποδιού σας, ορισμένες φορές μεπόνο ο οποίος χειροτερεύει όταν στέκεστε ή περπατάτε (σπάνια)
- σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα με φλύκταινες και ξεφλούδισμα του δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson) ή στο μεγαλύτερο μέρος του σώματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση) (σπάνια)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεταξύ των εγχύσεων, τα παρακάτω μπορεί να συμβούν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης λοιμώξεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο χαμηλός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή λοίμωξη. Η αναιμία (μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων) μπορεί να προκαλέσει κούραση και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Λόγω των πιθανών μεταβολών των κυττάρων του αίματος, θα κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος.
- μειωμένη όρεξη
- δυσκοιλιότητα
- εξανθήματα στο δέρμα, συμπεριλαμβανομένης ερυθρότητας του δέρματος, αλλεργικού δερματικού εξανθήματος ή εξογκωμένου εξανθήματος στο δέρμα
- τριχόπτωση
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πόνου στους μύες και στο θωρακικό μυ, στις αρθρώσεις, στα χέρια ή στα πόδια
- αίσθημα υπερβολικής κούρασης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις, που περιλαμβάνουν σοβαρή λοίμωξη σε όλο το σώμα (σηψαιμία), πνευμονικές λοιμώξεις, λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα (έρπητς), έναν τύπο βακτηριακής λοίμωξης (λοίμωξη από σύμπλεγμα *mycobacterium avium*), ουρολοίμωξη, μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης μονιλίασης και στοματικής μονιλίασης), λοίμωξη των ριζώντων τριχών, λοίμωξη ή ερεθισμό του λαιμού, λοίμωξη της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (κρυολόγημα)
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα), με πυρετό
- σοβαρή απώλεια σωματικού βάρους και μυϊκής μάζας, μη επαρκής ποσότητα νερού στο σώμα (αφυδάτωση), χαμηλό επίπεδο καλίου, νατρίου ή ασβεστίου στο αίμα
- αίσθημα σύγχυσης, άγχος, κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, πόνο ή απώλεια της αίσθησης του πόνου, πόνο στα νεύρα, ασυνήθιστο αίσθημα στο δέρμα (όπως μυρμήγκιασμα ή σαν κάτι να σέρνεται πάνω στο δέρμα σας), μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, κυρίως στο δέρμα
- μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης, πονοκέφαλος, αίσθημα υπερβολικής υπνηλίας με χαμηλό επίπεδο ενέργειας, αίσθημα ζάλης
- φλεγμονή των ματιών (επιπεφυκίτιδα)
- γρήγοροι κτύποι της καρδιάς
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάψεις
- δυσκολία στην αναπνοή που μπορεί να προκληθεί από σωματική δραστηριότητα, αιμορραγία από τη μύτη, βήχας
- φλεγμονή της επένδυσης του στομάχου ή του οισοφάγου, έλκη (πληγές) στο στόμα, δυσπεψία, δυσκολία στην κατάποση, πόνος στο στόμα, ξηροστομία
- δερματικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης φολιδώσης και ξηροδερμίας, ερυθρότητας του δέρματος, φλυκταίνωσης ή εξέλκωσης (πληγές) στο δέρμα, φαγούρας, κηλίδων σκουρόχρωμουδέρματος
- υπερβολική εφίδρωση
- μυϊκοί σπασμοί ή πόνοι
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πόνου στους μύες, στα οστά ή στη μέση
- πόνος κατά την ούρηση
- αλλεργική αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου, γριπώδης συνδρομή, ρίγη, φλεγμονή της επένδυσης των κοιλοτήτων και των διαύλων του σώματος, όπως η μύτη, το στόμα ή η τραχεία, αίσθημα αδυναμίας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πρήξιμο που προκαλείται από συσσώρευση υγρού στο σώμα, πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- απώλεια σωματικού βάρους

Όταν το ZOLSKETIL pegylated liposomal χρησιμοποιείται μόνο του, ορισμένες από αυτές τις ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν και κάποιες δεν έχουν συμβεί καθόλου.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (επιχείλιος έρπης ή έρπης των γεννητικών οργάνων), μυκητιασική λοίμωξη
- χαμηλός αριθμός όλων των τύπων κυττάρων του αίματος, αυξημένος αριθμός «αιμοπεταλίων» (κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργική αντίδραση
- υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα, χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα
- βλάβη των νεύρων που προσβάλλει περισσότερες από μία περιοχές του σώματος
- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), λιποθυμία
- δυσάρεστη ή επώδυνη αίσθηση, κυρίως με την αφή, αίσθημα υπνηλίας
- θαμπή όραση, δακρύρροια
- αίσθημα γρήγορου ή ακανόνιστου καρδιακού κτύπου (αίσθημα παλμών), νόσος του καρδιακού μυός, καρδιακή βλάβη
- βλάβη ιστού (νέκρωση) στο σημείο χορήγησης της ένεσης, φλεγμονή φλεβών που προκαλεί πρήξιμο και πόνο, αίσθημα ζάλης όταν σηκώνεστε ή στέκεστε όρθιοι
- δυσφορία στο θώρακα
- αέρια, φλεγμονή στα ούλα (ουλίτιδα)
- δερματικά προβλήματα ή εξανθήματα, συμπεριλαμβανομένης φολιδωσης ή ξεφλουδίσματος του δέρματος, αλλεργικό δερματικό εξάνθημα, έλκη (πληγές) ή κνίδωση στο δέρμα, αποχρωματισμός του δέρματος, μεταβολή του φυσικού χρώματος (χρώσης) του δέρματος, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες που προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα, προβλήματα στα νύχια, ακμή
- μυϊκή αδυναμία
- πόνος στο στήθος
- ερεθισμός ή πόνος στο σημείο χορήγησης της ένεσης
- πρήξιμο του προσώπου, υψηλή θερμοκρασία σώματος
- συμπτώματα (όπως φλεγμονή, ερυθρότητα ή πόνος) που επανεμφανίζονται σε ένα μέρος του σώματος το οποίο είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή είχε υποστεί παλαιότερα βλάβη από ένεση χημειοθεραπείας σε μια φλέβα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- λοίμωξη που εμφανίζεται σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- παραγωγή χαμηλού αριθμού κυττάρων αίματος στον μυελό των οστών
- φλεγμονή του αμφιβληστροειδούς, που μπορεί να προκαλέσει μεταβολές της όρασης ή τύφλωση
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, μη φυσιολογική καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που μπορεί να εμφανίζεται με αργό καρδιακό κτύπο, πρόβλημα με την καρδιά που επηρεάζει τον καρδιακό παλμό και ρυθμό, μπλε χρώμα στο δέρμα και τον βλεννογόνο που προκαλείται από μειωμένο οξυγόνο στο αίμα
- διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων
- συσφιγκτικό αίσθημα στον λαιμό
- ερεθισμένη και πρησμένη γλώσσα, έλκη (πληγές) στα χείλια
- δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες γεμάτες με υγρό
- λοίμωξη του κόλπου, ερυθρότητα του οσχέου
- προβλήματα με την επένδυση των κοιλοτήτων και των διαύλων στο σώμα, όπως η μύτη, το στόμα ή η τραχεία
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο «κρεατινίνης» στο αίμα

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- καρκίνος του αίματος που αναπτύσσεται ταχέως και προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος (οξεία μυελογενής λευχαιμία), νόσος του μυελού των οστών που προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο), καρκίνος του στόματος ή των χειλιών

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ZOLSKETIL pegylated liposomal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Μετά την αραίωση:

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε 2°C έως 8°C. Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι παρουσιάζει ενδείξεις καθίζησης ή οποιαδήποτε άλλη σωματιδιακή ύλη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ZOLSKETIL pegylated liposomal

- Η δραστική ουσία είναι υδροχλωρική δοξορουβικίνη. Ένα ml του ZOLSKETIL pegylated liposomal περιέχει 2 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε μία πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή μορφή.
- Τα άλλα συστατικά είναι υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, άλας νατρίου του N-(καρβονυλο-μεθοξυπολυαιθυλενο γλυκόλη-2000)-1,2-διστεατικό-*sn*-γλυκερο-3-φωσφοαιθανολαμίνη, (MPEG 2000-DSPE), χοληστερόλη, θειϊκό αμμώνιο, ιστιδίνη, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα, συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH), υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH). Βλέπε παράγραφο 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: φιαλίδια τα οποία παρέχουν 10 ml (20 mg) ή 25 ml (50 mg).

Εμφάνιση του ZOLSKETIL pegylated liposomal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι ένα διάφανο ερυθρόχρωμο σκεύασμα διασποράς σε διάφανο γυάλινο φιαλίδιο. Το ZOLSKETIL pegylated liposomal διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια σε μονή συσκευασία ή σε συσκευασία των δέκα φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας (βλ. παράγραφο 3):

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό του διαλύματος ZOLSKETIL pegylated liposomal. Απαιτείται η χρήση γαντιών. Εάν το ZOLSKETIL pegylated liposomal έλθει σε επαφή με το δέρμα ή το βλεννογόνο, ξεπλύνετε αμέσως καλά με σαπούνι και νερό. Το ZOLSKETIL pegylated liposomal πρέπει να χρησιμοποιείται και να απορρίπτεται με τρόπο αντίστοιχο με άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Καθορίστε τη δόση του ZOLSKETIL pegylated liposomal που θα χορηγηθεί (με βάση τη συνιστώμενη δόση και την επιφάνεια σώματος του ασθενή). Λάβετε το σωστό όγκο του ZOLSKETIL pegylated liposomal μέσα σε μία αποστειρωμένη σύριγγα. Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρώς άσπτη τεχνική, αφού δεν υπάρχει συντηρητικό ή βακτηριοστατικός παράγοντας στο ZOLSKETIL pegylated liposomal. Η κατάλληλη δόση του ZOLSKETIL pegylated liposomal πρέπει να αραιωθεί σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση πριν τη χορήγηση. Για δόσεις < 90 mg, αραιώστε το ZOLSKETIL pegylated liposomal σε 250 ml και για δόσεις ≥ 90 mg, αραιώστε το ZOLSKETIL pegylated liposomal σε 500 ml.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων από την έγχυση, η αρχική δόση χορηγείται σε ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1 mg/λεπτό. Εάν δεν παρατηρηθεί αντίδραση από την έγχυση, οι επόμενες εγχύσεις του ZOLSKETIL pegylated liposomal μπορούν να χορηγηθούν μέσα σε μία περίοδο 60 λεπτών.

Στο πρόγραμμα δοκιμών του καρκίνου του μαστού, επιτράπηκε τροποποίηση της έγχυσης για τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις από την έγχυση ως ακολούθως: 5% της συνολικής δόσης εγχύονταν αργά τα πρώτα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή χωρίς αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης διπλασιαζόταν τα επόμενα 15 λεπτά. Αν ήταν ανεκτή, η έγχυση ολοκληρωνόταν την επόμενη ώρα με συνολικό χρόνο έγχυσης τα 90 λεπτά.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει πρώιμα συμπτώματα ή σημεία αντίδρασης από την έγχυση, διακόψτε αμέσως την έγχυση, χορηγήστε κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (αντιισταμινικό ή/και βραχείας διάρκειας δράσης κορτικοστεροειδές) και αρχίστε ξανά σε βραδύτερο ρυθμό.

Η χρήση οποιουδήποτε άλλου διαλύτη εκτός του διαλύματος γλυκόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση, ή η παρουσία οποιουδήποτε βακτηριοστατικού παράγοντα όπως η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει καθίζηση του ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Συνιστάται να συνδέεται η γραμμή έγχυσης του ZOLSKETIL pegylated liposomal με την πλάγια θύρα εισόδου μιας παράπλευρης οδού ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω της οποίας χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 50 mg/mL (5%). Η έγχυση μπορεί να χορηγείται μέσω μίας περιφερικής φλέβας. Να μην το χρησιμοποιείτε με φίλτρα σε σειρά.