

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL  
PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene 2 mg de hidroclicloruro de doxorubicina en una formulación liposomal pegilada.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, una formulación liposomal, es hidroclicloruro de doxorubicina encapsulada en liposomas con metoxipolietilenglicol (MPEG) unido a su superficie. Este proceso se denomina pegilación y evita que los liposomas sean detectados por el sistema mononuclear fagocítico (SMF), lo cual aumenta el tiempo de permanencia en sangre.

### Excipientes con efecto conocido

Contiene fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (procedente de la soja) – ver sección 4.3.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión para perfusión

Una dispersión translúcida y de color rojo contenida en un vial de vidrio transparente. Cuando se inspecciona bajo condiciones de visibilidad adecuadas debe estar prácticamente libre de partículas.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

ZOLSKETIL pegylated liposomal está indicado:

- En monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- Para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino.
- En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatas a recibirlo.
- Para el tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD<sub>4</sub> (< 200 linfocitos CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral.

ZOLSKETIL pegylated liposomal se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina).

ZOLSKETIL pegylated liposomal está indicado en adultos.

## 4.2 Posología y forma de administración

ZOLSKETIL pegylated liposomal sólo se debe administrar bajo la supervisión de un oncólogo titulado especializado en la administración de agentes citotóxicos.

ZOLSKETIL pegylated liposomal presenta unas propiedades farmacocinéticas particulares por lo que no se debe utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de hidrocloreuro de doxorubicina.

### Posología

#### Cáncer de mama/Cáncer de ovario

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

#### Mieloma múltiple

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administra en dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>, mediante perfusión de 1 hora de duración inmediatamente después de la perfusión de bortezomib, en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib. El régimen de bortezomib consiste en 1,3 mg/m<sup>2</sup> administrados los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas. La dosis se debe repetir siempre que los pacientes respondan satisfactoriamente y toleren el tratamiento. La administración de ambos medicamentos en el día 4 se puede retrasar hasta 48 horas según criterio médico. Las dosis de bortezomib se deben distanciar al menos 72 horas.

#### SK asociado con SIDA

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administra por vía intravenosa a 20 mg/m<sup>2</sup> cada dos a tres semanas. Evitar intervalos de tiempo menores a 10 días ya que no se pueden excluir ni la acumulación del medicamento ni el incremento de toxicidad. Con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante dos a tres meses. Continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.

#### Para todos los pacientes

Si el paciente experimenta signos o síntomas precoces de reacción a la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8), interrumpir inmediatamente la perfusión, administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínico y/o corticoesteroide de corta acción) y reanudar a una velocidad más lenta.

#### Pautas para la modificación de la dosis de ZOLSKETIL pegylated liposomal

Para manejar reacciones adversas como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatitis o toxicidad hematológica, la dosis se puede reducir o espaciar. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las normas de modificación de la dosis de ZOLSKETIL pegylated liposomal en función de estos efectos adversos. El grado de toxicidad en estas tablas se basa en los Criterios de Toxicidad Común del *National Cancer Institute* (CTC-NCI).

Las tablas para EPP (Tabla 1) y estomatitis (Tabla 2) proporcionan la pauta seguida para los ajustes de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de mama o de ovario (modificación del ciclo de tratamiento recomendado de 4 semanas): si estas toxicidades se producen en pacientes con SK asociado con SIDA, el ciclo de tratamiento recomendado de 2 a 3 semanas se puede modificar de una forma similar.

La tabla para la toxicidad hematológica (Tabla 3) proporciona la pauta seguida para el ajuste de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o de ovario solamente. El ajuste de dosis en pacientes con SK-SIDA se proporciona a continuación en la Tabla 4.

**Tabla 1. Eritrodisestesia palmo-plantar**

	<b>Semana después de la dosis previa de doxorubicina liposomal pegilada</b>		
<b>Grado de toxicidad en la valoración actual</b>	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 5</b>	<b>Semana 6</b>
<b>Grado 1</b> (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias)	<b>Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional</b>	<b>Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional</b>	<b>Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas</b>
<b>Grado 2</b> (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas</b>
<b>Grado 3</b> (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual)	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Retirada del tratamiento del paciente</b>
<b>Grado 4</b> (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización)	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Retirada del tratamiento del paciente</b>

**Tabla 2. Estomatitis**

	<b>Semana después de la dosis previa de doxorubicina liposomal pegilada</b>		
<b>Grado de toxicidad en la valoración actual</b>	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 5</b>	<b>Semana 6</b>

<b>Grado 1</b> (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	<b>Volver a administrar la dosis a menos que</b> el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	<b>Volver a administrar la dosis a menos que</b> el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	<b>Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas</b> o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico
<b>Grado 2</b> (eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer)	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas</b> o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico
<b>Grado 3</b> (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Retirada del tratamiento del paciente</b>
<b>Grado 4</b> (requiere mantenimiento parenteral o enteral)	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Esperar una semana adicional</b>	<b>Retirada del tratamiento del paciente</b>

**Tabla 3. Toxicidad hematológica (recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas) – Manejo de pacientes con cáncer de mama o de ovario**

<b>GRADO</b>	<b>Recuento absoluto de neutrófilos</b>	<b>PLAQUETAS</b>	<b>MODIFICACIÓN</b>
<b>Grado 1</b>	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis.
<b>Grado 2</b>	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos $\geq$ 1.500 y las plaquetas $\geq$ 75.000; volver a administrar la dosis sin reducción de dosis.
<b>Grado 3</b>	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos $\geq$ 1.500 y las plaquetas $\geq$ 75.000; volver a administrar la dosis sin reducción de dosis.
<b>Grado 4</b>	< 500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos $\geq$ 1.500 y las plaquetas $\geq$ 75.000; disminuir la dosis en un 25 % o continuar la dosis completa con la ayuda de factor de crecimiento.

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con doxorubicina liposomal pegilada en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de doxorubicina liposomal pegilada se debe modificar tal y como se describe en las Tablas 1 y 2 anteriores, respectivamente. La Tabla 4 que figura a continuación incluye la posología que se siguió en otras modificaciones de dosis durante el ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que recibían el tratamiento combinado de doxorubicina liposomal

pegilada y bortezomib. Para obtener una información más detallada sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de bortezomib.

**Tabla 4. Ajustes posológicos durante el tratamiento combinado con doxorubicina liposomal pegilada y bortezomib - pacientes con mieloma múltiple**

Estado del paciente	Doxorubicina pegilada liposomal	Bortezomib
Fiebre $\geq 38$ °C y Recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 %.
En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario $< 25.000/\text{mm}^3$ Hemoglobina $< 8$ g/dl Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezomib por toxicidad hematológica.*	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado $< 2$ y reducir la dosis en un 25 % todas las dosis posteriores.	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado $< 2$ y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %.
Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológicos.	Ver la Ficha Técnica o el Resumen de las Características del Producto de bortezomib.

\* para mayor información sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver la Ficha Técnica o el Resumen de las Características del Producto de bortezomib

En pacientes con SK-SIDA tratados con Zolsketil pegylated liposomal, la toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con Zolsketil pegylated liposomal en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea  $< 1.000/\text{mm}^3$  y/o el recuento plaquetario  $< 50.000/\text{mm}^3$ . Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea  $< 1.000/\text{mm}^3$  se puede administrar G-CSF (o GM-CSF) en los ciclos posteriores como tratamiento concomitante para mantener el recuento sanguíneo.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de doxorubicina liposomal pegilada determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir en base a la experiencia de los programas de ensayo clínico en mama y ovario de la siguiente forma: si al iniciar la terapia la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25 %. Si la bilirrubina es  $> 3,0$  mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50 %.

Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25 % en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50 % en la primera dosis, aumentar hasta el 75 % de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina liposomal pegilada se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta 4 veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de doxorubicina liposomal pegilada, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

#### Insuficiencia renal

Como la doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, no se debería requerir una modificación de la dosis. Los datos de farmacocinética poblacional (en el intervalo de aclaramiento de creatinina ensayado de 30 – 156 ml/min) demuestran que el aclaramiento de doxorubicina no se ve influenciado por la función renal. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min.

#### Pacientes con SK asociado a SIDA con esplenectomía

Debido a que no hay experiencia con ZOLSKETIL pegylated liposomal en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con ZOLSKETIL pegylated liposomal.

#### Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. ZOLSKETIL pegylated liposomal no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

#### Edad avanzada

El análisis basado en la población demuestra que la edad en el intervalo ensayado (21 – 75 años) no altera significativamente la farmacocinética de doxorubicina.

#### Forma de administración

ZOLSKETIL pegylated liposomal se administra en forma de perfusión intravenosa. Para más instrucciones sobre la preparación y precauciones especiales de manipulación (ver sección 6.6).

Doxorubicina liposomal pegilada no debe administrarse en forma de inyección en bolus o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de doxorubicina liposomal pegilada se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir el riesgo de trombosis y extravasación. La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar filtros en la línea de perfusión. No se debe administrar doxorubicina liposomal pegilada por vía intramuscular o subcutánea (ver sección 6.6).

Para dosis < 90 mg: diluir doxorubicina liposomal pegilada en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Para dosis ≥ 90 mg: diluir doxorubicina liposomal pegilada en 500 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

#### Cáncer de mama/Cáncer de ovario/Mieloma múltiple

Para reducir el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la perfusión, las perfusiones posteriores de doxorubicina liposomal pegilada se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.

En aquellos pacientes que experimenten una reacción a la perfusión, el método de perfusión se debe

modificar de la siguiente manera: el 5 % de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de perfusión se puede entonces doblar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la perfusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de perfusión total de 90 minutos.

#### SK asociado a SIDA

La dosis de doxorubicina liposomal pegilada se diluye en 250 ml de solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) y se administra mediante perfusión intravenosa de 30 minutos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete o a la soja, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No debe utilizarse doxorubicina liposomal pegilada para tratar SK-SIDA que puede ser tratado eficazmente con terapia local o interferón-alfa sistémico.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológicos, doxorubicina no se debe utilizar de manera intercambiable con otras formulaciones de hidrocloreto de doxorubicina.

#### Cardiotoxicidad

Se recomienda que todos los pacientes que reciban doxorubicina liposomal pegilada sean monitorizados de forma rutinaria con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Si se produce este cambio, se deberá considerar la prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclinas, esto es, la biopsia endomiocárdica.

Métodos más específicos que el ECG para la evaluación y monitorización de las funciones cardíacas son la medida de la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA). Estos métodos se deben realizar de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada y se deben repetir periódicamente durante el tratamiento. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de doxorubicina liposomal pegilada que exceda de una dosis de antraciclina acumulada de por vida de 450 mg/m<sup>2</sup>.

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización de la función cardíaca durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si el resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada se debe sopesar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con enfermedad cardíaca que requiera tratamiento, sólo se administrará doxorubicina liposomal pegilada cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.

Proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban doxorubicina liposomal pegilada.



Siempre que se sospeche una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda haya disminuido sustancialmente con respecto a los valores previos al tratamiento y/o la fracción de eyección ventricular izquierda sea menor a un valor pronósticamente relevante (por ejemplo, < 45 %), se puede considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de desarrollar un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir de forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.

Se deberá tener precaución con los pacientes que hayan recibido otras antraciclina. La dosis total de hidrocloreuro de doxorubicina también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotoxicas tales como otras antraciclina/antraquinonas o, por ejemplo, 5-fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con irradiación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

El perfil de seguridad cardíaco para el régimen posológico recomendado para ambos cánceres de mama y de ovario (50 mg/m<sup>2</sup>) es similar al perfil de 20 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con SK-SIDA (ver sección 4.8).

#### Mielosupresión

Muchos pacientes tratados con doxorubicina liposomal pegilada presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad VIH preexistente o numerosos medicamentos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea. En el ensayo pivotal en pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>, la mielosupresión fue generalmente de leve a moderada, reversible, y no se asoció con episodios de infección neutropénica o sepsis. Además, en un ensayo clínico controlado de doxorubicina liposomal pegilada frente a topotecán, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en las pacientes con cáncer de ovario tratadas con doxorubicina liposomal pegilada que en el grupo de tratamiento con topotecán. En pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron doxorubicina liposomal pegilada en un ensayo clínico de primera línea se observó una baja incidencia similar de mielosupresión. A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de mama o de ovario, en pacientes con SK-SIDA la reacción adversa limitadora de dosis parece ser la mielosupresión (ver sección 4.8). Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberán llevar a cabo recuentos sanguíneos periódicos frecuentemente durante el transcurso del tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada y como mínimo, antes de cada dosis de doxorubicina liposomal pegilada.

La mielosupresión grave persistente, puede producir superinfección o hemorragia.

En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción adecuada.

#### Neoplasias hematológicas secundarias

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de provocar alteración del ADN, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina liposomal pegilada. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica a cualquier paciente tratado con doxorubicina.

#### Neoplasias orales secundarias

Se han notificado casos muy raros de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a

doxorubicina liposomal pegilada durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de doxorubicina liposomal pegilada mayor de 720 mg/m<sup>2</sup>. Los casos de cáncer oral secundario fueron diagnosticados tanto durante el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada como hasta 6 años después de la última dosis. Se debe explorar a los pacientes regularmente sobre la existencia de úlceras bucales o cualquier molestia bucal que pueda ser indicativo de cáncer oral secundario.

#### Reacciones asociadas a la perfusión

A los pocos minutos de iniciar la perfusión de doxorubicina liposomal pegilada pueden producirse reacciones a la perfusión graves y a veces con amenaza para la vida, de tipo alérgico o anafilactoide, con síntomas que incluyen asma, enrojecimiento facial, urticaria, dolor torácico, fiebre, hipertensión, taquicardia, prurito, sudoración, dificultad al respirar, edema facial, escalofríos, dolor lumbar, opresión en el pecho y garganta y/o hipotensión. En relación con las reacciones a la perfusión también se han observado convulsiones muy raramente (ver sección 4.8). Estos síntomas generalmente se resuelven con la interrupción temporal de la perfusión, sin terapia adicional. No obstante, deberán estar disponibles para un uso inmediato medicamentos para tratar estos síntomas (por ejemplo, antihistamínicos, corticoesteroides, adrenalina y anticonvulsivantes) así como un equipo de emergencia. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia. Raramente se vuelven a producir reacciones a la perfusión después del primer ciclo de tratamiento. Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la perfusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto (ver sección 4.2).

#### Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)

La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular. En los pacientes que lo padecen, este acontecimiento se observa generalmente después de dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en 1 - 2 semanas, y en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. Piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y corticoesteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de la EPP; sin embargo, estos tratamientos no se han evaluado en ensayos clínicos de fase 3. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 - 2 semanas (ver sección 4.2). Sin embargo, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

#### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede tener un inicio agudo, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios tales como disnea, tos seca y fiebre, se debe suspender doxorubicina liposomal pegilada y examinar de inmediato al paciente. Si se confirma la EPI, se recomienda suspender doxorubicina liposomal pegilada y tratar al paciente adecuadamente.

#### Extravasación

Aunque muy rara vez se ha notificado necrosis local tras la extravasación, doxorubicina liposomal pegilada se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de hidrocloreuro de doxorubicina como formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), se debe detener de inmediato la perfusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local. No se debe administrar doxorubicina liposomal pegilada por vía intramuscular o subcutánea.

#### Pacientes diabéticos

Doxorubicina liposomal pegilada contiene sacarosa y la dosis se administra en solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Ver sección 4.8 para información acerca de las reacciones adversas frecuentes que requieren modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con doxorubicina liposomal pegilada, aunque se han realizado ensayos fase II en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución cuando se administren de forma concomitante medicamentos que se sabe que interactúan con hidrocóloruro de doxorubicina estándar. Doxorubicina liposomal pegilada, al igual que otros preparados de hidrocóloruro de doxorubicina, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de mama y de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha notificado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina con hidrocóloruro de doxorubicina estándar. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

Debido al potencial genotóxico de hidrocóloruro de doxorubicina (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 meses tras la última dosis de Zolsketil pegylated liposomal.

Se recomienda a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y que eviten ser padres mientras estén en tratamiento con Zolsketil pegylated liposomal y durante los 6 meses posteriores a su finalización.

#### Embarazo

Se cree que hidrocóloruro de doxorubicina puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, doxorubicina liposomal pegilada no debe utilizarse durante el embarazo excepto cuando fuese evidentemente necesario.

#### Lactancia

Se desconoce si doxorubicina liposomal pegilada se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo antraciclinas, se excretan en la leche materna, y debido a las potenciales reacciones adversas graves en lactantes, las madres deben abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

#### Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de hidrocóloruro de doxorubicina sobre la fertilidad humana (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de doxorubicina liposomal pegilada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, en estudios clínicos realizados hasta la fecha la administración de doxorubicina liposomal pegilada se asoció a mareo y somnolencia de forma infrecuente (< 5 %). Los pacientes que sufran estos efectos deben evitar conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y fatiga.

Las reacciones adversas graves (reacciones adversas de grado 3/4 que aparecen en  $\geq 2\%$  de los pacientes) fueron neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, fatiga, diarrea, vómitos, náuseas, pirexia, disnea y neumonía. Las reacciones adversas graves notificadas con menos frecuencia incluyeron neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dolor abdominal, infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus, astenia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

##### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 resume las reacciones adversas al medicamento que se produjeron en 4.231 pacientes que recibían doxorubicina liposomal pegilada para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple y SK asociado a SIDA. También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, indicadas mediante “b”. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso relevante, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con doxorubicina liposomal pegilada**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia Todos los grados	Reacción adversa al medicamento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
		Neumonía
		Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus
		Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>
		Candidiasis
		Herpes zóster
		Infección urinaria
		Infección
		Infección de vías respiratorias superiores
		Candidiasis oral
		Foliculitis
		Faringitis
	Nasofaringitis	
Poco frecuentes	Herpes simple	

		Infección fúngica
	Raras	Infección oportunista (incluyendo <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i> ) <sup>a</sup>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuencia desconocida	Leucemia mieloide aguda <sup>b</sup>
		Síndrome mielodisplásico <sup>b</sup>
		Neoplasia oral <sup>b</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia
		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (incluido hipocrómica)
	Frecuentes	Trombocitopenia
		Neutropenia febril
	Poco frecuentes	Pancitopenia
		Trombocitosis
Raras	Insuficiencia medular	
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
		Reacción anafiláctica
	Raras	Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Caquexia
		Deshidratación
		Hipopotasemia
		Hiponatremia
		Hipocalcemia
	Poco frecuentes	Hiperpotasemia
Hipomagnesemia		
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Confusión
		Ansiedad
		Depresión
		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica
		Neuropatía sensorial periférica
		Neuralgia
		Parestesia
		Hipoestesia
		Disgeusia
		Cefalea
		Letargo
		Mareos
	Poco frecuentes	Polineuropatía
		Convulsiones
		Síncope
		Disestesia
		Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
	Poco frecuentes	Visión borrosa
		Aumento del lagrimeo
	Raras	Retinitis

Trastornos cardíacos <sup>a</sup>	Frecuentes	Taquicardia	
	Poco frecuentes	Palpitaciones	
		Paro cardíaco	
		Insuficiencia cardíaca	
		Insuficiencia cardíaca congestiva	
		Cardiomiopatía	
		Cardiotoxicidad	
	Raras	Arritmia ventricular	
		Bloqueo de rama derecha	
		Trastorno de la conducción cardíaca	
		Bloqueo auriculoventricular	
		Cianosis	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión	
		Hipotensión	
		Enrojecimiento facial	
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar	
		Necrosis en el sitio de perfusión (incluido necrosis de partes blandas y necrosis cutánea)	
		Flebitis	
		Hipotensión ortostática	
	Raras	Tromboflebitis	
		Trombosis venosa	
		Vasodilatación	
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
			Disnea por esfuerzo
Epistaxis			
Tos			
Poco frecuentes		Asma	
		Molestias torácicas	
Raras		Opresión en la garganta	
Frecuencia no conocida		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales		Muy frecuentes	Estomatitis
			Náuseas
	Vómitos		
	Diarrea		
	Estreñimiento		
	Frecuentes	Gastritis	
		Estomatitis aftosa	
		Ulceración en la boca	
		Dispepsia	
		Disfagia	
		Esofagitis	
		Dolor abdominal	
		Dolor abdominal superior	
		Dolor bucal	
		Sequedad de boca	
	Poco frecuentes	Flatulencia	
		Gingivitis	
	Raras	Glositis	
		Ulceración en los labios	
	Trastornos de la	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar <sup>a</sup>

piel y del tejido subcutáneo		Exantema (incluido eritematoso, maculopapuloso y papuloso)
		Alopecia
	Frecuentes	Exfoliación de la piel

		Ampollas
		Sequedad cutánea
		Eritema
		Prurito
		Hiperhidrosis
		Hiperpigmentación de la piel
	Poco frecuentes	Dermatitis
		Dermatitis exfoliativa
		Acné
		Úlceras cutáneas
		Dermatitis alérgica
		Urticaria
		Decoloración de la piel
		Petequias
		Pigmentación anormal
		Alteración en las uñas
Raras	Necrólisis epidérmica tóxica	
	Eritema multiforme	
	Dermatitis ampollosa	
	Queratosis liquenoide	
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>b</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético (incluido dolor musculoesquelético de pecho, dolor de espalda, dolor en las extremidades)
	Frecuentes	Espasmos musculares
		Mialgia
		Artralgia
	Dolor de huesos	
Poco frecuentes	Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disuria
Trastornos del aparato reproductor	Poco frecuentes	Dolor de mamas
	Raras	Infección vaginal
		Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
		Fatiga
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión
		Dolor
		Dolor torácico
		Enfermedad similar a la gripe
		Escalofríos
		Mucositis
		Astenia
		Malestar general
Edema		
	Edema periférico	

Poco frecuentes	Extravasación en el lugar de administración
	Reacción en el punto de inyección
	Edema facial
	Hipertermia
Raras	Alteración de las mucosas



Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso
	Poco frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Raras	Anomalías en la prueba de función hepática (incluido niveles elevados de bilirrubina en sangre, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa)
		Niveles elevados de creatinina en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Fenómeno de reactivación por radioterapia <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

<sup>b</sup> Reacción adversa durante la poscomercialización

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Eritrodisestesia palmo-plantar*

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 41,3 % y 51,1 % en los ensayos clínicos de cáncer de ovario y de mama, respectivamente. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (grado 3) en el 16,3 % y 19,6 % de las pacientes. La notificación de reacciones adversas potencialmente mortales (grado 4) fue < 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (1,9 % y 10,8 %). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de doxorubicina liposomal pegilada con bortezomib. Se notificó EPP de grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. La tasa de EPP fue sustancialmente menor en la población con SK-SIDA (1,3 % para todos los grados; 0,4 % para EPP de grado 3; ningún caso para EPP de grado 4). Ver sección 4.4.

#### *Infecciones oportunistas*

En estudios clínicos con doxorubicina liposomal pegilada aparecieron con frecuencia reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas (IO) en la población afectada por SIDA. Las infecciones oportunistas se observaron en pacientes con SK tras la administración de doxorubicina, y se observaron frecuentemente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las IO más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, citomegalovirus, herpes simple, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y *Mycobacterium avium complex*.

#### *Cardiotoxicidad*

La terapia con doxorubicina a dosis acumuladas de por vida > 450 mg/m<sup>2</sup> o a dosis menores en pacientes con factores de riesgo cardíaco está asociada con una elevada incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Las biopsias endomiocárdicas de nueve de los diez pacientes con SK-SIDA que recibieron dosis acumuladas de doxorubicina liposomal pegilada mayores a 460 mg/m<sup>2</sup> demostraron ausencia de cardiomiopatía inducida por antraciclinas. La dosis recomendada de doxorubicina liposomal pegilada para los pacientes con SK-SIDA es de 20 mg/m<sup>2</sup> cada dos a tres semanas. La dosis acumulada a la que la cardiotoxicidad empezaría a ser preocupante en estos pacientes con SK-SIDA (> 400 mg/m<sup>2</sup>) requeriría más de 20 ciclos de terapia con doxorubicina liposomal pegilada durante 40 a 60 semanas.

Además, se realizaron biopsias endomiocárdicas en 8 pacientes con tumor sólido con dosis acumuladas de antraciclina de 509 mg/m<sup>2</sup> – 1.680 mg/m<sup>2</sup>. El intervalo de las puntuaciones de cardiotoxicidad de Billingham fue de grados 0 - 1,5. Estos grados de afectación están de acuerdo con una toxicidad cardíaca leve o ausencia de ella.

En el ensayo pivotal fase III frente a doxorubicina, 58 de los 509 (11,4%) pacientes aleatorizados (10 tratados con doxorubicina liposomal pegilada a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/cada 4 semanas frente a 48 tratados con doxorubicina a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/cada 3 semanas) cumplieron los criterios de toxicidad cardíaca definidos en el protocolo durante el tratamiento y/o el seguimiento. Se definió la toxicidad cardíaca como una disminución en 20 puntos o más del valor basal si la FEVI en reposo permanecía en el rango normal o una disminución en 10 puntos o más si la FEVI llegaba a ser anormal (por debajo del límite inferior de la normalidad). Ninguno de los 10 pacientes tratados con doxorubicina liposomal pegilada que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrolló signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En contraste, 10 de los 48 pacientes tratados con doxorubicina que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

En pacientes con tumores sólidos, incluyendo un subgrupo de pacientes con cáncer de mama y de ovario, tratados a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo con dosis acumuladas de por vida de antraciclina hasta 1.532 mg/m<sup>2</sup>, la incidencia de alteración cardíaca clínicamente significativa fue baja. De los 418 pacientes tratados con 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo de doxorubicina liposomal pegilada, y con una medida basal de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y por lo menos una medida de seguimiento evaluada mediante ventriculografía isotópica (MUGA), 88 pacientes recibieron una dosis acumulada de antraciclina > 400 mg/m<sup>2</sup>, nivel de exposición asociado con un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular con doxorubicina convencional. Sólo 13 de estos 88 pacientes (15%) presentaron una alteración en su FEVI clínicamente significativa, definida como un valor de FEVI menor del 45% o una disminución de por lo menos 20 puntos respecto al basal. Además, sólo 1 paciente (dosis acumulada de antraciclina de 944 mg/m<sup>2</sup>), interrumpió el tratamiento del estudio por síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

#### Fenómeno de reactivación por radioterapia

La reactivación de la reacción cutánea debida a radioterapia previa ha tenido lugar con poca frecuencia con la administración de doxorubicina liposomal pegilada.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La sobredosificación aguda de hidrocloreuro de doxorubicina empeora los efectos tóxicos de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda del paciente intensamente mielosuprimido consiste en hospitalización, antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos y tratamiento sintomático de la mucositis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes citotóxicos (antraciclina y sustancias relacionadas), código ATC: L01DB01.

#### Mecanismo de acción

El principio activo es hidrocloreuro de doxorubicina, un antibiótico antraciclínico citotóxico obtenido a partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. No se conoce el mecanismo exacto de la actividad antitumoral de la doxorubicina. Se cree que la inhibición del ADN, del ARN y de la síntesis proteica es la responsable de la mayor parte del efecto citotóxico. Esto

probablemente sea el resultado de la intercalación de la antraciclina entre pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN, impidiendo por consiguiente su desenrollamiento para la replicación.

#### Eficacia clínica y seguridad

Un estudio aleatorizado fase III de doxorubicina liposomal pegilada frente a doxorubicina en pacientes con cáncer de mama metastásico fue finalizado en 509 pacientes. Se cumplió el objetivo especificado en el protocolo de demostrar no inferioridad entre doxorubicina liposomal pegilada y doxorubicina, el hazard ratio para la supervivencia libre de progresión fue 1,00 (Intervalo de confianza (IC) del 95% para el hazard ratio = 0,82 - 1,22). Cuando se ajustó para las variables de pronóstico, el hazard ratio del tratamiento fue consistente con la supervivencia libre de progresión para la población analizada por intención de tratar.

El análisis primario de la toxicidad cardíaca mostró que el riesgo de desarrollar un acontecimiento cardíaco dependiente de la dosis acumulada de antraciclina fue significativamente menor con doxorubicina liposomal pegilada que con doxorubicina (hazard ratio = 3,16,  $p < 0,001$ ). A dosis acumuladas superiores a 450 mg/m<sup>2</sup> no se produjeron acontecimientos cardíacos con doxorubicina liposomal pegilada.

Un estudio fase III comparativo de doxorubicina liposomal pegilada frente a topotecán se ha concluido en 474 pacientes con cáncer epitelial de ovario después de fracasar la quimioterapia de primera línea con platino. Se observó un beneficio en la supervivencia global para los pacientes tratados con doxorubicina liposomal pegilada sobre los pacientes tratados con topotecán indicado por un hazard ratio de 1,216 (95% CI: 1,000; 1,478),  $p = 0,050$ . Las tasas de supervivencia con doxorubicina liposomal pegilada a 1, 2 y 3 años fueron 56,3%, 34,7% y 20,2% respectivamente, frente a 54,0%, 23,6% y 13,2% con topotecán.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad sensible al platino la diferencia fue mayor: hazard ratio de 1,432 (95% CI: 1,066; 1,923),  $p = 0,017$ . Las tasas de supervivencia con doxorubicina liposomal pegilada a 1, 2 y 3 años fueron 74,1%, 51,2% y 28,4% respectivamente, frente a 66,2%, 31,0% y 17,5% con topotecán.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad refractaria al platino los tratamientos fueron similares: hazard ratio de 1,069 (95% CI: 0,823; 1,387),  $p=0,618$ . Las tasas de supervivencia con doxorubicina liposomal pegilada a 1, 2 y 3 años fueron 41,5%, 21,1% y 13,8% respectivamente, frente a 43,2%, 17,2% y 9,5% con topotecán.

En un ensayo fase III aleatorizado, paralelo, abierto, multicéntrico, llevado a cabo en 646 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos 1 tratamiento previo y que no habían progresado al recibir un tratamiento basado en antraciclinas, se comparó la seguridad y la eficacia de la combinación de doxorubicina liposomal pegilada más bortezomib con respecto a bortezomib en monoterapia. Se observó una mejoría significativa en la variable primaria tiempo hasta progresión (THP), en los pacientes tratados con la combinación de doxorubicina liposomal pegilada más bortezomib en comparación con aquellos tratados con bortezomib en monoterapia, tal y como indica la reducción del riesgo (RR) del 35% (95% IC: 21-47 %),  $p < 0,0001$ , basada en 407 acontecimientos definidos como THP. La mediana del THP fue de 6,9 meses para los pacientes que recibieron bortezomib en monoterapia en comparación con 8,9 meses para los pacientes que recibieron la combinación de doxorubicina liposomal pegilada más bortezomib. Un análisis intermedio definido en el protocolo (basado en 249 acontecimientos definidos como THP) provocó la finalización precoz del ensayo en cuanto a eficacia. Este análisis intermedio mostró una reducción del riesgo de THP del 45% (95% IC: 29-57 %),  $p < 0,0001$ . La mediana del THP fue de 6,5 meses para los pacientes con bortezomib en monoterapia en comparación con 9,3 meses para los pacientes que recibían la combinación de doxorubicina liposomal pegilada más bortezomib. Estos resultados, aunque

no son definitivos, constituyen el análisis final definido en el protocolo. El análisis final de la supervivencia global (SG) realizado después de una mediana de seguimiento de 8,6 años mostró diferencias no significativas en la SG entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de SG fue de 30,8 meses (95% IC: 25,2-36,5 meses) para los pacientes con bortezomib en monoterapia y de 33,0 meses (95% IC: 28,9-37,1 meses) para los pacientes en tratamiento con la combinación de doxorubicina liposomal pegilada más bortezomib.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Doxorubicina liposomal pegilada es una formulación liposomal pegilada de hidrocloreto de doxorubicina de larga permanencia en la circulación sanguínea. Los liposomas pegilados contienen segmentos del polímero hidrofílico metoxipolietilenglicol (MPEG) unidos a su superficie. Estos grupos de MPEG lineal se extienden desde la superficie del liposoma creando una capa protectora que reduce las interacciones entre la membrana bifásica lipídica y los componentes del plasma. Esto permite que los liposomas de doxorubicina liposomal pegilada circulen durante períodos prolongados de tiempo por el flujo sanguíneo. Los liposomas pegilados son lo suficientemente pequeños (diámetro medio de aproximadamente 100 nm) como para que pasen intactos (extravasación) a través de los vasos sanguíneos defectuosos que riegan los tumores. La penetración de los liposomas pegilados desde los vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en tumores, ha sido comprobada en ratones con tumores de carcinoma de colon C-26 y en ratones transgénicos con lesiones de tipo SK. Los liposomas pegilados también tienen una matriz lipídica de baja permeabilidad y un sistema regulador acuoso interno que se combinan para mantener el hidrocloreto de doxorubicina encapsulada durante el tiempo de permanencia del liposoma en circulación.

La farmacocinética plasmática de doxorubicina liposomal pegilada en humanos difiere de forma significativa de la presentada en la bibliografía para los preparados de hidrocloreto de doxorubicina estándar. Doxorubicina liposomal pegilada presentó una farmacocinética lineal a dosis más bajas ( $10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$ ). En el intervalo de dosis de  $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$  doxorubicina liposomal pegilada presentó una farmacocinética no lineal. Hidrocloreto de doxorubicina estándar presenta una distribución en tejido extensa (volumen de distribución de entre 700 a  $1.100 \text{ l/m}^2$ ) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a  $73 \text{ l/h/m}^2$ ). En contraste, el perfil farmacocinético de doxorubicina liposomal pegilada indica que doxorubicina liposomal pegilada se restringe principalmente al volumen de fluido vascular y que el aclaramiento de doxorubicina de la sangre depende del portador liposomal. La doxorubicina se hace disponible una vez que los liposomas se extravasan y penetran en el compartimento tisular.

A dosis equivalentes, la concentración plasmática y los valores de AUC de doxorubicina liposomal pegilada que representan principalmente hidrocloreto de doxorubicina liposomal pegilada (conteniendo del 90% al 95% de la doxorubicina medida) son significativamente superiores con respecto a los alcanzados con los preparados de hidrocloreto de doxorubicina estándar.

Doxorubicina liposomal pegilada no deberá utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de hidrocloreto de doxorubicina.

### Farmacocinética poblacional

La farmacocinética de doxorubicina liposomal pegilada se evaluó en 120 pacientes de 10 ensayos clínicos diferentes utilizando el enfoque de la farmacocinética poblacional. La descripción mejor de la farmacocinética de doxorubicina liposomal pegilada en el intervalo de dosis de  $10 \text{ mg/m}^2$  a  $60 \text{ mg/m}^2$  fue el modelo no lineal bicompartimental con cinética de orden cero y eliminación de Michaelis-Menten. El aclaramiento intrínseco medio de doxorubicina liposomal pegilada fue  $0,030 \text{ l/h/m}^2$  (intervalo 0,008 a  $0,152 \text{ l/h/m}^2$ ) y el volumen de distribución central medio fue  $1,93 \text{ l/m}^2$  (intervalo 0,96 –  $3,85 \text{ l/m}^2$ )

aproximándose al volumen plasmático. La semivida aparente osciló entre 24 – 231 horas, con una media de 73,9 horas.

#### Pacientes con cáncer de mama

La farmacocinética de doxorubicina liposomal pegilada determinada en 18 pacientes con carcinoma de mama fue similar a la farmacocinética determinada en la población más grande de 120 pacientes con varios cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,016 l/h/m<sup>2</sup> (intervalo 0,008 - 0,027 l/h/m<sup>2</sup>), el volumen de distribución central medio fue 1,46 l/m<sup>2</sup> (intervalo 1,10 - 1,64 l/m<sup>2</sup>). La media aparente de la semivida fue 71,5 horas (intervalo 45,2 - 98,5 horas).

#### Pacientes con cáncer de ovario

La farmacocinética de doxorubicina liposomal pegilada determinada en 11 pacientes con carcinoma ovárico fue similar a la farmacocinética determinada en una población más grande de 120 pacientes con diversos cánceres. El aclaramiento intrínseco medio fue 0,021 liposomal 2 mg/ml concentrado l/h/m<sup>2</sup> (intervalo 0,009 – 0,041 l/h/m<sup>2</sup>), el volumen central medio de distribución fue 1,95 l/m<sup>2</sup> (intervalo 1,67 – 2,40 l/m<sup>2</sup>). La semivida aparente media fue 75,0 horas (intervalo 36,1 – 125 horas).

#### Pacientes con SK asociado a SIDA

La farmacocinética plasmática de doxorubicina liposomal pegilada se evaluó en 23 pacientes con SK, que recibieron dosis únicas de 20 mg/m<sup>2</sup> vía perfusión de 30 minutos. Los parámetros farmacocinéticos de doxorubicina liposomal pegilada (representando principalmente hidrocloreto de doxorubicina liposomal pegilada y niveles bajos de hidrocloreto de doxorubicina sin encapsular) que se observaron después de las dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> se presentan en la Tabla 6.

**Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos en pacientes con SK-SIDA tratados con doxorubicina liposomal pegilada**

	Media ± error estándar
Parámetro	20 mg/m <sup>2</sup> (n = 23)
Concentración plasmática máxima* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Aclaramiento plasmático (l/h/m <sup>2</sup> )	0,041 ± 0,004
Volumen de distribución (l/m <sup>2</sup> )	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml·h)	590,00 ± 58,7
λ <sub>1</sub> semivida (horas)	5,2 ± 1,4
λ <sub>2</sub> semivida (horas)	55,0 ± 4,8

\*Medida al final de una perfusión de 30 minutos

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios con dosis repetidas realizados en animales, el perfil de toxicidad de doxorubicina liposomal pegilada parece ser muy similar al presentado en humanos sometidos a perfusiones de larga duración de hidrocloreto de doxorubicina estándar. En doxorubicina liposomal pegilada la encapsulación de hidrocloreto de doxorubicina en liposomas pegilados hace que estos efectos difieran en intensidad de la siguiente manera.

#### Cardiotoxicidad

Estudios en conejo han mostrado que la cardiotoxicidad de doxorubicina liposomal pegilada es reducida en comparación con los preparados de hidrocloreto de doxorubicina convencionales.

#### Toxicidad dérmica

En estudios realizados tras la administración repetida de doxorubicina liposomal pegilada a la

rata y el perro, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente relevantes. En el estudio en el perro, la aparición y gravedad de estas lesiones se redujo disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares que se describen como eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tras perfusión intravenosa de larga duración (ver sección 4.8).

#### Respuesta anafilactoide

Durante estudios toxicológicos con dosis repetidas en el perro, se observó una respuesta aguda caracterizada por hipotensión, palidez de mucosas, salivación, emesis y períodos de hiperactividad seguidos por hipoactividad y letargo, tras la administración de liposomas pegilados (placebo). Una respuesta similar pero menos grave se observó también en perros tratados con doxorubicina liposomal pegilada y doxorubicina estándar.

La respuesta hipotensiva se redujo en magnitud mediante el pretratamiento con antihistamínicos. No obstante, la respuesta no amenazó la vida y los perros se recuperaron rápidamente una vez discontinuado el tratamiento.

#### Toxicidad local

Estudios de tolerancia subcutánea indican que doxorubicina liposomal pegilada en comparación con hidrocloreto de doxorubicina estándar, causa una menor irritación local o daño al tejido tras una posible extravasación.

#### Mutagenicidad y carcinogenicidad

Aunque no se han realizado estudios con doxorubicina liposomal pegilada, el hidrocloreto de doxorubicina, el componente farmacológicamente activo de doxorubicina liposomal pegilada es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas placebo pegilados no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

#### Toxicidad reproductiva

Doxorubicina liposomal pegilada provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata tras dosis repetidas  $\geq 0,25$  mg/kg/día y se observó degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis en el perro tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día (ver sección 4.6).

#### Nefrotoxicidad

Un estudio ha demostrado que doxorubicina liposomal pegilada a una dosis intravenosa única por encima del doble de la dosis clínica produce toxicidad renal en el mono. Se ha observado toxicidad renal en la rata y el conejo con dosis únicas de doxorubicina HCl incluso menores. Como la valoración de la base de datos de seguridad después de la comercialización de doxorubicina liposomal pegilada en pacientes no ha sugerido responsabilidad significativa de doxorubicina liposomal pegilada en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en el mono pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-distearoil- sn-glicero-3-fosfoetanolaminas, sal sódica (MPEG 2000-DSPE)

Fosfatidilcolina totalmente hidrogenada de soja (HSPC)

Colesterol

Sulfato amónico (E 517)

Sacarosa (E 473)

Histidina

Ácido clorhídrico concentrado (E 507) (para ajuste del pH)  
Hidróxido de sodio (E 524) (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## **6.3 Periodo de validez**

Vial sin abrir

18 meses.

### Después de la dilución:

- Se comprobó la estabilidad química y física durante su utilización, por un periodo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C.
- Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara inmediatamente, los periodos de almacenamiento durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad de quién lo utiliza y no debería ser superior a 24 horas entre 2 °C y 8 °C.
- Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio del Tipo I, con un tapón de bromobutilo gris siliconado y una cápsula de aluminio, que contienen un volumen administrable de 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal está disponible en envases individuales o en envases de diez viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No utilizar el producto si muestra evidencia de precipitación o presencia de partículas.

Se deberá tener cuidado al manejar una dispersión de ZOLSKETIL pegylated liposomal. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que ZOLSKETIL pegylated liposomal entre en contacto con piel o mucosas, lávese inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. ZOLSKETIL pegylated liposomal se deberá manejar y eliminar como otros medicamentos anticancerosos de acuerdo con la normativa local.

Determinese la dosis de ZOLSKETIL pegylated liposomal a administrar (en base a la dosis recomendada y la superficie corporal del paciente). Tómese el volumen adecuado de ZOLSKETIL pegylated liposomal en una jeringa estéril. Se deberán seguir de forma estricta medidas asépticas dado que ZOLSKETIL pegylated liposomal no tiene ningún agente conservante o bacteriostático presente. La dosis adecuada de ZOLSKETIL pegylated liposomal se debe diluir en solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml)

antes de la administración. Para dosis < 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal en 250 ml, y para dosis ≥ 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal en 500 ml. Esto puede perfundirse durante 60 o 90 minutos tal y como se detalla en la sección 4.2.

La utilización de cualquier diluyente que no sea solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml), o la presencia de cualquier agente bacteriostático, como puede ser el alcohol bencílico, puede causar la precipitación de ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Se recomienda que el gotero de ZOLSKETIL pegylated liposomal se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml). La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar con filtros en la línea de perfusión.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 31 de mayo de 2022.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,Utrecht,3526 KV,  
Países Bajos

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los Informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (en farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si la fecha de presentación del IPS coincide con la de la actualización del PGR, ambos pueden presentarse al mismo tiempo.

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR -**

**ENVASE EXTERIOR 20 mg/10 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión  
hidrocloruro de doxorubicina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene 2 mg de hidrocloruro de doxorubicina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal sódica (MPEG 2000-DSPE), fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol, sulfato de amonio, sacarosa, histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico concentrado e hidróxido de sodio.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial  
10 viales  
20 mg/10 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa tras dilución.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No intercambiar con otras formulaciones de hidrocloruro de doxorubicina.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Citotóxico

Los viales parcialmente utilizados deben desecharse.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1629/001 (1 vial)  
EU/1/22/1629/002 (10 viales)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR -**

**ENVASE EXTERIOR 50 mg/25 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión  
hidrocloruro de doxorubicina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un ml contiene 2 mg de hidrocloruro de doxorubicina liposomal pegilado.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas, sal sódica (MPEG 2000-DSPE), fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol, sulfato de amonio, sacarosa, histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico concentrado e hidróxido de sodio.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial  
10 viales  
50 mg/25 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa tras dilución.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No intercambiar con otras formulaciones de hidrocloruro de doxorubicina.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



Conservar en nevera. No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Citotóxico.

Los viales parcialmente utilizados deben desecharse.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1629/003 (1 vial)  
EU/1/22/1629/004 (10 viales)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL 20 mg/ml  
20 mg/10 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril  
hidrocloruro de doxorubicina

Vía IV tras su dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

20 mg/10 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS  
(ETIQUETA DEL VIAL) 50 mg/25 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril  
hidrocloruro de doxorubicina

Vía IV tras su dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

50 mg/25 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión** hidrocloruro de doxorubicina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es ZOLSKETIL pegylated liposomal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Cómo usar ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es ZOLSKETIL pegylated liposomal y para qué se utiliza**

ZOLSKETIL pegylated liposomal es un agente antitumoral.

ZOLSKETIL pegylated liposomal se utiliza para tratar el cáncer de mama en pacientes con riesgo de problemas cardíacos. ZOLSKETIL pegylated liposomal también se utiliza para tratar el cáncer de ovario. Se utiliza para matar las células afectadas por el cáncer, disminuir el tamaño del tumor, retrasar el crecimiento del tumor y aumentar su supervivencia.

ZOLSKETIL pegylated liposomal también se utiliza en combinación con otro medicamento, bortezomib, para el tratamiento de mieloma múltiple (un cáncer en la sangre) en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

ZOLSKETIL pegylated liposomal también se utiliza para producir una mejora del sarcoma de Kaposi, incluyendo aplanamiento, adelgazamiento e incluso disminución del cáncer. También pueden mejorar e incluso eliminarse otros síntomas del sarcoma de Kaposi, tales como la tumefacción alrededor del tumor.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene un medicamento capaz de interaccionar con las células, de tal modo que mata selectivamente las afectadas por el cáncer. Hidrocloruro de doxorubicina en ZOLSKETIL pegylated liposomal está encerrada en esferas diminutas llamadas liposomas pegilados que facilitan la salida del medicamento desde el flujo sanguíneo hasta el tejido canceroso antes que al tejido normal y sano.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezara usar ZOLSKETIL pegylated liposomal**

##### **No use ZOLSKETIL pegylated liposomal**

- si es alérgico a hidrocloruro de doxorubicina, al cacahuete o a la soja, o a cualquiera de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

- si está recibiendo algún tratamiento para una enfermedad cardíaca o hepática;
- si es diabético, ya que ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene azúcar y puede ser necesario un ajuste del tratamiento de su diabetes;
- si tiene sarcoma de Kaposi y se le ha quitado el bazo;
- si observa úlceras, decoloración o cualquier molestia en la boca.
- si su médula ósea no está produciendo suficientes células sanguíneas
- si tiene un cáncer en el que la médula ósea produce células sanguíneas anormales
- si sufre erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular
- si hay fugas de medicamentos o sustancias vesicantes de la vena al tejido circundante
- si tiene síndrome de mano-pie (enrojecimiento, hinchazón y ampollas (se junta líquido entre los niveles superiores de la piel) en las palmas de las manos y las plantas de los pies)

### Las estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie incluyen:

- poner a remojo las manos y/o pies en recipientes con agua fría cuando sea posible (por ejemplo, mientras ve la televisión, lee o escucha la radio);
- mantener las manos y pies descubiertos (sin guantes, calcetines, etc.);
- permanecer en lugares frescos;
- tomar baños de agua fría cuando hace calor;
- evitar el ejercicio enérgico que pueda causar trauma a los pies (por ejemplo, jogging);
- evitar la exposición de la piel al agua muy caliente (por ejemplo, jacuzzis, saunas);
- evitar calzado que le quede estrecho o zapatos con tacones altos.

Piridoxina (Vitamina B6):

- la vitamina B6 está disponible sin receta;
- tome 50-150 mg al día empezando cuando aparezcan los primeros signos de enrojecimiento u hormigueo.

Se han notificado casos de enfermedades pulmonares intersticiales en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo casos mortales. Los síntomas de enfermedad pulmonar intersticial son tos y dificultad para respirar, en ocasiones con fiebre, que no son provocados por la realización de actividad física. Solicite atención médica de inmediato si experimenta síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial.

### **Niños y adolescentes**

ZOLSKETIL pegylated liposomal no se debe usar en niños y adolescentes, porque se desconoce cómo les afectará el medicamento.

### **Uso de ZOLSKETIL pegylated liposomal con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico

- si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta;
- acerca de otros tratamientos antitumorales que esté recibiendo o haya recibido, ya que se debe tener especial cuidado con los tratamientos que reducen el número de glóbulos blancos, debido a que pueden causar una reducción aún mayor del número de glóbulos blancos. Si no está seguro de los tratamientos que ha recibido o de las enfermedades que ha padecido, coméntelo con su médico.

### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Dado que el principio activo hidrocloreuro de doxorubicina en ZOLSKETIL pegylated liposomal puede provocar defectos de nacimiento, es importante que se ponga en contacto con su médico si cree que está embarazada.

Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas y utilizar métodos anticonceptivos mientras estén en tratamiento con ZOLSKETIL pegylated liposomal y durante los ocho meses posteriores a finalizar el mismo. Para evitar el embarazo de sus parejas, los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos durante y hasta seis meses después del tratamiento con ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Dado que hidroclicloruro de doxorubicina puede ser dañina para los lactantes, las mujeres deben suspender la lactancia natural antes de comenzar el tratamiento con ZOLSKETIL pegylated liposomal. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca o maneje herramientas o máquinas si se siente cansado o soñoliento como consecuencia del tratamiento con ZOLSKETIL pegylated liposomal.

### **ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene aceite de soja y sodio**

ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene aceite de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo usar ZOLSKETIL pegylated liposomal**

ZOLSKETIL pegylated liposomal es una formulación de características particulares. Por ello, no debe intercambiarse con otros medicamentos que también contengan hidroclicloruro de doxorubicina.

### **Cuánto ZOLSKETIL pegylated liposomal se administra**

Si se le está tratando por cáncer de mama o de ovario, se le administrará ZOLSKETIL pegylated liposomal a una dosis de 50 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se repite cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y usted pueda tolerar el tratamiento.

Si está siendo tratado de mieloma múltiple, y ha recibido al menos un tratamiento previo, se le administrará ZOLSKETIL pegylated liposomal en una dosis de 30 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (medida basada en su altura y su peso) en perfusión intravenosa de 1 hora en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib e inmediatamente después de la perfusión de bortezomib. Se repetirá la dosis siempre que responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento.

Si se le está tratando por sarcoma de Kaposi, se le administrará ZOLSKETIL pegylated liposomal a una dosis de 20 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se repite cada 2 a 3 semanas durante 2 - 3 meses, y luego tan frecuentemente como sea necesario para mantener la mejoría de su proceso.

### **Cómo se administra ZOLSKETIL pegylated liposomal**

Su médico le administrará ZOLSKETIL pegylated liposomal mediante un goteo (perfusión) en una vena. Dependiendo de la dosis e indicación, esto puede durar desde 30 minutos a más de una hora (esto es, 90 minutos).

### **Si usa más ZOLSKETIL pegylated liposomal del que debe**

La sobredosificación aguda empeora los efectos adversos como las úlceras en la boca o disminuye el número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. El tratamiento incluirá la administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas, uso de factores que estimulan la

producción de glóbulos blancos y tratamiento sintomático de úlceras bucales.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante la perfusión de ZOLSKETIL pegylated liposomal, pueden aparecer las siguientes reacciones:

- reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón en cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar o respirar; exantema pruriginoso (urticaria)
- inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias pulmonares, causando tos, sibilancias y dificultad para respirar (asma)
- enrojecimiento, sudoración, escalofríos o fiebre
- dolor o malestar en el pecho
- dolor de espalda
- aumento o disminución de la tensión arterial
- ritmo cardíaco rápido
- crisis (convulsiones)

Se puede producir una fuga del líquido de la inyección de las venas al tejido situado bajo la piel. En caso de que el goteo le pique o duela cuando esté recibiendo una dosis de ZOLSKETIL pegylated liposomal, informe inmediatamente al médico.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- tiene fiebre, se siente cansado o si presenta signos de hematomas o sangrado (muy frecuentes)
- enrojecimiento, hinchazón, descamación o dolor a la palpación, principalmente en manos o pies (síndrome mano-pie). Estos efectos se han visto muy frecuentemente y, algunas veces, son graves. En casos graves, estos efectos pueden interferir con ciertas actividades diarias y pueden durar hasta 4 semanas o más antes de solucionarse completamente. El médico puede retrasar el comienzo y/o reducir la dosis del siguiente tratamiento (ver Estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie)
- llagas en la boca, diarrea grave o vómitos o náuseas (muy frecuentes)
- infecciones (frecuentes), incluyendo infecciones pulmonares (neumonía) o infecciones que pueden afectar a su visión
- dificultad para respirar (frecuente)
- fuerte dolor de estómago (frecuente)
- debilidad grave (frecuente)
- reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón en cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar o respirar; exantema pruriginoso (urticaria) (poco frecuente)
- paro cardíaco (el corazón deja de latir); insuficiencia cardíaca, en la que el corazón no bombea suficiente sangre al resto del cuerpo, que puede producirle dificultad para respirar y puede provocar hinchazón de las piernas (poco frecuente)
- formación de coágulos en la sangre que llega a los pulmones, causando dolor torácico y dificultad para respirar (poco frecuente)
- hinchazón, calor o dolor a la palpación en alguna zona de la pierna, a veces con dolor que empeora cuando está de pie o camina (raro)
- erupción grave o potencialmente mortal con ampollas y descamación, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) o en la



mayor parte del cuerpo (necrólisis epidérmica tóxica) (raro)

### Otros efectos adversos

En el espacio de tiempo entre perfusiones, puede ocurrir lo siguiente:

#### Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- disminución en el número de glóbulos blancos, que puede aumentar las posibilidades de infección. En casos raros, la disminución de glóbulos blancos puede llevar a una infección grave. La anemia (disminución de los glóbulos rojos) puede provocar cansancio, y la disminución de plaquetas en sangre puede aumentar el riesgo de hemorragia. Debido a los posibles cambios en sus células sanguíneas usted estará sometido a análisis de sangre regulares
- pérdida de apetito
- estreñimiento
- erupciones cutáneas, incluyendo enrojecimiento de la piel, erupción cutánea alérgica, sarpullido abultado o enrojecido en la piel
- caída del cabello
- dolor, incluyendo los músculos y dolor en pecho, articulaciones, brazos o piernas
- sensación de mucho cansancio

#### Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- infecciones, incluyendo infección grave en todo el cuerpo (sepsis), infecciones pulmonares, infecciones por el virus del herpes zóster (herpes), un tipo de infección bacteriana (infección por *mycobacterium avium complex*), infección urinaria, infecciones por hongos (incluyendo afta y afta oral en la boca), infección de los folículos pilosos, infección o irritación de garganta, infección de nariz, fosas nasales o garganta (resfriado)
- bajo número de un tipo de glóbulos blancos (neutrófilos), con fiebre
- pérdida de peso grave y debilidad muscular, agua insuficiente en el cuerpo (deshidratación), niveles bajos de potasio, sodio o calcio en sangre
- sensación de confusión, ansiedad, depresión, dificultad para dormir
- daño nervioso que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de sensación de dolor, dolor en nervios, sensación extraña en la piel (como hormigueo o cosquilleo), disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel
- cambio en el sentido del gusto, dolor de cabeza, sentir mucho sueño con poca energía, sentirse mareado
- inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- ritmo cardíaco rápido
- aumento o disminución de la tensión arterial, enrojecimiento facial
- dificultad para respirar que puede aparecer tras la realización de actividad física, sangrado nasal, tos
- inflamación de la mucosa gástrica o del esófago, úlceras (llagas) en la boca, indigestión, dificultad para tragar, dolor en la boca, boca seca
- problemas de piel, incluyendo piel seca o escamosa, eritema, ampollas o úlceras (llagas) en la piel, picazón, manchas oscuras en la piel
- sudoración excesiva
- espasmos o dolores musculares
- dolor que afecta a músculos, huesos o espalda
- dolor al orinar
- reacción alérgica a la perfusión del medicamento, enfermedad similar a la gripe, escalofríos, inflamación de la mucosa de diferentes cavidades y conductos del cuerpo, tales como nariz, boca o tráquea, sensación de debilidad, sensación generalizada de malestar, hinchazón causada por retención de líquidos, sensación de hinchazón de manos, tobillos o pies
- pérdida de peso

Cuando ZOLSKETIL pegylated liposomal se utiliza como único medicamento, es menos probable que se produzcan algunos de estos efectos adversos, y algunos de ellos no se han producido nunca.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- infecciones por el virus del herpes simple (herpes labial o herpes genital), infección por hongos
- bajo número de todos los tipos de células sanguíneas, aumento del número de ‘plaquetas’ (células que ayudan a que la sangre se coagule)
- reacción alérgica
- alto nivel de potasio en sangre, bajo nivel de magnesio en sangre
- daño en los nervios que afecta a más de una zona del cuerpo
- crisis (convulsiones), desmayo
- sensación desagradable o dolorosa, especialmente al tacto, somnolencia
- visión borrosa, ojos llorosos
- sensación de latido del corazón rápido o irregular (palpitaciones), enfermedad del músculo cardíaco, daño cardíaco
- daño en los tejidos (necrosis) en el punto de inyección, inflamación de las venas que causa hinchazón y dolor, sensación de mareo al sentarse o levantarse
- malestar en el pecho
- flatulencia, encías inflamadas (gingivitis)
- problemas de piel o erupciones, incluyendo piel seca o escamosa, erupción alérgica, úlceras (llagas) o ampollas en la piel, decoloración de la piel, cambio en el color natural (pigmentación) de la piel, pequeños puntos rojos o morados causados por hemorragias bajo la piel, problemas en las uñas, acné
- debilidad muscular
- dolor en las mamas
- irritación o dolor en el punto de inyección
- cara hinchada, elevada temperatura corporal
- síntomas (como inflamación, enrojecimiento o dolor) en partes del cuerpo que han sido tratadas previamente con radioterapia o que han sufrido daños como consecuencia de una inyección intravenosa de quimioterapia

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- infección que se produce en personas con un sistema inmunitario debilitado
- bajo número de células sanguíneas generadas en la médula ósea
- inflamación de la retina, que puede causar cambios en la visión o ceguera
- ritmo cardíaco anormal, trazado anormal en un ECG (electrocardiograma) que se puede producir con baja frecuencia cardíaca, problema de corazón que afecta a la frecuencia cardíaca y al ritmo cardíaco, coloración azulada de la piel y las mucosas causada por una baja concentración de oxígeno en la sangre
- dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de opresión en la garganta
- llagas e hinchazón en la lengua, úlceras (llagas) en los labios
- erupción cutánea con ampollas llenas de líquido
- infección vaginal, enrojecimiento del escroto
- problemas con las mucosas de las diferentes cavidades y conductos del cuerpo, tales como nariz, boca o tráquea
- resultados anormales en pruebas sanguíneas del hígado, aumento del nivel de “creatinina” en la sangre

**Efectos adversos de frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- cáncer de la sangre que se desarrolla rápidamente y que afecta a las células sanguíneas (leucemia mieloide aguda), enfermedad de la médula ósea que afecta a las células sanguíneas (síndrome mielodisplásico), cáncer de boca o de labios
- tos y dificultad para respirar, posiblemente acompañadas de fiebre, que no son

provocadas por la realización de actividad física (enfermedad pulmonar intersticial)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de ZOLSKETIL pegylated liposomal**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Después de la dilución:

Se comprobó la estabilidad química y física durante su utilización, por un periodo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara inmediatamente, los periodos de almacenamiento durante su utilización y las condiciones antes de utilizarlo son responsabilidad de quién lo utiliza y no debería ser superior a 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Los viales parcialmente utilizados deberán desecharse.

No utilice este medicamento si observa evidencia de precipitación o presencia de partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de ZOLSKETIL pegylated liposomal**

- El principio activo es hidroclicloruro de doxorubicina. Un ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal contiene 2 mg de hidroclicloruro de doxorubicina en una formulación liposomal pegilada.
- Los demás componentes son N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal sódica (MPEG 2000-DSPE), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), colesterol, sulfato de amonio, sacarosa, histidina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico concentrado (para ajuste del pH) e hidróxido de sodio (para ajuste del pH).

Ver sección 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: viales que proporcionan 10 ml (20 mg) o 25 ml (50 mg).

### **Aspecto de ZOLSKETIL pegylated liposomal y contenido del envase**

Este medicamento es una dispersión translúcida y de color rojo contenida en un vial de vidrio transparente. ZOLSKETIL pegylated liposomal está disponible en viales de vidrio como envase individual o envase de 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200, Utrecht, 3526KV  
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario (ver sección 3):

Se deberá tener cuidado al manejar una solución de ZOLSKETIL pegylated liposomal. Se requiere la utilización de guantes. En caso de que ZOLSKETIL pegylated liposomal entre en contacto con piel o mucosas, lávese inmediatamente la zona afectada con agua y jabón. ZOLSKETIL pegylated liposomal se manejará y eliminará como otros medicamentos anticancerosos.

Determinese la dosis de ZOLSKETIL pegylated liposomal a administrar (en base a la dosis recomendada y la superficie corporal del paciente). Tómese el volumen adecuado de ZOLSKETIL pegylated liposomal en una jeringa estéril. Se deberán seguir de forma estricta medidas asépticas dado que ZOLSKETIL pegylated liposomal no tiene ningún agente conservante o bacteriostático presente. La dosis adecuada de ZOLSKETIL pegylated liposomal se debe diluir en solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml) antes de la administración. Para dosis < 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal en 250 ml, y para dosis ≥ 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal en 500 ml.

Para minimizar el riesgo de reacciones a la perfusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no mayor de 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la perfusión, las perfusiones de ZOLSKETIL pegylated liposomal posteriores se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.

En el programa del ensayo clínico en cáncer de mama, se permitió la modificación de la perfusión en aquellos pacientes que experimentaron una reacción a la perfusión de la siguiente forma: el 5 % de la dosis total se perfundió lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se toleraba sin reacción, la velocidad de perfusión se duplicaba durante los 15 minutos siguientes. Si se toleraba, se completaba la perfusión durante la siguiente hora por un tiempo total de perfusión de 90 minutos.

Si el paciente experimenta síntomas o signos precoces de reacción a la perfusión, interrumpir inmediatamente la perfusión, administrar el tratamiento sintomático adecuado (antihistamínico y/o corticoesteroide de corta acción) y reanudar a una velocidad más lenta.

La utilización de cualquier diluyente que no sea solución para perfusión de glucosa al 5 %

(50 mg/ml), o la presencia de cualquier agente bacteriostático, como puede ser el alcohol bencílico, puede causar la precipitación de ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Se recomienda que el gotero de ZOLSKETIL pegylated liposomal se conecte lateralmente a una perfusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml). La perfusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar con filtros en la línea de perfusión.

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para doxorubicina, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la enfermedad pulmonar intersticial de la bibliografía y de las notificaciones espontáneas que incluyen, en algunos casos, una relación temporal cercana, el PRAC considera que una relación causal entre doxorubicina liposomal pegilada y la enfermedad pulmonar intersticial es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen doxorubicina liposomal pegilada debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para doxorubicina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) doxorubicina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.