

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doxlox 2 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml Doxlox conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg într-o formulare lipozomală pegilată.

Doxlox conține clorhidrat de doxorubicină încapsulată în lipozomi legați la suprafața lor cu metoxipolietilenglicol (MPEG). Acest proces este cunoscut ca pegilare și protejează detectarea lipozomilor de către sistemul mononuclear fagocitar (SMF), crescând astfel timpul acestora de circulație în sânge.

Excipienți cu efect cunoscut

Conține fosfatidilcolină total hidrogenată din soia (din boabe de soia) – vezi pct. 4.3.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru dispersie perfuzabilă (concentrat steril)

Dispersia este sterilă, translucidă și de culoare roșie, cu un pH de 6,0 până la 7,0 și o osmolalitate de 310 până la 390 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doxlox este indicat:

- Ca monoterapie, la pacienți cu cancer mamar metastatic, unde există un risc cardiac crescut.
- În tratamentul cancerului ovarian în stadiu avansat, la pacienți cu eșec terapeutic la regimul chimioterapeutic de primă linie, cu compuși de platină.
- În asociere cu bortezomib pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv, la pacienți cărora li s-a administrat anterior cel puțin un tratament și care au fost deja supuși unui transplant de măduvă osoasă sau care nu au indicație de transplant de măduvă osoasă.
- În tratamentul sarcomului Kaposi (SK) corelat cu SIDA, la pacienți cu un număr mic de limfocite CD4 (< 200 limfocite CD4/mm³) și cu afectare mucocutanată sau viscerală extinsă.

Doxlox poate fi utilizat în chimioterapia sistemică de primă linie sau în chimioterapia de linia a doua la pacienți cu SK-SIDA la care boala a avansat sau la pacienți cu intoleranță la tratament, la care s-a administrat anterior chimioterapie sistemică asociată, cuprinzând cel puțin două dintre următoarele chimioterapice: alcaloid de vinca, bleomicină și doxorubicină standard (sau altă antraciclină).

4.2 Doze și mod de administrare

Doxlox trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic oncolog, specializat în administrarea de citotoxice.

Doxlox are proprietăți farmacocinetice unice și nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de

clorhidrat de doxorubicină.

Doze

Cancer mamar/Cancer ovarian

Doxlox se administrează intravenos, în doză de 50 mg/m², o dată la 4 săptămâni, atât timp cât boala nu progresează și pacientul continuă să tolereze tratamentul.

Mielom multiplu

Doxlox se administrează în doză de 30 mg/m² în ziua a 4-a a regimului de 3 săptămâni de bortezomib, sub forma unei perfuzii cu durată de 1 oră, administrată imediat după perfuzia cu bortezomib. Regimul cu bortezomib constă în 1,3 mg/m² în zilele 1, 4, 8 și 11, la fiecare 3 săptămâni. Doza se repetă atâta timp cât pacientul are un răspuns satisfăcător și tolerează tratamentul. În ziua 4 dozarea ambelor medicamente poate fi amânată cu maximum 48 ore, dacă este necesar din punct de vedere medical. Dozele de bortezomib trebuie să fie administrate la cel puțin 72 ore distanță între doze.

SK corelat cu SIDA

Doxlox se administrează intravenos, 20 mg/m², o dată la două-trei săptămâni. Trebuie evitate intervalele mai scurte de 10 zile, deoarece nu pot fi excluse acumularea și creșterea toxicității medicamentului. Pentru obținerea unui răspuns terapeutic, pacienților li se recomandă tratamentul timp de două până la trei luni. Se continuă tratamentul atâta timp cât se consideră necesar pentru menținerea răspunsului terapeutic.

Pentru toți pacienții

Dacă pacientul prezintă simptome sau semne precoce de reacție la perfuzie (vezi pct. 4.4 și 4.8), se întrerupe imediat perfuzia, se administrează premedicație adecvată (antihistaminice și/sau glucocorticoizi cu acțiune de scurtă durată) și se reia administrarea perfuziei cu o viteză mai mică.

Ghiduri de modificare a dozei de Doxlox

Pentru evitarea evenimentelor adverse, cum ar fi eritrodisestezia palmo-plantară (EPP), stomatita sau toxicitatea hematologică, doza poate fi redusă sau întârziată. Tabelele de mai jos prezintă ghidurile de modificare a dozelor de Doxlox, în funcție de aceste reacții adverse. Clasificarea manifestărilor toxice din aceste tabele se bazează pe Criteriile privind manifestările toxice frecvente formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTC).

Tabelele pentru EPP (Tabel 1) și stomatită (Tabel 2) prezintă schema de modificare a dozelor utilizate în studiile clinice, în tratamentul pacienților cu cancer mamar sau ovarian (modificarea ciclului terapeutic recomandat de 4 săptămâni); dacă aceste manifestări toxice apar la pacienții cu SK corelat cu SIDA, ciclul terapeutic recomandat de 2-3 săptămâni poate fi modificat într-o manieră similară.

Tabelul pentru toxicitatea hematologică (Tabel 3) prezintă schema de modificare a dozelor utilizată în studiile clinice, în tratamentul pacienților numai cu cancer mamar sau ovarian. Modificarea dozelor la pacienții cu SK corelat cu SIDA este indicată în Tabelul 4.

Tabelul 1. Eritrodisestezia palmo-plantară

	Săptămâni după doza anterioară de Doxlox lipozomal pegilat		
Gradul de toxicitate la estimarea curentă	Săptămâna 4	Săptămâna 5	Săptămâna 6
Gradul 1 (eritem ușor, tumefacție sau descuamare care nu afectează activitățile zilnice)	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior o manifestare toxică cutanată de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior o manifestare toxică cutanată de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni

Gradul 2 (eritem, descumare sau tumefacție care afectează, dar nu împiedică desfășurarea normală a activităților fizice; prezența unor mici vezicule sau ulcerații cu diametru mai mic de 2 cm)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni
Gradul 3 (vezicule, ulcerații sau tumefacție care afectează mersul sau desfășurarea normală a activităților zilnice; pacientul nu poate îmbrăca haine obișnuite)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul
Gradul 4 (proces difuz sau local care produce complicații infecțioase sau necesită repaus la pat sau spitalizare)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul

Tabelul 2. Stomatită

	Săptămâna după doza anterioară de Doxlo		
Gradul de toxicitate la estimarea curentă	Săptămâna 4	Săptămâna 5	Săptămâna 6
Gradul 1 (ulcere nedureroase, eritem sau durere ușoară)	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior stomatită de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se readministrează doza numai dacă pacientul nu a prezentat anterior stomatită de Gradul 3 sau 4; în caz contrar, se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni sau se întrerupe tratamentul la recomandarea medicului
Gradul 2 (eritem dureros, edem sau ulcerații, dar pacientul poate să se alimenteze)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se reduce doza cu 25 %; se revine la intervalul de 4 săptămâni sau se întrerupe tratamentul la recomandarea medicului
Gradul 3 (eritem dureros, edem sau ulcerații, dar pacientul nu poate să se alimenteze)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul
Gradul 4 (necesită alimentare parenterală sau enterală)	Se așteaptă încă o săptămână	Se așteaptă încă o săptămână	Se întrerupe tratamentul

Tabelul 3. Toxicitate hematologică (NAN sau trombocite) – Tratamentul pacienților cu cancer mamar sau ovarian

GRADUL	NAN	TROMBOCITE	MODIFICARE
Gradul 1	1500 – 1900	75000 – 150000	Se reia tratamentul fără reducerea dozei.
Gradul 2	1000 – < 1500	50000 – < 75000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reia tratamentul fără reducerea dozei.
Gradul 3	500 – < 1000	25000 – < 50000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reia tratamentul fără reducerea dozei.
Gradul 4	< 500	< 25000	Se așteaptă până când NAN $\geq$ 1500, iar trombocitele $\geq$ 75000; se reduce doza cu 25 % sau se continuă administrarea dozei complete asociat cu factor de creștere.

La pacienții cu mielom multiplu tratați cu Doxlox în asociere cu bortezomib, care prezintă EPP sau stomatită, doza de Doxlox trebuie modificată în modul descris în Tabelul 1 și, respectiv, în Tabelul 2 de mai sus. Tabelul 4 de mai jos furnizează programul folosit în cazul altor modificări de doze în studiile clinice în tratamentul pacienților cu mielom multiplu care primesc tratament combinat cu Doxlox și bortezomib. Pentru mai multe informații detaliate referitoare la regimul de dozare și la ajustarea dozelor de bortezomib, a se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

Tabelul 4. Ajustarea dozelor în tratamentul combinat cu Doxlox + bortezomib – pacienți cu mielom multiplu

Starea pacienților	Doxlox lipozomal pegilat	Bortezomib
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și Număr absolut de neutrofile < 1000/mm ³	Nu administrați acest ciclu dacă modificările au survenit înainte de ziua 4; dacă modificările sunt înregistrate după ziua 4, reduceți doza următoare cu 25 %.	Reduceți doza următoare cu 25 %.
În orice zi a administrării medicamentului după ziua 1 a fiecărui ciclu: Număr trombocite < 25000/mm ³ Hemoglobină < 8 g/dl Număr absolut de neutrofile < 500/mm ³	Nu administrați acest ciclu dacă modificările au survenit înainte de ziua 4; dacă modificările sunt înregistrate după ziua 4, reduceți doza următoare cu 25 % în următoarele cicluri, dacă doza de bortezomib este redusă datorită toxicității hematologice.*	Nu administrați doza; dacă într-un ciclu sunt administrate 2 sau mai multe doze, la următoarele cicluri reduceți doza cu 25 %.
Toxicitate non-hematologică grad 3 sau 4 legată de medicament	Nu administrați doza până la recuperare la grad < 2 și reduceți doza cu 25 % la toate administrările ulterioare.	Nu administrați doza până la recuperare la grad < 2 și reduceți doza cu 25 % la toate administrările ulterioare.
Durere neuropată sau neuropatie periferică	Nu este necesară ajustarea dozei.	A se vedea RCP- ul pentru bortezomib.

*pentru mai multe informații referitoare la modul de dozare și ajustarea dozelor de bortezomib, a se vedea RCP-ul pentru bortezomib.

În cazul pacienților cu SK corelat cu SIDA la care se administrează Doxlox, toxicitatea hematologică poate impune reducerea dozei, întreruperea sau amânarea terapiei. Tratamentul cu Doxlox se întrerupe temporar la pacienții la care NAN este < 1000/mm³ și/sau numărul de trombocite este < 50000/mm³. Se pot administra concomitent G- CSF (sau GM-CSF) ca terapie de susținere a hemoleucogramei în ciclurile următoare în cazul în care NAN este < 1000/mm³.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica doxorubicinei lipozomale pegilate determinată la un număr mic de pacienți cu bilirubinemie totală crescută nu diferă de cea a pacienților cu bilirubinemie totală normală; cu toate acestea, până în momentul acumulării experienței suplimentare, la pacienții cu insuficiență hepatică doza de Doxlox trebuie redusă pe baza rezultatelor obținute în studiile clinice privind cancerul mamar și ovarian, după cum urmează: la începutul tratamentului, dacă bilirubina este cuprinsă între 1,2 - 3,0 mg/dl, prima doză se reduce cu 25 %. Dacă bilirubina este > 3,0 mg/dl, prima doză se reduce cu 50 %. Dacă pacientul tolerează prima doză, fără creșterea bilirubinemiei sau a enzimelor hepatice, doza pentru ciclul al 2-lea poate fi crescută până la nivelul dozei următoare, de exemplu dacă prima doză este redusă cu 25 %, în ciclul al 2-lea se crește până la doza completă; dacă prima doză este redusă cu 50 %, pentru ciclul al 2-lea se crește la 75 % din doza completă. Dacă este tolerat, dozajul poate fi crescut pentru următoarele cicluri la doza completă. Doxlox poate fi administrat la pacienți cu metastaze hepatice care prezintă concomitent creșteri ale bilirubinei și enzimelor hepatice la valori de până la 4 ori mai mari decât limita superioară a valorii normale. Înaintea administrării Doxlox trebuie evaluată funcția hepatică utilizând teste convenționale de laborator clinic, cum ar fi ALT/AST, fosfataza alcalină și bilirubina.

Insuficiență renală

Deoarece doxorubicina se metabolizează în ficat și se excretă pe cale biliară, nu este necesară modificarea dozei. Datele de farmacocinetică la nivel populațional (cu clearance-ul creatininei între 30 – 156 ml/min) demonstrează faptul că funcția renală nu influențează clearance-ul doxorubicinei lipozomale pegilate. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienți cu clearance al creatininei sub 30 ml/min.

Pacienți cu SK corelat cu SIDA cu splenectomie

Deoarece nu există experiență privind administrarea Doxlox la pacienții cu splenectomie, la această categorie de pacienți nu se recomandă tratamentul cu Doxlox.

Copii și adolescenți

Experiența privind administrarea la copii este limitată. Doxlox nu este recomandat la pacienții cu vârstă sub 18 ani.

Vârstnici

Analiza bazată pe populație demonstrează că vârsta în intervalul testat (21–75 de ani) nu modifică semnificativ farmacocinetica doxorubicinei lipozomale pegilate.

Mod de administrare

Doxlox se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Pentru instrucțiuni suplimentare referitoare la preparare și precauții speciale de manipulare (vezi pct. 6.6).

Doxlox nu se administrează în bolus sau sub formă de dispersie nediluată. Se recomandă ca perfuzia de Doxlox să fie conectată printr-un cateter periferic la o perfuzie cu glucoză 5% (50 mg/ml) pentru a obține o diluție mai mare și pentru a diminua riscul de tromboză și extravazare. Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. Nu se vor utiliza linii perfuzoare cu filtre incluse. Doxlox nu trebuie administrat intramuscular sau subcutanat (vezi pct. 6.6).

Pentru doze < 90 mg: Doxlox se diluează în 250 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml).

Pentru doze ≥ 90 mg: Doxlox se diluează în 500 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml).

Cancer mamar/Cancer ovarian/Mielom multiplu

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială se administrează cu o viteză de cel mult 1 mg/minut. Dacă nu se observă nici o reacție la perfuzie, perfuziile ulterioare de Doxlox pot fi administrate pe o perioadă de 60 minute.

În cazul pacienților care prezintă o reacție la perfuzie, metoda de perfuzare trebuie modificată, după cum urmează:

5 % din doza totală trebuie perfuzată lent, în primele 15 minute. Dacă perfuzia este tolerată fără reacție, viteza perfuziei se poate dubla pentru următoarele 15 minute. Dacă este tolerată, perfuzia poate

fi terminată în decursul următoarei ore, cu o durată totală de perfuzare de 90 minute.

SK corelat cu SIDA

Doza de Doxlox se diluează în 250 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml) și se administrează în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, arahide sau soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Doxlox nu trebuie administrat la pacienții cu SK-SIDA care pot fi tratați eficace prin administrarea locală sau sistemică de interferon alfa.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Având în vedere diferența între profilele farmacocinetice și schema de tratament, Doxlox nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

Toxicitate cardiacă

Se recomandă ca toți pacienții care utilizează regulat doxorubicină lipozomală pegilată să fie monitorizați frecvent ECG. Modificările tranzitorii ale ECG, cum sunt aplatizarea undei T, subdenivelarea segmentului S-T și aritmiile benigne, nu sunt considerate a reprezenta indicații obligatorii de întrerupere a tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată. Cu toate acestea, se consideră că scurtarea complexului QRS este mai sugestivă pentru manifestări toxice cardiace. Dacă apar astfel de modificări, trebuie avută în vedere efectuarea testului cel mai relevant pentru o afectare miocardică provocată de antraciclina și anume, biopsia endomiocardică.

Metodele mai specifice decât ECG-ul pentru evaluarea și monitorizarea funcțiilor cardiace sunt măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng prin ecocardiografie sau, preferabil, prin Angiografie Multiplă (AGMU). Aceste metode trebuie aplicate înaintea inițierii terapiei cu doxorubicină lipozomală pegilată și repetate periodic în timpul tratamentului. Evaluarea funcției ventriculului stâng este obligatorie înaintea fiecărei administrări de doxorubicină lipozomală pegilată care depășește doza terapeutică cumulativă de antraciclina de 450 mg/m² pe viață.

Testele și metodele de evaluare menționate mai sus privind monitorizarea funcției cardiace în timpul tratamentului cu antraciclina se efectuează în următoarea ordine: monitorizarea ECG, măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, biopsia endomiocardică. În cazul în care rezultatul unui test indică o posibilă afectare miocardică asociată tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată, trebuie evaluat cu atenție raportul dintre beneficiul continuării terapiei și riscul producerii unei leziuni miocardice.

Exercitați prudență la pacienții cu funcție cardiacă afectată care primesc doxorubicină lipozomală pegilată.

În caz de suspiciune de cardiomiopatie, de exemplu fracția de ejeție a ventriculului stâng a scăzut semnificativ față de valorile înregistrate înainte de tratament și/sau fracția de ejeție a ventriculului stâng este mai mică decât valoarea relevantă din punct de vedere al prognosticului (de exemplu < 45%), se poate avea în vedere efectuarea unei biopsii endomiocardice, iar beneficiul continuării terapiei trebuie evaluat cu atenție, comparativ cu riscul producerii unei afectări cardiace ireversibile.

Insuficiența cardiacă congestivă provocată de cardiomiopatie poate să apară brusc, fără a se înregistra anterior modificări ECG și, de asemenea, poate fi observată și după câteva săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Este necesară precauție la pacienții care au fost tratați cu alte antracicliline. La stabilirea dozei totale de clorhidrat de doxorubicină este necesar să se ia în considerare orice tratament anterior (sau

concomitent) cu cardiotoxice cum sunt alte antracicline/antrachinone sau de exemplu 5-fluorouracil. Toxicitatea cardiacă poate să apară și în cazul administrării unor doze cumulative de antraciclină mai mici de 450 mg/m², la pacienții la care s-a efectuat anterior iradiere mediastinală sau care au utilizat terapie concomitentă cu ciclofosfamidă.

Profilul de siguranță pentru cord în cazul schemei terapeutice recomandate atât pentru cancerul mamar cât și pentru cel ovarian (50 mg/m²) este similar cu cel de la doza de 20 mg/m² la pacienții cu SK-SIDA (vezi pct. 4.8).

Mielosupresie

Mulți pacienți tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată prezintă o mielosupresie inițială provocată de anumiți factori, cum sunt infecție preexistentă cu HIV sau administrarea concomitent sau anterior a numeroase medicamente sau tumori la nivelul măduvei hematopoietice. Într-un studiu pivot efectuat la pacienți cu cancer ovarian tratate cu doze de 50 mg/m², mielosupresia a fost, în general, ușoară până la moderată, reversibilă și nu a fost asociată cu episoade de infecție neutropenică sau sepsis. În plus, într-un studiu clinic controlat cu doxorubicină lipozomală pegilată comparativ topotecan, incidența sepsisului asociat tratamentului a fost semnificativ mai mică la paciențele cu cancer ovarian tratate cu doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu grupul tratat cu topotecan. În mod similar, o incidență mică a mielosupresiei a fost constatată într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu cancer mamar metastatic, cărora li s-a administrat doxorubicină lipozomală pegilată ca primă linie.

În contrast cu experiența la paciențele cu cancer mamar sau cancer ovarian, la pacienții cu SK-SIDA, mielosupresia pare să constituie evenimentul advers care impune limitarea dozei (vezi pct. 4.8). Datorită potențialului de a provoca supresia măduvei hematopoietice, în timpul tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată și, cel puțin, înaintea administrării fiecărei doze de doxorubicină lipozomală pegilată trebuie să se verifice frecvent hemoleucograma.

Mielosupresia severă persistentă poate provoca suprainfecție sau hemoragie.

În cadrul unor studii clinice controlate la pacienți cu SK-SIDA s-a constatat că, în comparație cu terapia cu bleomicină/vincristină, infecțiile oportuniste au fost aparent mai frecvente în timpul tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată. Pacienții și medicii trebuie să fie conștienți de existența acestei incidențe mai mari și să ia măsurile adecvate.

Malignități hematologice secundare

Ca și în cazul altor antineoplazice care afectează sinteza de ADN, la pacienți care au utilizat tratament asociat cu doxorubicină s-au raportat leucemie mieloidă acută secundară și mielodisplazie. De aceea, pacienții tratați cu doxorubicină trebuie supravegheați hematologic.

Neoplasme orale secundare

Au fost raportate cazuri foarte rare de cancere orale secundare la pacienții cu expunere pe o perioadă lungă de timp la doxorubicină lipozomală pegilată (mai mult de un an) sau la cei care au utilizat o doză cumulată de doxorubicină lipozomală pegilată mai mare de 720 mg/m². Cazurile de cancere orale secundare au fost diagnosticate atât în timpul tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată, cât și până la 6 ani după ultima administrare. Pacienții trebuie examinați la intervale regulate de timp pentru prezența ulcerărilor orale sau orice alte manifestări de disconfort la nivelul cavității bucale care ar putea fi un indicator de cancer oral secundar.

Reacții asociate perfuziei

În interval de câteva minute după inițierea perfuziei cu doxorubicină lipozomală pegilată pot să apară uneori reacții grave legate de perfuzie care pun viața în pericol, caracterizate prin reacții de tip alergic sau anafilactoid, cu manifestări incluzând astm bronșic, înroșirea feței, erupție cutanată urticariană, dureri în piept, febră, hipertensiune arterială, tahicardie, prurit, transpirații, dispnee, edem facial, frisoane, dureri lombare, senzație de constricție la nivelul toracelui și faringelui și/sau hipotensiune arterială. Foarte rar, s-au observat convulsii, ca și reacții legate de perfuzie. De obicei, întreruperea temporară a perfuziei determină, remiterea acestor simptome fără a necesita alte tratamente. Cu toate acestea, trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată medicația corespunzătoare tratamentului acestor simptome (de exemplu, antihistaminice, glucocorticoizi, adrenalină și anticonvulsivante),

precum și echipament medical pentru cazuri de urgență. La majoritatea pacienților, tratamentul poate fi reluat după remiterea simptomatologiei, fără recidiva lor. Reacțiile asociate perfuziei au reapărut rareori după primul ciclu de tratament. Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor la perfuzie, doza inițială trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/minut (vezi pct. 4.2).

Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantară (EPP)

EPP se caracterizează prin durere, erupții cutanate eritematoase maculare. La pacienții care prezintă un astfel de eveniment, în general acesta apare după două sau trei cicluri de tratament. Ameliorarea apare de obicei în 1 – 2 săptămâni și în unele cazuri poate dura până la 4 săptămâni sau mai mult până la remisia completă. Piridoxina în doze de 50 – 150 mg pe zi și glucocorticoizii au fost folosiți pentru profilaxia și tratamentul EPP; cu toate acestea, aceste terapii nu au fost evaluate în studii clinice de fază III. Alte strategii pentru prevenirea și tratamentul EPP includ menținerea mâinilor și picioarelor la temperaturi scăzute prin expunerea la apă rece (umeziri, băi sau înot), evitarea căldurii excesive/apelor fierbinți și evitarea menținerii lor acoperite (fără șosete, mănuși sau încălțăminte prea strâmtă). EPP pare a fi legată în principal de schema de administrare a dozelor și poate fi redusă prin prelungirea cu 1 – 2 săptămâni a intervalului dintre doze (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, această reacție poate fi severă și debilitantă la unii pacienți și poate necesita întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Boala pulmonară interstițială (BPI)

Boala pulmonară interstițială (BPI), care poate avea un debut acut, a fost observată la pacienți care au primit doxorubicină lipozomală pegilată, incluzând cazuri de deces (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacienții prezintă o înrăutățire a simptomelor respiratorii precum dispnee, tuse seacă și febră, administrarea de doxorubicină lipozomală pegilată trebuie întreruptă și pacientului trebuie să i se efectueze imediat investigații. Dacă se confirmă prezența BPI, administrarea de doxorubicină lipozomală pegilată trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie tratat în mod corespunzător.

Extravazare

Cu toate că necroza locală ulterioară extravazării a fost raportată foarte rar, doxorubicina lipozomală pegilată este considerată un medicament iritant. Studiile la animale indică faptul că administrarea de clorhidrat de doxorubicină sub formă lipozomală reduce potențialul de leziuni prin extravazare. Dacă apare orice semn sau simptom de extravazare (de exemplu, înțepături, eritem) perfuzia trebuie oprită imediat și reluată într-o altă venă. Aplicarea de gheață la nivelul locului de extravazare timp de aproximativ 30 minute poate ajuta la ameliorarea reacției locale. Doxlox nu trebuie administrat intramuscular sau subcutanat.

Pacienți cu diabet zaharat

A se avea în vedere faptul că fiecare flacon de Doxlox conține zahăr și doza se administrează în soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml). Soluția finală conține 25 g glucoză per doză. Aceasta trebuie luată în considerare la pacienții cu diabet zaharat.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru reacțiile adverse frecvente care impun modificarea dozelor sau întreruperea administrării, vezi pct. 4.8.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea doxorubicinei lipozomale pegilate cu alte medicamente, deși s-au efectuat studii combinate de fază II privind administrarea chimioterapicelor convenționale la pacienți cu afecțiuni ginecologice maligne. Sunt necesare precauții în cazul asocierii medicamentelor despre care se cunoaște că interacționează cu clorhidratul de doxorubicină standard. Doxorubicină lipozomală pegilată, ca și alte medicamente care conțin clorhidrat de doxorubicină, poate potența toxicitatea altor terapii antineoplazice. În timpul studiilor clinice efectuate la pacientele cu tumori solide (inclusiv cancer mamar și ovarian), cărora li s-au administrat concomitent ciclofosfamidă sau

taxani, nu s-au observat manifestări toxice suplimentare. La pacienții cu SIDA care au utilizat clorhidrat de doxorubicină standard s-au raportat exacerbarea cistitei hemoragice indusă de ciclofosamidă și creșterea hepatotoxicității produse de 6-mercaptopurină. În același timp, sunt necesare precauții în cazul administrării concomitente a oricăror altor citotoxice, în special a mielotoxiceilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Clorhidratul de doxorubicină este suspectat că determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. De aceea, doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Femeile cu potențial fertil/măsurile contraceptive la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al clorhidratului de doxorubicină (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri de contracepție pe durata tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată și timp de 8 luni după finalizarea tratamentului.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri de contracepție eficiente și să nu conceapă un copil în timp ce utilizează doxorubicină lipozomală pegilată și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă doxorubicina lipozomală pegilată se excretă în laptele matern. Deoarece numeroase medicamente, incluzând antracicline, se excretă în laptele matern și datorită potențialului de a provoca reacții adverse grave la sugari, mamele trebuie să întrerupă alăptarea înaintea inițierii tratamentului cu doxorubicină lipozomală pegilată. Specialiștii recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în nici o circumstanță pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul clorhidratului de doxorubicină asupra fertilității umane (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Doxorubicina lipozomală pegilată nu influențează sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în studiile clinice efectuate până în prezent, rareori (< 5%) administrarea doxorubicinei lipozomale pegilate s-a asociat cu amețeli și somnolență. Pacienții la care apar astfel de reacții trebuie să evite conducerea vehiculelor și utilizarea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost neutropenia, greața, leucopenia, anemia și oboseala.

Reacțiile adverse severe (reacții adverse de grad 3/4 care apar la $\geq 2\%$ dintre pacienți) au fost neutropenia, EPP, leucopenia, limfopenia, anemia, trombocitopenia, stomatita, oboseala, diareea, vărsăturile, greața, febra, dispneea și pneumonia. Reacțiile adverse severe mai puțin frecvente au inclus pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, durerea abdominală, infecția cu citomegalovirus, inclusiv coriorietinită determinată de citomegalovirus, astenia, stop cardiac, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară, tromboflebită, tromboză venoasă, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă, necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 5 sunt menționate reacțiile adverse la medicament care au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat doxorubicină lipozomală pegilată, la 4.231 pacienți cu cancer mamar, cancer ovarian, mielomul multiplu și SK corelat cu SIDA. Sunt incluse și reacțiile adverse de după punerea pe piață, indicate prin “b”. Ratele de incidență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/100$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele

disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, acolo unde este relevant, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacții adverse la pacienții tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată

Aparate, sisteme și organe	Frecvență toate nivelurile	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	Frecvente	Sepsis
		Pneumonie
		Pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infecție cu citomegalovirus include corioretinită cu citomegalovirus
		Infecții cu complexul Mycobacterium avium
		Candidoză
		Herpes zoster
		Infecții ale tractului urinar
		Infecții
		Infecții ale tractului respirator superior
		Candidoză orală
		Foliculită
		Faringită
		Nazofaringită
	Mai puțin frecvente	Herpes simplex
	Rare	Infecții fungice
		Infecții oportuniste (inclusud <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Leucemie mieloidă acută ^b
		Sindrom mielodisplastic ^b
		Neoplazie orală ^b
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Leucopenie
		Neutropenie
		Limfopenie
		Anemie (include anemia hipocromă)
	Frecvente	Trombocitopenie
		Neutropenie febrilă
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie
		Trombocitoză
Rare	Insuficiență medulară	
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
		Reacție anafilactică
	Rare	Reacție anafilactoidă
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Apetit scăzut
	Frecvente	Cașexie
		Deshidratare
		Hipopotasemie
		Hiponatremie

Aparate, sisteme și organe	Frecvență toate nivelurile	Reacții adverse la medicament
		Hipocalcemie
	Mai puțin frecvente	Hiperpotasemie
		Hipomagneziemie
Tulburări psihice	Frecvente	Stare de confuzie
		Anxietate
		Depresie
		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie periferică
		Neuropatie periferică senzitivă
		Nevralgie
		Parestezie
		Hipoestezie
		Disgeuzie
		Cefalee
		Letargie
		Amețeală
	Mai puțin frecvente	Polineuropatie
		Crize convulsive
		Sincopă
		Disestezie
		Somnolență
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită
	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
		Epiforă
	Rare	Retinită
Tulburări cardiace ^a	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Palpitații
		Stop cardiac
		Insuficiență cardiacă
		Insuficiență cardiacă congestivă
		Cardiomiopatie
		Cardiotoxicitate
	Rare	Aritmie ventriculară
		Bloc de ramură dreaptă
		Tulburare de conducere
		Bloc atrioventricular
Tulburări vasculare	Frecvente	Cianoză
		Hipertensiune arterială
		Hipotensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Eritem facial tranzitoriu
		Embolie pulmonară
		Necroză la locul de perfuzare (include necroză a țesutului moale și necroză cutanată)
		Flebită
		Hipotensiune arterială ortostatică
	Rare	Tromboflebită
		Tromboză venoasă
		Vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
		Dispnee de efort

Aparate, sisteme și organe	Frecvență toate nivelurile	Reacții adverse la medicament
	Mai puțin frecvente	Epistaxis
		Tuse
		Astm bronșic
		Disconfort toracic
		Constricție faringiană
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Boală pulmonară interstițială
		Stomatită
		Greață
		Vărsături
		Diaree
	Frecvente	Constipație
		Gastrită
		Stomatită aftoasă
		Ulcerații bucale
		Dispepsie
		Disfagie
		Esofagită
		Durere abdominală
		Durere abdominală superioară
		Durere la nivelul cavității bucale
		Xerostomie
	Mai puțin frecvente	Flatulență
		Gingivită
	Rare	Glosită
		Ulcerații la nivelul buzelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Eritrodisestesia palmo-plantară ^a
		Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții eritematoase, maculo-papuloase și papuloase)
		Alopecie
	Frecvente	Exfoliere a pielii
		Vezicule pe piele
		Xeroză cutanată
		Eritem
		Prurit
		Hiperhidroză
		Modificări de culoare a pielii (hiperpigmentare)
	Mai puțin frecvente	Dermatită
		Dermatită exfoliativă
		Acnee
		Ulcerații la nivelul pielii
		Dermatită alergică
		Urticarie
		Modificări de culoare a pielii (hipopigmentare)
		Peteșii
		Boli cu modificare de culoare a pielii
		Afecțiuni ale unghiilor
	Rare	Necroliză epidermică toxică

Aparate, sisteme și organe	Frecvență toate nivelurile	Reacții adverse la medicament
		Eritem multiform
		Dermatită buloasă
		Keratoză lichenoidă
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson ^b
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice (inclusiv durere toracică musculo-scheletală, durere de spate, durere la nivelul extremităților)
	Frecvente	Spasme musculare
		Mialgii
		Artralгии
	Mai puțin frecvente	Durere osoasă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Slăbiciune musculară
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Disurie
	Mai puțin frecvente	Mastodinie
	Rare	Vaginită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Eritem scrotal
		Febră crescută
		Fatigabilitate
	Frecvente	Reacție asociată cu perfuzia
		Durere
		Durere toracică
		Simptome asemănătoare gripei
		Frisoane
		Inflamația mucoaselor
		Astenie
		Stare generală de rău
		Edem
		Edem periferic
	Mai puțin frecvente	Extravazare la locul de administrare
		Reacții la locul de injectare
		Edem facial
		Hipertermie
	Rare	Afectare a membranelor mucoase
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere ponderală
	Mai puțin frecvente	Scădere a fracției de ejeție
	Rare	Teste ale funcției ficatului anormale (inclusiv creștere a bilirubinei serice, creștere a alanin aminotransferazei și creștere a aspartat aminotransferazei)
		Creștere a creatininei serice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Repariția efectelor secundare ale radioterapiei

^aVezi Descrierea reacțiilor adverse selectate

^bReacție adversă după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Eritrodisestesia palmo-plantară

Cea mai frecventă reacție adversă raportată în studiile clinice efectuate pentru cancerul mamar/ovarian a fost eritrodisestesia palmo-plantară (EPP). Incidența globală a EPP raportată a fost de 41,3% și, respectiv, 51,1% în studiile clinice pentru cancer ovarian și respectiv cancer mamar. Aceste reacții au fost în majoritatea cazurilor ușoare, cazuri severe (gradul 3) fiind raportate la 16,3 % și 19,6 % dintre pacienți. Incidența raportată a cazurilor care pun viața în pericol (gradul 4) a fost < 1 %. Rareori, EPP a determinat întreruperea permanentă a tratamentului (1,9 % și 10,8 %). EPP a fost raportat la 16% dintre pacienții cu mielom multiplu tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată în combinație cu bortezomib. EPP de gradul 3 a fost raportat la 5% dintre pacienți. Nu a fost raportat niciun caz de EPP gradul 4. Incidența EPP a fost semnificativ mai mică în cazul pacienților cu SK corelat cu SIDA (1,3% toate gradele, 0,4% EPP gradul 3, niciun pacient cu EPP gradul 4). Vezi pct. 4.4.

Infecțiile oportuniste

În studiile clinice cu doxorubicină lipozomală pegilată au apărut frecvent reacțiile adverse respiratorii care pot avea legătură cu infecțiile oportuniste (IO) care apar la populația de pacienți cu SIDA. Infecțiile oportuniste s-au observat la pacienții cu SK după administrarea de doxorubicină lipozomală pegilată și apar frecvent la pacienții cu imunodeficiență indusă de HIV. Cele mai frecvente IO observate în studiile clinice au fost candidozele, infecțiile cu citomegalovirus, cu herpes simplex, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* și infecțiile cu complexul mycobacterium avium.

Toxicitate cardiacă

O creștere a incidenței insuficienței cardiace congestive este asociată cu terapia cu doxorubicină la doze cumulative pe toată durata vieții >450 mg/m² sau la doze mai mici în cazul pacienților cu factori de risc cardiac. Biopsiile endomiocardice efectuate la nouă din zece pacienți cu SK-SIDA cărora li s-au administrat doze cumulative de doxorubicină lipozomală pegilată mai mari de 460 mg/m² nu au evidențiat prezența cardiomiopatiei induse de antracicliline. Doza de doxorubicină lipozomală pegilată recomandată la pacienții cu SK-SIDA este de 20 mg/m² o dată la două-trei săptămâni. Doza cumulativă (>400 mg/m²) la care cardiotoxicitatea devine o preocupare pentru pacienții cu SK-SIDA necesită mai mult de 20 cure terapeutice cu doxorubicină lipozomală pegilată, într-o perioadă de timp cuprinsă între 40 și 60 săptămâni.

În plus, s-au efectuat biopsii endomiocardice la 8 pacienți cu tumori solide cu doze cumulative de antraciclina cuprinse între 509 mg/m² – 1.680 mg/m². Scorurile de cardiotoxicitate Billingham au fost cuprinse între gradele 0 - 1,5. Aceste scoruri semnifică o cardiotoxicitate ușoară sau absența cardiotoxicității.

În studiul pivot de fază III comparativ cu doxorubicină, 58/509 (11,4 %) dintre subiecții randomizați (10 tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată în doză de 50 mg/m² la intervale de 4 săptămâni comparativ cu 48 tratați cu doxorubicină în doză de 60 mg/m² la intervale de 3 săptămâni) au îndeplinit criteriile definite de protocolul pentru cardiotoxicitate în timpul tratamentului și/sau al monitorizării. Cardiotoxicitatea a fost definită ca o scădere de 20 puncte sau mai mult față de momentul inițial dacă FEVS de repaus s-a menținut în limitele normale sau o scădere de 10 puncte sau mai mult dacă FEVS a scăzut (sub limita inferioară a normalului). Nici unul dintre cei 10 subiecți tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată la care s-a înregistrat cardiotoxicitate conform criteriilor bazate pe FEVS nu a prezentat semne și simptome de ICC. În schimb, 10 din cei 48 subiecți tratați cu doxorubicină la care s-a înregistrat cardiotoxicitate conform criteriilor bazate pe FEVS au prezentat și semne și simptome de ICC.

La pacienții cu tumori solide, incluzând un subgrup de paciente cu cancer mamar și ovarian, tratați cu o doză de 50 mg/m² și ciclu cu doze cumulative de antraciclina pe toată durata vieții de până la 1532 mg/m², incidența disfuncțiilor cardiace semnificative clinic a fost mică. Din cei 418 pacienți tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată în doză de 50 mg/m² și ciclu și având o determinare la momentul inițial a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și cel puțin o determinare în perioada de monitorizare, prin Arteriografie Multiplă (AGMU), 88 pacienți au prezentat o doză cumulativă de

antraciclina >400 mg/m², un nivel de expunere asociat cu risc crescut de toxicitate cardiovasculară cu doxorubicina convențională. Doar 13 dintre acești 88 pacienți (15 %) au prezentat cel puțin o modificare semnificativă clinic a FEVS, definită ca o valoare a FEVS mai mică de 45 % sau o scădere de cel puțin 20 puncte față de momentul inițial. În plus, doar 1 pacient (cu doza cumulativă de antraciclina de 944 mg/m²) a întrerupt tratamentul în timpul studiului din cauza simptomelor clinice de insuficiență cardiacă congestivă.

Reaparitia efectelor secundare ale radioterapiei

Foarte rar, administrarea de doxorubicină lipozomală pegilată a produs reactivarea unor reacții cutanate din trecut datorate radioterapiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website : www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut cu clorhidrat de doxorubicină agravează reacțiile toxice precum mucozita, leucopenia și trombocitopenia. Tratamentul supradozajului acut la pacienții cu mielosupresie severă constă în spitalizare, administrare de antibiotice, transfuzii de masă trombocitară și granulocitară, și tratament simptomatic al mucozitelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți citotoxici (antraciclina și substanțe înrudite), codul ATC: L01DB01.

Mecanism de acțiune

Substanța activă a Doxlox este clorhidratul de doxorubicină, un antibiotic antraciclinic citotoxic, obținut din *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Nu se cunoaște cu exactitate mecanismul acțiunii antitumorale a doxorubicinei. În general, se crede că inhibarea ADN-ului, a ARN-ului și a sintezei de proteine este responsabilă de majoritatea efectelor citotoxice. Acesta este probabil rezultatul intercalării antraciclinei între perechile de baze adiacente ale ADN-ului dublu catenar, împiedicând desfacerea acestora pentru replicare.

Eficacitate și siguranță clinică

S-a efectuat un studiu randomizat de fază III cu doxorubicină lipozomală pegilată comparat cu doxorubicină care a inclus 509 pacienți cu cancer mamar metastatic. Obiectivul studiului de a demonstra că doxorubicina lipozomală pegilată este non-inferioară doxorubicinei a fost atins, rata de hazard (RH) pentru supraviețuire fără progresia bolii (SFP) fiind de 1,00 (95 % ÎI pentru RH = 0,82 – 1,22). RH a tratamentului pentru SFP ajustată pentru variabilele de prognostic a fost în concordanță la grupa de populație pentru intenție de tratament (ITT).

Analiza primară a toxicității cardiace a arătat că riscul de apariție a evenimentelor cardiace ca rezultat al dozei cumulative de antraciclina a fost semnificativ mai mic pentru doxorubicină lipozomală pegilată decât pentru doxorubicină (HR = 3,16, p < 0,001). La doze cumulative peste 450 mg/m² nu au existat evenimente cardiace cu doxorubicină lipozomală pegilată.

Un studiu comparativ de fază III cu doxorubicină lipozomală pegilată comparată cu topotecan la pacienți cu cancer epitelial ovarian după eșecul terapiei de primă linie prin chimioterapie pe bază de

platină, a fost finalizat la 474 paciente. S-a observat un beneficiu al supraviețuirii totale (ST) la pacientele tratate cu doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu cele tratate cu topotecan, indicat de RH de 1,216 (95 % ÎI: 1,000 -1,478), $p=0,050$. Rata supraviețuirii la 1, 2 și 3 ani a fost de 56,3 %, 34,7 % și respectiv, 20,2 % pentru doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu 54,0 %, 23,6 % și respectiv, 13,2 % pentru topotecan.

Pentru subgrupul de paciente sensibile la compușii de platină diferența a fost mai mare: RH de 1,432 (95 % ÎI: 1,066 -1,923), $p=0,017$. Rata supraviețuirii la 1, 2 și 3 ani a fost de 74,1 %, 51,2 % și respectiv 28,4 % pentru doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu 66,2 %, 31,0 % și, respectiv, 17,5 % pentru topotecan.

Tratamentul a fost similar în subgrupul de paciente refractare la compușii de platină: RH de 1,069 (95 % ÎI: 0,823 % - 1,387 %), $p=0,618$. Rata supraviețuirii la 1, 2, și 3 ani a fost de 41,5 %, 21,1 % și respectiv, 13,8 % pentru doxorubicină lipozomală pegilată comparativ cu 43,2 %, 17,2 % și, respectiv, 9,5 % pentru topotecan.

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, pe grupuri paralele, deschis, multicentric, care a comparat siguranța și eficacitatea tratamentului combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată și bortezomib cu monoterapia cu bortezomib la 646 pacienți cu mielom multiplu care au primit cel puțin un tratament anterior și care nu au avut progresie sub tratamentul pe bază de antraciline. S-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a obiectivului primar – timpul până la progresia bolii (TTP), la pacienții care au primit tratament combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată plus bortezomib în comparație cu pacienții tratați cu bortezomib în monoterapie, fapt indicat de reducerea riscului (RR) cu 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, pe baza a 407 evenimente TTP. Valoarea mediană a TTP a fost de 6,9 luni pentru pacienții care au primit monoterapie cu bortezomib, comparativ cu 8,9 luni la pacienții care au primit tratament combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată plus bortezomib. O analiză interimară definită în protocol (bazată pe 249 evenimente TTP) a declanșat întreruperea precoce a studiului datorită diferenței de eficacitate. Această analiză primară a indicat o reducere cu 45 % a riscului de TTP (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. Valoarea mediană a TTP a fost de 6,5 luni pentru pacienții care au primit monoterapie cu bortezomib, comparativ cu 9,3 luni la pacienții care au primit tratament combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată plus bortezomib. Aceste rezultate, deși nu au fost mature, au constituit analiza finală definită în protocol. Analiza finală referitoare la supraviețuirea totală (ST) realizată după o perioadă mediană de urmărire de 8,6 ani, nu a înregistrat diferențe semnificative a ST între cele două brațe de tratament. Valoarea mediană a ST a fost de 30,8 luni (95% ÎI; 25,2 – 36,5 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat bortezomib ca monoterapie și 33,0 luni (95% ÎI; 28,9 37.1 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat tratamentul combinat cu doxorubicină lipozomală pegilată și bortezomib.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Doxlox este o formulare lipozomală pegilată cu circulație de lungă durată de clorhidrat de doxorubicină. Lipozomii pegilați conțin pe suprafața lor segmente ale polimerului hidrofilic metoxipolietilenglicol (MPEG). Aceste grupuri liniare de MPEG se extind de pe suprafața lipozomului, formând un înveliș protector care diminuează interacțiunile dintre membrana lipidică bistratificată și componentele plasmatică. Aceasta permite lipozomilor de doxorubicină lipozomală pegilată să circule în sânge perioade îndelungate de timp. Lipozomii pegilați sunt suficient de mici (având un diametru de aproximativ 100 nm) pentru a putea trece intacti (prin extravazare) prin vasele sanguine lezate care irigă tumorile. Au existat dovezi privind extravazarea lipozomilor pegilați din vasele sanguine, cu pătrunderea și acumularea lor în tumori la șoarece cu carcinom de colon C-26 și la șoarece transgenic cu leziuni asemănătoare SK. Lipozomii pegilați au și o matrice lipidică cu o permeabilitate mică și un sistem tampon apos intern care se combină pentru a păstra clorhidratul de doxorubicină încapsulat pe parcursul menținerii lipozomului în circulația sanguină.

La om, farmacocinetica plasmatică a doxorubicinei lipozomale pegilate diferă semnificativ de cea raportată în literatura de specialitate pentru preparatele de clorhidrat de doxorubicină standard. La doze mai mici (10 mg/m^2 – 20 mg/m^2), doxorubicina lipozomală pegilată a prezentat o farmacocinetică lineară. La doze cuprinse între 10 mg/m^2 – 60 mg/m^2 , doxorubicina lipozomală pegilată a prezentat o farmacocinetică nelineară. Clorhidratul de doxorubicină standard prezintă o distribuție extinsă în țesut

(volum de distribuție: 700 – 1100 l/m²) și un clearance de eliminare rapid (24 – 73 l/oră și m²). În contrast, profilul farmacocinetic al doxorubicinei lipozomale pegilate indică faptul că acesta se limitează în special la volumul circulant vascular, iar clearance-ul plasmatic al doxorubicinei depinde de purtătorul lipozomal. Doxorubicina devine disponibilă după ce lipozomii sunt extravazați și pătrund în compartimentul tisular.

La doze echivalente, concentrațiile plasmatice și valorile ASC ale doxorubicinei, care reprezintă în mare parte clorhidrat de doxorubicină pegilată lipozomală (conținând 90 % - 95 % din doxorubicina măsurată), sunt semnificativ mai mari decât cele care se obțin în cazul preparatelor de clorhidrat de doxorubicină standard.

Doxorubicina lipozomală pegilată nu trebuie înlocuită cu alte forme farmaceutice de clorhidrat de doxorubicină.

Farmacocinetica la grupe de pacienți

Farmacocinetica pentru doxorubicina lipozomală pegilată a fost evaluată la 120 pacienți incluși în 10 studii clinice diferite folosind metoda de farmacocinetică populațională. La doze cuprinse între 10 mg/m² și 60 mg/m², farmacocinetica pentru doxorubicina lipozomală pegilată a fost cel mai bine descrisă de un model nelinear bicompartimental, de ordin zero și eliminare Michaelis-Menten. Clearance-ul mediu intrinsec al doxorubicinei lipozomale pegilate a fost de 0,030 l/oră și m² (variind între 0,008 – 0,152 l/oră și m²), iar volumul central mediu de distribuție a fost de 1,93 l/m² (variind între 0,96 – 3,85 l/m²), aproximând volumul plasmatic. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent a fost cuprins între 24 – 231 ore, cu o medie de 73,9 ore.

Paciente cu cancer mamar

Farmacocinetica pentru doxorubicină lipozomală pegilată determinată la 18 paciente cu carcinom mamar a fost similară cu farmacocinetica determinată la o populație mai mare de 120 pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul mediu intrinsec a fost de 0,016 l/oră și m² (variind între 0,008 – 0,027 l/oră și m²), volumul central mediu de distribuție a fost de 1,46 l/m² (variind între 1,10 – 1,64 l/m²). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent a fost de 71,5 ore (variind între 45,2 – 98,5 ore).

Paciente cu cancer ovarian

Farmacocinetica pentru doxorubicină lipozomală pegilată, evaluată la 11 paciente cu carcinom ovarian, a fost similară cu farmacocinetica determinată la o populație mai mare de 120 pacienți cu diferite tipuri de cancer. Clearance-ul mediu intrinsec a fost de 0,021 l/oră și m² (variind între 0,009 – 0,041 l/oră și m²), volumul central mediu de distribuție a fost de 1,95 l/m² (variind între 1,67 – 2,40 l/m²). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost de 75,0 ore (variind între 36,1 – 125 ore).

Pacienți cu SK corelat cu SIDA

Farmacocinetica plasmatică a doxorubicinei lipozomale pegilate a fost evaluată la un număr de 23 pacienți cu SK, care au utilizat doze unice de 20 mg/m², într-o perfuzie cu o durată de 30 minute. Parametrii farmacocinetici ai doxorubicinei lipozomale pegilate (reprezentând în principal clorhidrat de doxorubicină pegilată lipozomală și concentrații mici de clorhidrat de doxorubicină neîncapsulată), observați după administrarea unor doze de 20 mg/m², sunt prezentați în Tabelul 6.

Tabelul 6. Parametrii farmacocinetici la pacienții cu SK-SIDA tratați cu doxorubicină lipozomală pegilată

	Medie ± eroare standard
Parametru	20 mg/m ² (n=23)

Concentrația plasmatică maximă* (μg/ml)	8,34 ± 0,49
Clearance plasmatic (l/oră și m ²)	0,041 ± 0,004
Volumul aparent de distribuție (l/m ²)	2,72 ± 0,120
ASC (μg/ml·oră)	590,00 ± 58,7
Timp de înjumătățire plasmatică λ ₁ (ore)	5,2 ± 1,4
Timp de înjumătățire plasmatică λ ₂ (ore)	55,0 ± 4,8

*Măsurată după terminarea administrării perfuziei, cu o durată de 30 minute

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la animale privind administrarea de doze repetate, profilul de toxicitate al doxorubicinei lipozomale pegilate pare să fie foarte asemănător cu cel raportat la pacienții cărora li se administrează timp îndelungat perfuzii cu clorhidrat de doxorubicină standard. În cazul doxorubicinei lipozomale pegilate, încapsularea clorhidratului de doxorubicină în lipozomi pegilați determină următoarele efecte de gravitate diferită.

Cardiotoxicitate

Studiile efectuate la iepure au arătat că, în comparație cu preparatele convenționale de clorhidrat de doxorubicină, cardiotoxicitatea doxorubicinei lipozomale pegilate este mai mică.

Toxicitate cutanată

În studiile efectuate după administrarea repetată a doxorubicinei lipozomale pegilate la șobolan și câine în doze cu relevanță clinică s-au observat inflamații cutanate grave și ulceratii. În studiul efectuat la câine, apariția și severitatea acestor leziuni au fost diminuate prin scăderea dozelor și prelungirea intervalelor dintre doze. Leziuni cutanate similare care au fost descrise ca eritrodisestezie palmo-plantară, au fost observate și la pacienți după administrarea îndelungată a perfuziilor (vezi pct. 4.8).

Reacții anafilactoidice

În studiile de toxicitate privind administrarea unor doze repetate la câine, după administrarea lipozomilor pegilați (placebo) s-a observat un răspuns acut manifestat prin hipotensiune arterială, mucoase palide, salivatie, vărsături și perioade de hiperactivitate, urmate de hipoactivitate și letargie. Un răspuns similar, dar mai puțin sever, s-a observat și la câinii cărora li s-au administrat doxorubicină lipozomală pegilată și doxorubicină standard.

Gravitatea răspunsului hipotensor a fost redusă prin premedicație cu antihistaminice. Cu toate acestea, răspunsul nu a pus în pericol viața câinilor, aceștia revenindu-și rapid după întreruperea tratamentului.

Toxicitate locală

Studiile privind toleranța subcutanată au evidențiat că, spre deosebire de clorhidratul de doxorubicină standard, doxorubicina lipozomală pegilată provoacă iritații locale mai ușoare sau leziuni ale țesutului după o eventuală extravazare.

Mutagenitate și carcinogenitate

Deși nu s-au efectuat studii cu doxorubicina lipozomală pegilată, clorhidratul de doxorubicină, substanța activă farmacologic a doxorubicinei lipozomale pegilate este mutagenă și carcinogenă. Lipozomii pegilați placebo nu sunt mutageni sau genotoxici.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șoarece, după administrarea unei doze unice de 36 mg/kg, doxorubicina lipozomală pegilată a provocat o atrofie ovariană și testiculară ușoară spre moderată. Scăderi ale greutății testiculare și hipospermie s-au observat la șobolan după administrarea de doze repetate ≥ 0,25 mg/kg și zi, iar la câine, după doze repetate de 1 mg/kg și zi s-a constatat o degenerare difuză a tubilor seminiferi și scăderea semnificativă a spermatogenezei (vezi pct. 4.6).

Nefrotoxicitate

Un studiu a arătat că, administrat în doză unică intravenoasă mai mare de două ori decât doza clinică, doxorubicina lipozomală pegilată produce toxicitate renală la maimuțe. Toxicitatea renală a fost observată la doze unice încă și mai mici de doxorubicină HCl la șobolani și iepuri. Ținând cont că evaluarea bazei de date post autorizare de punere pe piață privind siguranța administrării doxorubicinei lipozomale pegilate la pacienți nu a sugerat un risc semnificativ de nefrotoxicitate asociat cu doxorubicină lipozomală pegilată, aceste rezultate obținute pe maimuțe ar putea fi fără semnificație în evaluarea riscului la pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

α -(2-[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- ω -metoxipoli(oxietilen)-40 sare de sodiu (MPEG-DSPE)
fosfatidilcolină din soia total hidrogenată (HSPC)
colesterol
sulfat de amoniu
zahăr
histidină
acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

După diluare:

- S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică timp de 24 ore la 2°C – 8°C.
- Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea utilizării rămân în responsabilitatea utilizatorului.
- Flacoanele parțial utilizate sunt aruncate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de depozitare ale medicamentului diluat, vezi secțiunea 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de sticlă, cu dop de cauciuc bromobutilic gri și un sigiliu detașabil albastru închis (10 ml) și roșu (25 ml), care furnizează un volum de 10 ml (20 mg) sau 25 ml (50 mg).

Doxlox este disponibil în cutii cu 1 flacon sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A nu se utiliza flacoanele cu precipitate sau orice alt fel de particule prezente.

Manipularea dispersiei de Doxlox trebuie făcută cu precauție. Este necesară utilizarea mănușilor de protecție. Dacă Doxlox vine în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-vă imediat din abundență cu apă și săpun. Doxlox trebuie manipulat și îndepărtat după utilizare în conformitate cu standardele locale prevăzute pentru medicamente antineoplazice.

Se determină doza de Doxlox care urmează a fi administrată (în funcție de doza recomandată și suprafața corporală a pacientului). Într-o seringă sterilă se aspiră o cantitate corespunzătoare de Doxlox. Respectați cu rigurozitate tehnicile aseptice deoarece Doxlox nu conține conservanți sau substanțe bacteriostatice. Înaintea administrării, doza corespunzătoare de Doxlox trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (50 mg/ml). În cazul dozelor < 90 mg, Doxlox se diluează în 250 ml, iar pentru doze $\geq$ 90 mg, Doxlox se diluează în 500 ml.

Soluția obținută poate fi perfuzată timp de 60 sau 90 minute așa cum este descris la pct. 4.2.

Utilizarea oricărui alt diluant în afara soluției perfuzabile de glucoză 5 % (50 mg/ml) sau prezența oricărei substanțe bacteriostatice, cum este alcoolul benzilic, pot provoca precipitarea Doxlox.

Se recomandă ca perfuzia cu Doxlox să fie conectată, printr-un cateter periferic, la o altă perfuzie cu glucoză 5 % (50 mg/ml). Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. A nu se utiliza linii de perfuzare cu filtre incluse.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1, sector 1
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16094/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025