**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu v pegylované lipozomální formě.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, lipozomální léková forma, je doxorubicin-hydrochlorid, enkapsulovaný v lipozomech s povrchově vázaným methoxypolyethylenglykolem (MPEG). Tento proces je znám jako pegylace ajeho účelem je bránit detekci lipozomů fagocytárním systémem monocytů (MPS), což prodlužuje dobu jejich cirkulace v krevním oběhu.

Pomocné látky se známým účinkem
Obsahuje plně hydrogenovaný sójový lecithin (ze sójových bobů) – viz bod 4.3.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní disperzi

Průsvitná červená disperze v injekční lékovce z čirého skla. Při prohlížení za vhodných podmínek viditelnosti by měla být prakticky bez částic.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

ZOLSKETIL pegylated liposomal je indikován:
- Jako monoterapie u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých je zvýšené kardiálníriziko.
- K léčbě pokročilého ovariálního karcinomu u žen, u kterých chemoterapie přípravky na bázi platiny selhala jako léčba první volby.
- V kombinaci s bortezomibem k léčbě progredujícího mnohočetného myelomu u pacientů, kteří byli dříve už alespoň jednou léčeni a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo pro ni nejsou vhodní.
- K léčbě Kaposiho sarkomu (KS) sdruženého s AIDS u pacientů s nízkým počtem CD4 (< 200 CD4 lymfocytů/$mm^3$) a s rozsáhlým mukokutánním nebo viscerálním postižením. ZOLSKETIL pegylated liposomal lze užít jako systémovou chemoterapii první volby, nebo jako chemoterapii druhé volby u pacientů s KS sdruženým s AIDS při progresi onemocnění navzdory kombinované systémové terapii tvořené minimálně dvěma z následujících přípravků: vinca alkaloidy, bleomycin a standardní doxorubicin (nebo jiné antracyklinové antibiotikum), a také u pacientů, kteří tuto terapii nesnáší.

Přípravek ZOLSKETIL pegylatel liposomal je indikován u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

ZOLSKETIL pegylated liposomal má být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa, specializovaného na podávání cytotoxických látek.

ZOLSKETIL pegylated liposomal má ojedinělé farmakokinetické vlastnosti a nesmí se používat střídavě s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Dávkování

*Karcinom prsu / Ovariální karcinom:*
ZOLSKETIL pegylated liposomal se podává intravenózně v dávce 50 mg/m$^2$ jednou za 4 týdny tak dlouho,dokud nemoc neprogreduje a dokud pacient léčbu nadále toleruje.

*Mnohočetný myelom*
ZOLSKETIL pegylated liposomal se podává v dávce 30 mg/m$^2$ 4. den 3týdenního léčebného režimu bortezomibu ve formě 1 hodinu trvající infuze podané bezprostředně po infuzi s bortezomibem. Léčebný režim bortezomibu sestává z dávek 1,3 mg/m$^2$ podávaných 1., 4., 8. a 11. den každé tři týdny. Dávka se má opakovat tak dlouho, dokud pacient uspokojivě reaguje a snáší léčbu. Dávkování obou léčivých přípravků v den 4 léčebného režimu lze posunout až o 48 hodin, jak je z lékařského hlediska zapotřebí. Mezi jednotlivými dávkami bortezomibu má uplynout alespoň 72 hodin.

*KS sdružený s AIDS*
ZOLSKETIL pegylated liposomal se podává nitrožilně v dávce 20 mg/m$^2$ každé dva až tři týdny. Je třeba sevyvarovat intervalů kratších než 10 dnů, neboť při nich nelze vyloučit kumulaci léku a zvýšenou toxicitu. K dosažení léčebné odpovědi se doporučuje léčit pacienty po dobu dvou až tří měsíců. Pro udržení léčebné odpovědi je nutné v léčbě pokračovat dle potřeby.

*Pro všechny pacienty*
Pokud se u pacienta objeví časné symptomy nebo známky reakce na infuzi (viz body 4.4 a 4.8), je třeba infuzi okamžitě přerušit a podat vhodnou premedikaci (antihistaminika a/nebo krátce působící kortikosteroidy) a infuzi znovu zahájit pomalejší rychlostí.

*Pokyny pro modifikaci dávky přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal*
Ke zvládnutí nežádoucích účinků, jako palmoplantární erytrodysestezie (PPE), stomatitida nebo hematologická toxicita, může být dávka redukována nebo její podání odloženo. Pokyny pro úpravu dávky přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal sekundárně v závislosti na tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v tabulkách. Klasifikace toxicity v těchto tabulkách je založena na kritériích toxicity podle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

Tabulky pro PPE (tabulka 1) a stomatitidu (tabulka 2) udávají postup pro úpravu dávek v klinických studiích při léčbě karcinomu prsu nebo ovariálního karcinomu (úprava pro doporučený 4týdenní léčebný cyklus): jestliže se tyto toxicity objeví u pacientů s KS sdruženým s AIDS, doporučené 2 až 3týdenní cykly mohou být modifikovány podobným způsobem.

Tabulka pro hematologickou toxicitu (tabulka 3) udává přehled úpravy dávkování v klinických studiích pouze pro léčbu pacientů s karcinomem prsu a ovariálním karcinomem. Úprava dávky u pacientů s KS sdruženým s AIDS je uvedena za tabulkou 4.

**Tabulka 1. Palmoplantární erytrodysestezie**

| | **Týden po předešlé dávce pegylovaného lipozomálního doxorubicinu** | | |
|---|---|---|---|
| **Stupeň toxicity dle nynějšího zhodnocení** | **Týden 4** | **Týden 5** | **Týden 6** |
| **Stupeň 1** (mírný erytém, otok nebo deskvamace, neinterferující s denními aktivitami) | **Ponechat dávku** pokud pacient nemá předchozí stupeň kožní toxicity 3 nebo 4, v tom případě čekejte další týden | **Ponechat dávku** Pokud pacient nemá předchozí stupeň kožní toxicity 3 nebo 4, v tom případě čekejte další týden | **Snížit dávku o 25 %; vrátit se k 4týdennímu intervalu** |
| **Stupeň 2** (erytém, deskvamace nebo otok, interferující ale předem nevylučující normální fyzické aktivity; malé puchýřenebo ulcerace menší než 2 cm v průměru) | **Čekat další týden** | **Čekat další týden** | **Snížit dávku o 25 %; vrátit se k 4týdennímu intervalu** |
| **Stupeň 3** (puchýře, ulceracenebo otok,interferující s chůzí nebo s normálními denními aktivitami; není možné nositběžný oděv) | **Čekat další týden** | **Čekat další týden** | **Vyřadit pacienta** |
| **Stupeň 4** (difúzní nebo lokální proces způsobený infekčními komplikacemi, nebo upoutání na lůžko nebo hospitalizace) | **Čekat další týden** | **Čekat další týden** | **Vyřadit pacienta** |

**Tabulka 2. Stomatitida**

| | **Týden po předešlé dávce pegylovaného lipozomálního doxorubicinu** | | |
|---|---|---|---|
| **Stupeň toxicity dle nynějšího zhodnocení** | **Týden 4** | **Týden 5** | **Týden 6** |
| **Stupeň 1** (nebolestivé vředy, erytém nebo slabá bolest) | **Ponechat dávku** pokud pacient nemá předchozí stupeň stomatitidy 3 nebo 4,v tom případě čekejte další týden. | **Ponechat dávku** pokud pacient nemá předchozí stupeň stomatitidy 3 nebo 4,v tom případě čekejte další týden. | **Snížit dávku o 25 %; vrátit se k4týdennímu intervalu** nebo vyřadit pacienta dle lékařského posouzení |
| **Stupeň 2** (bolestivý erytém, edém nebo vředy, ale může přijímat potravu) | **Čekat další týden** | **Čekat další týden** | **Snížit dávku o 25 %; vrátit se k4týdennímu intervalu** nebo vyřadit pacienta dle lékařského posouzení |
| **Stupeň 3** (bolestivý erytém, edém nebo vředy, ale pacient nemůže přijímat potravu) | **Čekat další týden** | **Čekat další týden** | **Vyřadit pacienta** |
| **Stupeň 4** (vyžaduje parenterální nebo enterální podporu) | **Čekat další týden** | **Čekat další týden** | **Vyřadit pacienta** |

**Tabulka 3. Hematologická toxicita (ANC nebo trombocyty) – vedení pacientek s karcinomem prsu nebo s ovariálnímkarcinomem**

| **STUPEŇ** | **ANC** | **TROMBOCYTY** | **MODIFIKACE** |
|---|---|---|---|
| **Stupeň 1** | 1 500 – 1 900 | 75 000 – 150 000 | Pokračování léčby bez redukce dávky. |
| **Stupeň 2** | 1 000 – < 1 500 | 50 000 – < 75 000 | Počkat dokud ANC ≥ 1 500 a tromobocyty ≥ 75 000; pak pokračovat s dávkou bez redukce. |
| **Stupeň 3** | 500 – < 1 000 | 25 000 – < 50 000 | Počkat dokud ANC ≥ 1 500 a tromobocyty ≥ 75 000; pak pokračovat s dávkou bez redukce. |
| **Stupeň 4** | < 500 | < 25 000 | Počkat dokud ANC ≥ 1 500 a tromobocyty ≥ 75 000; pak snížit dávku o 25 % nebo pokračovat s plnou dávkou s podporou růstového faktoru. |

U pacientů s mnohočetným myelomem léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem v kombinacis bortezomibem, u kterých dochází k PPE nebo stomatitidě, se má dávka pegylovaného lipozomálního doxorubicinu upravit podle popisu výše v tabulce 1, respektive tabulce 2. Níže uvedená tabulka4 obsahuje popis další úpravy dávkování v klinickém hodnocení léčby pacientů s mnohočetným myelomem, kteří užívají kombinovanou terapii pegylovaným lipozomálním doxorubicinem s bortezomibem. Podrobnější informace o dávkování bortezomibu a jeho úpravách viz SmPC bortezomibu.

**Tabulka 4. Úprava dávkování při kombinované terapii pegylovaný lipozomální doxorubicin**

**+bortezomib – pacienti s mnohočetným myelomem**

| Stav pacienta | Doxorubicin pegylated liposomal | Bortezomib |
|---|---|---|
| Horečka ≥ 38 °C a ANC < 1 000/mm$^3$ | Pokud je to před 4. dnem,v tomto cyklu dávku nepodávejte; pokud je to po 4.dni, snižte další dávku o 25 %. | Snižte další dávku o 25 %. |
| V kterýkoli den podávání lékupo 1. dni každého cyklu: Počet trombocytů < 25 000/mm$^3$ Hemoglobin < 8 g/dl ANC < 500/mm$^3$ | Pokud je to před 4. dnem,v tomto cyklu dávku nepodávejte; pokud je to po 4.dni, snižte v dalších cyklech dávku o 25 %, je-li dávka bortezomibu snížena kvůli hematologické toxicitě.* | Nepodávejte; pokud v cyklu nejsou podány 2 nebo více dávek, snižte v následujících cyklech dávku o 25 %. |
| Nehematologická toxicita ve vztahu k léku stupně 3 nebo 4 | Nepodávejte, dokud se stupeňnesníží na < 2, následně všechny dávky snižte o 25 %. | Nepodávejte, dokud se stupeň nesníží na < 2, následně všechny dávky snižte o 25 %. |
| Neuropatická bolest nebo periferní neuropatie | Žádná úprava dávky. | Viz SmPC bortezomibu. |

více informací o dávkování bortezomibu a úpravě dávek viz SmPC bortezomibu

U pacientů s KS sdruženým s AIDS léčených přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal může hematologická toxicita vyžadovat snížení dávky nebo přerušení či oddálení terapie. Dočasně přerušteléčbu přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal u pacientů, pokud je počet ANC < 1 000/mm$^3$ a/nebo počet trombocytů < 50 000/mm$^3$. G-CSF (nebo GM-CSF) může být podán jako souběžná léčba na podporu krevního obrazu, když v následujících cyklech počet ANC klesne pod 1 000/mm$^3$.

Zvláštní skupiny pacientů

*Pacienti s poruchou funkce jater*

Farmakokinetika pegylovaného lipozomálního doxorubicinu, stanovená u malého počtu pacientů se zvýšenými hladinami celkového bilirubinu, se neliší od pacientů s normálním celkovým bilirubinem; nicméně dokud nebudou získané další zkušenosti, dávkování pegylovaného lipozomálního doxorubicinu upacientů s poruchou funkce jater by mělo být redukováno na základě výsledků klinických studií s karcinomem prsu a s ovariálním karcinomem následovně: na začátku léčby, pokud je bilirubin mezi 1,2 – 3,0 mg/dl, první dávka je redukována o 25 %. Jestliže je bilirubin > 3,0 mg/dl, první dávka je redukována o 50 %. Jestliže pacient toleruje první dávku bez zvýšení sérového bilirubinu nebo jaterních enzymů, dávka pro cyklus 2 může být zvýšena na hladinu příští dávky, tj. jestliže je první dávka redukována o 25 %, zvýší se v cyklu 2 na plnou dávku; jestliže je první dávka redukována o 50 %, zvýší se v cyklu 2 na 75 % plné dávky. Dávkování se může zvýšit na plnou dávku v následujících cyklech, pokud bude tolerována. Pegylovaný lipozomální doxorubicin může být podáván pacientům s metastázami jater, kterým se současně zvyšuje bilirubin a jaterní enzymy až do čtyřnásobného horního limitu normálního rozmezí. Před podáním pegylovaného lipozomálního doxorubicinu je nutné zhodnotit jaterní funkci za pomoci běžných klinických laboratorních vyšetření, jako jsou ALT/AST, alkalická fosfatáza a bilirubin.

*Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že je doxorubicin metabolizován v játrech a vylučován žlučí, úprava dávkování byneměla být nutná. Výsledky populační farmakokinetiky (v rozmezí stanovované clearance kreatininu 30–156 ml/min) ukazují, že clearance doxorubicinu není ovlivněná funkcí ledvin. U pacientů s clearancí kreatininu menší než 30 ml/min nejsou farmakokinetické údaje známé.

*Pacienti s KS sdruženým s AIDS se splenektomií*

Vzhledem k tomu, že s podáváním přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal u pacientů, kteří mělisplenektomii nejsou zkušenosti, léčba s ZOLSKETIL pegylated liposomal se u nich nedoporučuje.

*Pediatričtí pacienti*
Zkušenosti s podáváním u dětí a dospívajících jsou omezené. Podávání přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje.

*Starší pacienti*
Populační analýzy ukázaly, že věk ve sledovaném rozmezí (21–75 let) významně nemění farmakokinetiku doxorubicinu.

Způsob podání
ZOLSKETIL pegylated liposomal se podává jako intravenózní infuze. Další pokyny pro přípravu a zvláštníopatření pro používání (viz bod 6.6).

Pegylovaný lipozomální doxorubicin se nesmí podávat ve formě bolusové injekce nebo neředěné disperze. Doporučuje se spojit infuzní linku pro pegylovaný lipozomální doxorubicin postranním portem intravenózní infuze 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy, aby se tak dosáhlo dalšího zředění a minimalizovalo se riziko trombózy a extravazace. Infuzi lze aplikovat do periferní žíly. Nepoužívejtespolu s in-line filtry. Pegylovaný lipozomální doxorubicin nesmí být aplikován intramuskulární nebo subkutánní cestou (viz bod 6.6).

Pro dávky < 90 mg: pegylovaný lipozomální doxorubicin se zředí v 250 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztokuglukosy na infuzi.
Pro dávky ≥ 90 mg: pegylovaný lipozomální doxorubicin se zředí v 500 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztokuglukosy na infuzi.

*Karcinom prsu / Ovariální karcinom / Mnohočetný myelom*
Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi se počáteční dávka nepodává rychlostí větší než 1 mg/min. Jestliže nejsou pozorované žádné reakce na infuzi, může být následující infuze pegylovaného lipozomálního doxorubicinu podávána po dobu 60 minut.

U těch pacientů, kteří měli reakci na infuzi, se má postup infuze modifikovat následujícím způsobem:
během prvních 15 minut se má pomalu podávat 5 % z celkové dávky. Jestliže je infuze tolerována bez nežádoucí reakce, rychlost infuze se může v následujících 15 minutách zdvojnásobit. Jestliže je tato rychlost tolerována, může být infuze dokončena během následující hodiny, přičemž celková doba trvání infuze je 90 minut.

*KS sdružený s AIDS*
Dávka pegylovaného lipozomálního doxorubicinu je zředěná ve 250 ml 5% (50 mg/ml) infuzního roztokuglukosy a aplikovaná intravenózní infuzí po dobu delší než 30 minut.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, arašídy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenouv bodě 6.1.

Pegylovaný lipozomální doxorubicin nesmí být používán k léčbě KS sdruženého s AIDS, který může být účinně léčen lokálními přípravky nebo systémově podaným alfa-interferonem.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k různým farmakokinetickým profilům a dávkovacím schématům se nemá pegylovaný lipozomální doxorubicin používat střídavě s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Kardiální toxicita

Doporučuje se, aby všichni pacienti léčení pegylovaným lipozomálním doxorubicinem byli rutinně vyšetřováni elektrokardiograficky. Přechodné změny EKG křivky, jako je oploštění vlny T, deprese úseku S-T a benigní arytmie, není třeba mandatorně považovat za indikace k přerušení léčby pegylovaným lipozomálním doxorubicinem. Nicméně významnějším indikátorem kardiotoxických účinků je oploštění komplexu QRS. Pokud se tato změna objeví, je třeba zvážit přesnější a citlivější vyšetření možného antracyklinového poškození myokardu, tj. endomyokardiální biopsii.

Specifičtějšími metodami k monitorování a hodnocení srdečních funkcí, než v porovnání s EKG záznamem je hodnocení ejekční frakce levé komory pomocí echokardiografie, anebo lépe pomocí Multigatové Angiografie (MUGA). Tato vyšetření musí být prováděna rutinně před zahájením léčby pegylovaným lipozomálním doxorubicinem a pravidelně opakována v průběhu léčby. Hodnocení funkce levé komory je třeba považovat za mandatorní před každou další aplikací pegylovaného lipozomálního doxorubicinu, pokud by byla překročena kumulativní dávka antracyklinu 450 mg/m$^2$.

Výše uvedené vyšetřovací a hodnotící postupy, užívané k monitorování srdeční výkonnosti v průběhu antracyklinové terapie, jsou prováděny v následujícím pořadí: EKG záznam, hodnocení ejekční frakcelevé komory, endomyokardiální biopsie. Pokud výsledky vyšetření nasvědčují možnému poškození srdce v důsledku léčby pegylovaným lipozomálním doxorubicinem, je třeba pečlivě zvážit, zda očekávanýprospěch z pokračující terapie vyváží riziko irreverzibilního srdečního poškození.

Pacientům se srdečním onemocněním vyžadujícím terapii se podává pegylovaný lipozomální doxorubicin pouze tehdy, když očekávaný prospěch převáží rizika pro pacienta.

S opatrností je třeba podávat pegylovaný lipozomální doxorubicin u pacientů se srdeční dysfunkcí.

Kdykoli je podezření na kardiomyopatii, tzn. kdykoli ejekční frakce levé komory relativně poklesne pod hodnoty před léčbou a/nebo je ejekční frakce levé komory nižší než prognosticky relevantní hodnota (např. < 45 %), může být zváženo provedení endomyokardiální biopsie a musí se pečlivě zhodnotit, zda očekávaný prospěch z pokračující terapie vyváží riziko potenciálního irreverzibilního srdečního poškození.

Náhle může dojít k městnavému srdečnímu selhání způsobeného kardiomyopatií, aniž se předem objevily změny na EKG - a to dokonce i za několik týdnů po ukončení léčby.

S opatrností musí být sledováni pacienti, kteří byli léčeni jinými antracykliny. Do celkové dávky doxorubicin-hydrochloridu je třeba vzít v úvahu rovněž jakoukoli dřívější (nebo současně probíhající)terapii s kardiotoxickými léčivy, jako jsou jiné antracykliny/antrachinony nebo např. fluoruracil.
Kardiální toxicita se může také vyskytnout při kumulativních dávkách antracyklinů nižších než 450 mg/m$^2$ u pacientů s předchozím mediastinálním ozařováním nebo u těch, kteří jsou současně léčeni cyklofosfamidy.

Bezpečný profil dávkovacího schématu u kardiaků, doporučený pro karcinom prsu a ovariální karcinom (50 mg/m$^2$) je podobný profilu dávky 20 mg/m$^2$ u pacientů s AIDS-KS (viz bod 4.8).

Myelosuprese
Mnoho pacientů léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem má bazální myelosupresi v důsledku takových faktorů, jako jejich předcházející HIV onemocnění nebo léčba četnými současně podávanými přípravky nebo větším počtem přípravků podávaných během předchozí léčby, nebo tumory postihující kostní dřeň. V pivotních klinických studiích u pacientek s ovariálním karcinomem léčených dávkou 50 mg/m$^2$, byla myelosuprese většinou slabá až středně silná, reverzibilní a nebyla spojená s epizodami neutropenické infekce nebo sepse. Navíc v kontrolované klinické studii s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem ve srovnání s topotekanem, výskyt sepsí vztahujících se k léčbě byl podstatně menší u pacientek s ovariálním karcinomem, léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem ve srovnání se skupinou, léčenou topotekanem.

Obdobně nízká incidence myelosuprese byla viděna v klinické studii, kde byly pacientky s metastazujícím karcinomem prsu léčeny pegylovaným lipozomálním doxorubicinem v první volbě. V protikladu se zkušenostmi u pacientek s karcinomem prsu nebo s ovariálním karcinomem je výskyt myelosuprese u pacientů s KS sdruženýms AIDS nežádoucím účinkem limitujícím velikost dávky (viz bod 4.8). Vzhledem k možnosti suprese funkce kostní dřeně, je nutno v průběhu terapie pegylovaným lipozomálním doxorubicinem často pravidelně vyšetřovat krevní obraz, a to minimálně před podáním každé další dávky pegylovaného lipozomálního doxorubicinu.

Perzistující závažná myelosuprese může vyústit až v superinfekci nebo hemoragii.

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s KS sdruženým s AIDS byl při léčbě pegylovaným lipozomálím doxorubicinem ve srovnání s dávkovacím režimem bleomycin/vinkristin zjištěn vyšší výskyt oportunních infekcí. Pacienti i lékaři si musí být této vyšší incidence vědomi a v případě potřeby přijmout odpovídající opatření.

Sekundární hematologické malignity
Jako u jiných DNA-porušujících cytostatických látek byly u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu pegylovaným lipozomálním doxorubicinem hlášeny sekundární akutní myeloidní leukemie a myelodysplasie. Proto každý pacient léčený doxorubicinem musí být sledován hematologicky.

Sekundární orální neoplasmata
Velmi vzácné případy sekundárního karcinomu dutiny ústní byly hlášeny u pacientů používajících dlouhodobě (více než jeden rok) pegylovaný lipozomální doxorubicin nebo u těch, kteří byli vystaveni kumulativní dávce vyšší než 720 mg/m$^2$. Případy sekundárního karcinomu dutiny ústní byly diagnostikovány jednak během léčby pegylovaným lipozomálním doxorubicinem, jednak až do 6let po poslední dávce. Pacienti mají být monitorováni v pravidelných intervalech s ohledem na přítomnost ulcerace v dutině ústní nebo ústního diskomfortu, který může být známkou sekundárního karcinomu dutiny ústní.

Reakce spojené s infuzí
Během několika minut po zahájení infuze pegylovaného lipozomálního doxorubicinu se mohou objevit závažné a někdy až život ohrožující infuzní reakce, které lze charakterizovat jako podobné alergickým nebo anafylaktickým reakcím, se symptomy včetně astmatu, zrudnutí, kopřivkové vyrážky,bolesti na hrudi, zvýšené teploty, hypertenze, tachykardie, svědění, pocení, zkráceného dechu, otoku obličeje, zimnice, bolesti v zádech, napětí na hrudi nebo v krku a/nebo hypotenze (viz bod 4.8). Velmi vzácně byly také pozorovány křeče v souvislosti s reakcemi na infuzi. Dočasné přerušení infuze obyčejně upraví tyto symptomy bez další léčby. Nicméně je nutné mít k dispozici k okamžitému použití látky, které tyto symptomy léčí (jako jsou antihistaminika, kortikosteroidy, adrenalin a antikonvulziva), a vybavení pro akutní pomoc. U většiny pacientů je možno pokračovat v léčbě po odeznění všech symptomů, bez jejich opakovaného výskytu. Infuzní reakce se po prvním léčebném cyklu objevují znovu jen vzácně. Pro minimalizaci rizika infuzní reakce nemá být počáteční dávka podávána rychlostí vyšší než 1 mg/min (viz bod 4.2).

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPE)
PPE se vyznačuje bolestivými, makulárními, zarudlými kožními erupcemi. U pacientů se tato příhodaobvykle pozoruje po dvou nebo třech cyklech léčby. Zlepšení obvykle nastává za 1 až 2 týdny, a v některých případech může dojít k úplnému vymizení až za 4 týdny nebo později. K profylaxi a léčběPPE se používá pyridoxin v dávce 50 až 150 mg za den a kortikosteroidy, tyto terapie však nebyly ve studiích fáze III hodnoceny. Další strategie prevence a léčby PPE zahrnují udržování rukou a nohou v chladu tím, že se vystaví studené vodě (namáčení, lázeň nebo plavání), vyhýbání se nadměrně horkévodě a jejich neomezování (žádné těsné ponožky, rukavice ani boty). Zdá se, že PPE primárně souvisís dávkovacím schématem a může se omezit prodloužením dávkovacího intervalu o 1 až 2 týdny (viz bod 4.2). Tato reakce nicméně může být u některých pacientů závažná a ochromující a může vyžadovat vysazení léčby (viz bod 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

Intersticiální plicní onemocnění (interstitial lung disease, ILD), které může akutně propuknout, se pozorovalo u pacientů, kterým se podával pegylovaný lipozomální doxorubicin, zahrnovalo fatální případy (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů zhorší respirační příznaky, jako dyspnoe, suchý kašel a horečka, musí se podávání přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal přerušit a pacienta neprodleně vyšetřit. Pokud se ILD potvrdí, musí se léčba přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal ukončit a pacienta náležitě léčit.

Extravazace
Ačkoli lokální nekróza po extravazaci byla hlášena velmi vzácně, pegylovaný lipozomální doxorubicin je považován za dráždivý. Studie na zvířatech naznačují, že podávání doxorubicin-hydrochloridu v lipozomální formě snižuje potenciál pro poškození při extravazaci. Pokudse nějaké známky nebo příznaky extravazace objeví (např. píchání, erytém), infuzi ihned ukončete a znovu začněte podávat do jiné žíly. Ke zmírnění lokální reakce může pomoci aplikace ledu nad místem extravazace po dobu přibližně 30 minut. Pegylovaný lipozomální doxorubicin se nesmí podávat intramuskulárně ani subkutánně.

Pacienti s diabetem
Pegylovaný lipozomální doxorubicin obsahuje sacharosu a dávka se podává v 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy pro infuzi.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je vpodstatě „bez sodíku“.

Běžné nežádoucí účinky, které vyžadovaly úpravu dávkování nebo přerušení léčby, viz bod 4.8.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Až dosud nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem, ačkoliv klinické studie fáze II s doxorubicinem v kombinaci s běžnými látkami pro chemoterapii byly provedeny u pacientek s gynekologickými malignitami. Opatrnosti jetřeba při užití léčivých přípravků, u nichž jsou známy interakce se standardním doxorubicin-hydrochloridem. Pegylovaný lipozomální doxorubicin může, stejně jako ostatní přípravky na bázi doxorubicin-hydrochloridu, potencovat toxické účinky ostatních protinádorových přípravků. Během klinických studií u pacientů se solidním nádorem (včetně karcinomu prsu a ovariálního karcinomu), kteří byli současně léčeni konkomitantním cyklofosfamidem nebo taxany, nebyly pozorovány žádné nové, dodatečné toxicity. U pacientů s AIDS byly u standardního doxorubicin-hydrochloridu hlášeny exacerbace cyklofosfamidem vyvolané hemoragické cystitidy a zvýšení hepatotoxicity 6-merkaptopurinu. Je nutná opatrnost při současném podávání jakýchkoliv jiných cytotoxických přípravků, zejména přípravků myelotoxických.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen
Kvůli genotoxickému potenciálu doxorubicin-hydrochloridu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci po dobu léčby pegylovaným lipozomálním doxorubicinem a 8 měsíců po jejím ukončení.
Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci a nepočít dítě v průběhu léčby pegylovaným lipozomálním doxorubicinem a 6 měsíců po jejím ukončení.

Těhotenství
Existuje podezření, že doxorubicin-hydrochlorid podávaný v průběhu těhotenství způsobuje závažné vrozené vady.
Proto pegylovaný lipozomální doxorubicin nemá být během těhotenství podáván, pokud tonení nezbytně nutné.

Kojení
Není známo, zda je pegylovaný lipozomální doxorubicin vylučován do mateřského mléka. Protože mnohá léčiva, včetně antracyklinů, jsou vylučována do mateřského mléka a vzhledem k potenciální možnosti závažných nežádoucích reakcí u kojených dětí, musí proto matky přerušit kojení před zahájením léčby pegylovaným lipozomálním doxorubicinem. Odborníci doporučují, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily své děti, a tak zabránily přenosu viru HIV.

Fertilita
Účinek doxorubicin-hydrochloridu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pegylovaný lipozomální doxorubicin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Nicméně v některých dosud provedených klinických studiích sepři podávání pegylovaného lipozomálního doxorubicinu ojediněle (< 5 %) vyskytly závratě a somnolence. Pacienti, u nichž se tyto projevy vyskytnou, se musí vyvarovat řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly neutropenie, nauzea, leukopenie, anemie a únava.

Závažnými nežádoucími účinky (nežádoucí účinky stupně 3/4 vyskytující se u ≥ 2 % pacientů) byly neutropenie, PPE, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie, stomatitida, únava, průjem, zvracení, nauzea, pyrexie, dyspnoe a pneumonie. S menší frekvencí hlášené závažné nežádoucí účinkyzahrnovaly pneumonii vyvolanou *Pneumocystis jirovecii*, bolest břicha, cytomegalovirové infekce včetně cytomegalovirové chorioretinitidy, astenii, srdeční blokádu, srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, plicní embolii, tromboflebitidu, žilní trombózu, anafylaktickou reakci, anafylaktoidní reakci, toxickou epidermální nekrolýzu a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků
Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem u 4 231 pacientů při léčbě karcinomu prsu, karcinomu ovarií, mnohočetného myelomu a KS sdruženého s AIDS. Rovněž jsou zahrnuty nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh, které jsou označeny „b“. Frekvence jsou definovány jako velmi časté (≥ 1/10), časté(≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině frekvencí jsou tam, kde je to relevantní, nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 5: Nežádoucí účinky u pacientů léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem**

| **Třída orgánových systémů** | **Frekvence všech stupňů závažnosti** | **Nežádoucí účinek** |
|---|---|---|
| Infekce ainfestace | Časté | Sepse |
| | | Pneumonie |
| | | Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* |
| | | Cytomegalovirové infekce včetně cytomegalovirové chorioretinitidy |
| | | Infekce vyvolaná *Mycobacterium avium* complex |
| | | Kandidóza |
| | | Herpes zoster |
| | | Infekce močových cest |
| | | Infekce |
| | | Infekce horních dýchacích cest |
| | | Orální kandidóza |
| | | Folikulitida |
| | | Faryngitida |
| | | Nasofaryngitida |
| | Méně časté | Herpes simplex |
| | | Mykotické infekce |
| | Vzácné | Oportunní infekce (zahrnující *Aspergillus, Histoplasma*, *Isospora*, *Legionella*, *Microsporidium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Toxoplasma*, *Tuberculosis*)[a] |
| Novotvary benigní, malignía blíže neurčené (zahrnující cystya polypy) | Není známo | Akutní myeloidní leukémie[b] |
| | | Myelodysplastický syndrom[b] |
| | | Orální neoplasma[b] |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté | Leukopenie |
| | | Neutropenie |
| | | Lymfopenie |
| | | Anemie (včetně hypochromní) |
| | Časté | Trombocytopenie |
| | | Febrilní neutropenie |
| | Méně časté | Pancytopenie |
| | | Trombocytóza |
| | Vzácné | Selhání kostní dřeně |

| | | |
|---|---|---|
| Poruchy imunitního systému | Méně časté | Hypersenzitivita |
| | | Anafylaktická reakce |
| | Vzácné | Anafylaktoidní reakce |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi časté | Snížení chuti k jídlu |
| | Časté | Kachexie |
| | | Dehydratace |
| | | Hypokalemie |
| | | Hyponatremie |
| | | Hypokalcemie |
| | Méně časté | Hyperkalemie |
| | | Hypomagnesemie |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Stav zmatenosti |
| | | Úzkost |
| | | Deprese |
| | | Insomnie |
| Poruchy nervového systému | Časté | Periferní neuropatie |
| | | Periferní senzorická neuropatie |
| | | Neuralgie |
| | | Parestezie |
| | | Hypestezie |
| | | Dysgeuzie |
| | | Bolest hlavy |
| | | Letargie |
| | | Závrať |
| | Méně časté | Polyneuropatie |
| | | Křeče |
| | | Synkopa |
| | | Dysestezie |
| | | Somnolence |
| Poruchy oka | Časté | Konjunktivitida |
| | Méně časté | Rozmazané vidění |
| | | Zvýšené slzení |
| | Vzácné | Retinitida |
| Srdeční poruchy[a] | Časté | Tachykardie |
| | Méně časté | Palpitace |
| | | Srdeční zástava |
| | | Srdeční selhání |
| | | Městnavé srdeční selhání |
| | | Kardiomyopatie |
| | | Kardiotoxicita |
| | Vzácné | Komorová arytmie |
| | | Blokáda pravého Tawarova raménka |
| | | Poruchy vedení vzruchu |
| | | Atrioventrikulární blokáda |
| | | Cyanóza |
| Cévní poruchy | Časté | Hypertenze |
| | | Hypotenze |

| | | |
|---|---|---|
| | | Zarudnutí |
| | Méně časté | Plicní embolie |
| | | Nekróza v místě infuze (včetně nekrózy měkkých tkání a nekrózy kůže) |
| | | Flebitida |

| | | |
|---|---|---|
| | | Ortostatická hypotenze |
| | Vzácné | Tromboflebitida |
| | | Žilní trombóza |
| | | Vazodilatace |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | Dyspnoe |
| | | Námahová dyspnoe |
| | | Epistaxe |
| | | Kašel |
| | Méně časté | Astma |
| | | Hrudní diskomfort |
| | Vzácné | Stažení hrdla |
| | Není známo | Intersticiální plicní onemocnění |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Stomatitida |
| | | Nauzea |
| | | Zvracení |
| | | Průjem |
| | | Zácpa |
| | Časté | Gastritida |
| | | Aftózní stomatitida |
| | | Vředy v ústech |
| | | Dyspepsie |
| | | Dysfagie |
| | | Ezofagitida |
| | | Bolest břicha |
| | | Bolest v horní části břicha |
| | | Bolest v ústech |
| | | Sucho v ústech |
| | Méně časté | Flatulence |
| | | Gingivitida |
| | Vzácné | Glositida |
| | | Vředy na rtech |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Velmi časté | Syndrom palmoplantární erytrodysestezie[a] |
| | | Vyrážka (včetně erytematózní, makulopapulární a papulární) |
| | | Alopecie |
| | Časté | Kožní exfoliace |
| | | Puchýř |
| | | Suchá kůže |
| | | Erytém |
| | | Svědění |
| | | Hyperhidróza |
| | | Hyperpigmentace kůže |
| | Méně časté | Dermatitida |
| | | Exfoliativní dermatitida |
| | | Akné |
| | | Vředy na kůži |
| | | Alergická dermatitida |
| | | Kopřivka |

| | | |
|---|---|---|
| | | Změny barvy kůže |
| | | Petechie |
| | | Porucha pigmentace |
| | | Porucha nehtů |
| | Vzácné | Toxická epidermální nekrolýza |
| | | Erythema multiforme |
| | | Bulózní dermatitida |
| | | Lichenoidní keratóza |
| | Není známo | Stevensův-Johnsonův syndrom[b] |
| Poruchy svalovéa kosterní soustavy a pojivové tkáně | Velmi časté | Muskuloskeletální bolest (včetně muskuloskeletální bolesti na hrudi, bolesti zad, bolesti v končetinách) |
| | Časté | Svalové spasmy |
| | | Myalgie |
| | | Artralgie |
| | | Bolest kostí |
| | Méně časté | Svalová slabost |
| Poruchy ledvin a močových cest | Časté | Dysurie |
| Poruchy reprodukčního systému | Méně časté | Bolest v prsech |
| | Vzácné | Vaginální infekce |
| | | Erytém šourku |
| Celkové poruchya reakce v místě aplikace | Velmi časté | Pyrexie |
| | | Únava |
| | Časté | Reakce související s infuzí |
| | | Bolest |
| | | Bolest na hrudi |
| | | Onemocnění podobné chřipce |
| | | Zimnice |
| | | Zánět sliznic |
| | | Astenie |
| | | Malátnost |
| | | Otok |
| | | Periferní otok |
| | Méně časté | Extravazace v místě podání |
| | | Reakce v místě injekce |
| | | Otok obličeje |
| | | Hypertermie |
| | Vzácné | Porucha sliznic |
| Vyšetření | Časté | Pokles tělesné hmotnosti |
| | Méně časté | Snížení ejekční frakce |
| | Vzácné | Abnormální testy jaterních funkcí (včetnězvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alaninaminotransferázy a zvýšení aspartátaminotransferázy) |
| | | Zvýšení kreatininu v krvi |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Méně časté | Recall fenomén po ozařování[a] |

[a] Viz Popis vybraných nežádoucích účinků

[b] Poregistrační nežádoucí účinek

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Palmoplantární erytrodysestezie*
Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným v klinických studiích u karcinomu prsu/ovarií byla palmoplantární erytrodysestezie (PPE). Celková incidence hlášené PPE byla 41,3 % v klinických studiích u karcinomu ovarií a 51,1 % v klinických studiích u karcinomu prsu. Tyto účinky byly většinou mírné, přičemž závažné (stupeň 3) případy byly hlášeny u 16,3 % a u 19,6 % pacientů. Hlášená incidence život ohrožujících (stupeň 4) případů byla < 1 %. PPE vedla k trvalému vysazení léčby jen zřídka (1,9 % a 10,8 %). PPE byla hlášena u 16 % pacientů s mnohočetným myelomem léčených kombinační terapií pomocí pegylovaného lipozomálního dexorubicinu s bortezomibem. PPE stupně 3 byla hlášena u 5 % pacientů. PPE stupně 4 hlášena nebyla. U populace s KS sdruženým s AIDS byla míra výskytu PPE podstatně nižší (1,3 % všechny stupně, 0,4 % PPE stupně 3, žádná PPEstupně 4). Viz bod 4.4.

*Oportunní infekce*
V klinických studiích pegylovaného lipozomálního dexorubicinu se běžně vyskytovaly respirační nežádoucí účinky, které mohou souviset s oportunními infekcemi (OI) u populace s AIDS. Oportunní infekce jsou pozorovány u pacientů s KS po podání pegylovaného lipozomálního dexorubicinu a často se pozorují u pacientů s imunodeficiencí vyvolanou virem HIV. Nejčastěji pozorovanou OI v klinickýchstudiích byla kandidóza, cytomegalovirová infekce, infekce herpes simplex, pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* a mycobacterium avium complex.

*Kardiotoxicita*
Terapie doxorubicinem v kumulativních dávkách > 450 mg/m$^2$ nebo v nižších dávkách u pacientůs rizikovými faktory srdečního onemocnění je spojena se zvýšenou incidencí městnavého srdečního selhání. Endomyokardiální biopsie provedené u devíti z deseti pacientů s KS sdruženým s AIDS léčených kumulativními dávkami pegylovaného lipozomálního doxorubicinu vyššími než 460 mg/m$^2$ neprokázaly přítomnost kardiomyopatie navozené antracyklinem. Doporučená dávka pegylovaného lipozomálního doxorubicinu pro pacienty s KS sdruženým s AIDS činí 20 mg/m$^2$ podávaných každé dva až tři týdny. Kumulativní dávka, při níž je u těchto pacientů s KS sdruženým s AIDS třeba myslet na nebezpečí kardiotoxických účinků (> 400 mg/m$^2$), by vyžadovala více než 20 cyklů terapie pegylovaným lipozomálním doxorubicinem během 40–60 týdnů.

Navíc byla u osmi pacientů se solidními tumory léčenými antracyklinem v kumulativních dávkách 509 mg/m$^2$ – 1 680 mg/m$^2$ provedena endomyokardiální biopsie. Rozmezí Billinghamova kardiotoxického skóre bylo 0 – 1,5 stupňů. Toto stupňové skóre odpovídá nulovým až mírným kardiotoxickým účinkům.

V pivotní studii fáze III versus doxorubicin splnilo protokolem definovaná kritéria kardiotoxicity během léčby a/nebo následného sledování 58/509 (11,4 %) randomizovaných osob (10 z nich bylo léčeno pegylovaným lipozomálním doxorubicinem v dávce 50 mg/m$^2$/každé 4 týdny versus 48 léčených doxorubicinem v dávce 60 mg/m$^2$/každé 3 týdny). Kardiotoxicita byla definována poklesem o 20 a více bodů oproti výchozí úrovni, pokud klidová ejekční frakce levé komory zůstala v normálním rozmezí, nebo zvýšením o 10 a více bodů, pokud se výchozí normální hodnota ejekční frakce levé komory změnila na abnormální (poklesla pod dolní limit normálu). U žádné z 10 nemocných léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem, u kterých došlo ke kardiotoxicitě, na základě kritéria hodnotyejekční frakce, nedošlo k rozvoji příznaků a známek chronického srdečního selhání. Naopak u pacientek léčených doxorubicinem, se současnou kardiotoxicitou podle kritéria ejekční frakce levé komory se rozvinuly známky a příznaky chronického srdečního selhání v 10 ze 48 případů.

U pacientů se solidními nádory, včetně podskupiny pacientek s karcinomem prsu a ovaria, léčených dávkou 50 mg/m$^2$/cyklus s celoživotní kumulativní dávkou antracyklinu do 1 532 mg/m$^2$, byla incidence klinicky významné kardiální dysfunkce nízká. Ze 418 nemocných léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem v dávce 50 mg/m$^2$/cyklus, u nichž byla stanovena základní hodnota ejekční frakce levé komory (LVEF) s následným nejméně jedním měřením a vyhodnocena MUGA skenováním, 88 nemocných mělo kumulativní antracyklinovou dávku > 400 mg/m$^2$, což je stupeň expozice spojený se zvýšeným rizikem kardiovaskulární toxicity při léčbě standardní lékovou formou doxoribicinu. Jen 13 z těchto 88 pacientů (15 %) mělo alespoň jednu klinicky signifikantní

změnu v hodnotě LVEF, definovanou jako hodnota LVEF menší než 45 % nebo jako pokles nejméně o 20 bodů od základní hodnoty. Kromě toho 1 pacientka (s kumulativní dávkou 944 mg/m$^2$) bylavyřazena z léčby ve studii pro klinické symptomy městnavého srdečního selhání.

*Recall fenomén po ozařování*
Obnovení kožních reakcí vzhledem k předchozí radioterapii se při podávání pegylovaného lipozomálního doxorubicinu vyskytlo méně často.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### 4.9 Předávkování

Akutní předávkování doxorubicin-hydrochloridem zhoršuje toxické účinky mukositidy, leukopenie a trombocytopenie. Léčba akutního předávkování u pacientů se závažnou myelosupresí spočívá v hospitalizaci, podávání antibiotik, transfuzích trombocytů a granulocytů a symptomatické terapii mukositidy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika (antracykliny a příbuzné látky), ATC kód: L01DB01.

Mechanismus účinku
Léčivou látkou je doxorubicin-hydrochlorid, cytotoxické antracyklinové antibiotikum získávané ze *Streptomyces peucetius* var. *(caesius)*. Přesný mechanismus protinádorové aktivity doxorubicinu není znám. Obecně se však předpokládá, že za většinu jeho cytotoxických účinků je zodpovědná inhibice syntézy DNA a RNA a proteosyntézy. Jde s největší pravděpodobností o důsledek interkalace antracyklinu do prostor mezi přilehlými páry bází dvoušroubovice DNA, což brání jejímu rozvinutí, nutnému pro replikaci.

Klinická účinnost a bezpečnost
U 509 nemocných byla provedena a dokončena randomizovaná studie fáze III, v níž byl srovnáván pegylovaný lipozomální doxorubicin versus doxorubicin v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Bylo dosaženo protokolem studie vyžadovaného cíle demonstrovat minimálně stejně dobrou účinnost pegylovaného lipozomálního doxorubicinu a doxorubicinu – hodnota poměru rizika přežívání bez progrese dosáhla 1,00 (95% interval spolehlivosti [IS] pro poměr rizika = 0,82–1,22). Hodnoty terapeutického poměru rizika pro přežívání bez progrese byly po standardizaci vzhledem k prognostickým proměnným konzistentní s hodnotami získanými v celé populaci, u níž byla zahájena léčba („intention to treat“).

Primární analýza kardiotoxických účinků prokázala, že riziko rozvoje kardiálních příhod jako funkcekumulativní dávky antracyklinu byla při podávání pegylovaného lipozomálního doxorubicinu významně nižší než u doxorubicinu (poměr rizika = 3,16, p < 0,001). Žádné srdeční příhody nebyly pozorovány při podávání pegylovaného lipozomálního doxorubicinu s kumulací dávek vyšších než 450 mg/m$^2$.

Srovnávací studie fáze III pegylovaného lipozomálního doxorubicinu versus topotekan, u pacientek s epiteliálním ovariálním karcinomem po následném neúspěchu léčby první volby chemoterapií na báziplatiny, byla dokončena u 474 pacientek. U pacientek léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem byl zjištěn přínos pro celkovou dobu přežívání (overall survival = OS) ve srovnání s

pacientkami léčenými topotekanem, jak ukazuje poměr rizika (hazard ratio = HR) 1,216 (95% interval spolehlivosti: 1,000; 1,478), p=0,050. Četnosti přežívání v 1., 2. a 3. roce byly 56,3 %, 34,7 % a 20,2 % pro pegylovaný lipozomální doxorubicin ve srovnání s 54,0 %, 23,6 % a 13,2 % pro topotekan.

U podskupiny pacientek odpovídajících na léčbu platinou byl rozdíl větší: HR 1,432 (95% interval spolehlivosti: 1,066; 1,923), p=0,017. Četnosti přežívání v 1., 2. a 3. roce byly 74,1 %, 51,2 % a 28,4 % pro pegylovaný lipozomální doxorubicin, ve srovnání s 66,2 %, 31,0 % a 17,5 % pro topotekan.

Léčení byla podobná u pacientek s onemocněním refrakterním na léčbu platinou: HR 1,069 (95% interval spolehlivosti: 0,823; 1,387), p=0,618. Četnosti přežívání v 1., 2. a 3. roce byly 41,5 %, 21,1 %a 13,8 % pro pegylovaný lipozomální doxorubicin, ve srovnání s 43,2 %, 17,2 % a 9,5 % pro topotekan.

Bylo provedeno randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami, porovnávající bezpečnost a účinnost kombinované terapie pegylovaným lipozomálním doxorubicinem s bortezomibem a monoterapii bortezomibem u 646 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli již alespoň jednou léčeni, a u kterých nedošlo k progresi při léčbě založené na antracyklinu.U pacientů léčených kombinovanou terapií pegylovaného lipozomálního doxorubicinu s bortezomibem došlo oproti pacientům léčeným monoterapií bortezomibem k významnému zlepšení primárního cílového parametru – době do progrese (time to progression – TTP), což vyplývá ze snížení rizika (risk reduction – RR) o 35 % (95% interval spolehlivosti: 21-47 %), p < 0,0001, založeno na 407 případech TTP. Střední TTP činila u pacientů s monoterapií bortezomibem 6,9 měsíce, oproti 8,9 měsíce u pacientů s kombinovanou terapií pegylovaným lipozomálním doxorubicinem s bortezomibem. Protokolem určená předběžná analýza (založená na 249 případech TTP vedla k předčasnému ukončení hodnocení účinnosti. Tato předběžná analýza prokázala snížení rizika TTP o45 % (95% interval spolehlivosti: 29-57 %), p < 0,0001. Střední doba do progrese činila u pacientů s monoterapií bortezomibem 6,5 měsíce, oproti 9,3 měsíce u pacientů s kombinovanou terapií pegylovaným lipozomálním doxorubicinem s bortezomibem. Tyto výsledky, ač neúplné, byly podrobenyzávěrečné analýze, určené protokolem. Závěrečná analýza celkové doby přežití provedená při mediánu doby sledování 8,6 let neprokázala významný rozdíl v celkové době přežití mezi oběma léčebnými rameny. Medián celkové doby přežití byl 30,8 měsíce (95% interval spolehlivosti: 25,2 – 36,5 měsíce) u pacientů s monoterapií bortezomibem a 33,0 měsíce (95% interval spolehlivosti: 28,9 – 37,1 měsíce) u pacientů s kombinovanou terapií pegylovaným lipozomálním doxorubicinem s bortezomibem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pegylovaný lipozomální doxorubicin je dlouho cirkulující pegylovaná lipozomální léková forma doxorubicin-hydrochloridu. Pegylované lipozomy obsahují povrchově vázané segmenty hydrofilního polymeru methoxypolyethylenglykolu (MPEG). Tyto lineární skupiny MPEG vyčnívají nad povrch lipozomu a vytvářejí jakýsi ochranný kryt, snižující interakce mezi lipidovou dvojvrstevnou membránou a komponentami plazmy. To umožňuje, že lipozomy pegylovaného lipozomálního doxorubicinu cirkulují v krevním oběhu po delší dobu. Pegylované lipozomy jsou dostatečně malé (jejich průměr činí přibližně100 nm), aby mohly v intaktní podobě procházet narušenými stěnami cév zásobujících nádor.
Evidence penetrace pegylovaných lipozomů cévními stěnami a jejich průnik a kumulace v tumorech byly pozorovány u myší s karcinomem tlustého střeva typu C-26 a u transgenních myší s lézemi typujako KS. Pegylované lipozomy mají rovněž lipidovou matrix s nízkou permeabilitou a vnitřní vodný nárazníkový systém, jenž umožňuje uchování doxorubicin-hydrochloridu ve vazbě na lipozomy během jejich setrvání v oběhu.

Plazmatické farmakokinetické parametry pegylovaného lipozomálního doxorubicinu se u člověka významně liší od parametrů uváděných v literatuře pro standardní přípravky s obsahem doxorubicin-hydrochloridu. Při nižších dávkách (10 mg/m$^2$ – 20 mg/m$^2$) je farmakokinetika

pegylovaného lipozomálního doxorubicinu lineární. Přes dávkové rozmezí 10 mg/m$^2$ – 60 mg/m$^2$ má pegylovaný lipozomální doxorubicin nelineární farmakokinetiku. Standardní doxorubicin-hydrochlorid se vyznačuje rozsáhlou tkáňovou distribucí (distribuční objem je: 700 až 1, 100 l/m$^2$) a velkou rychlostí eliminačníclearance (24 až 73 l/hod/m$^2$). Naopak z farmakokinetického profilu doxorubicin pegylovaného lipozomálního doxorubicinu se ukazuje, že pegylovaný lipozomální doxorubicin je omezen převážně na objem vaskulární tekutiny a že clearance doxorubicinu z krve závisí především na jeho lipozomovém nosiči. Doxorubicin se stává dostupným teprve po extravazaci lipozomů a jejich vstupu do tkáňovéhokompartmentu.

Při stejně vysokých dávkách pegylovaného lipozomálního doxorubicinu jsou plazmatické koncentrace a hodnoty AUC, reprezentující převážně pegylovaný, lipozomální doxorubicin-hydrochlorid (obsahuje 90 % – 95 % naměřeného doxorubicinu), významně vyšší než ty získané při podání standartních přípravků obsahujících doxorubicin-hydrochlorid.

Pegylovaný lipozomální doxorubicin nemá být střídavě používán s jinými lékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.

Populační farmakokinetika
Farmakokinetika pegylovaného lipozomálního doxorubicinu byla hodnocena u 120 pacientů v 10 různých klinických studiích, využívajících metody populační farmakokinetiky. Farmakokinetika pegylovaného lipozomálního doxorubicinu v rozmezí dávek 10 mg/m$^2$ až 60 mg/m$^2$ byla nejlépe popsána dvoukompartmentovým nelineárním modelem nultého řádu a eliminací podle Michaelis-Mentenové.Průměr vnitřní clearance pegylovaného lipozomálního doxorubicinu byl 0,030 l/hod/m$^2$ (rozmezí 0,008 – 0,152 l/hod/m$^2$) a průměr centrálního distribučního objemu byl 1,93 l/m$^2$ (v rozmezí 0,96 – 3,85 l/m$^2$) blížící se objemu plazmy. Zdánlivý poločas se pohyboval v rozmezí 24 – 231 hod., s průměrem 73,9 hod.

Pacienti s karcinomem prsu
Farmakokinetika pegylovaného lipozomálního doxorubicinu, stanovená u 18 pacientek s karcinomem prsubyla podobná farmakokinetice, zjištěné u větší populace 120 pacientů s různými nádory. Průměr vnitřní clearance byl 0,016 l/hod/m$^2$ (v rozmezí 0,008 - 0,027 l/hod/m$^2$), průměr centrálního distribučního objemu byl 1,46 l/m$^2$ (rozmezí 1,10 – 1,64 l/m$^2$). Průměr zdánlivého poločasu byl 71,5 hod. (rozmezí 45,2 – 98,5 hod.).

Pacienti s ovariálním karcinomem
Farmakokinetika pegylovaného lipozomálního doxorubicinu, stanovená u 11 pacientek s ovariálním karcinomem byla podobná farmakokinetice, zjištěné u větší populace 120 pacientů s různými nádory. Průměr vnitřní clearance byl 0,021 l/hod/m$^2$ (v rozmezí 0,009 – 0,041 l/hod/m$^2$), průměr centrálního distribučního objemu byl 1,95 l/m$^2$ (rozmezí 1,67 – 2,40 l/m$^2$). Průměr zdánlivého poločasu byl 75,0 hod. (rozmezí 36,1 – 125 hod.).

Pacienti s KS sdruženým s AIDS
Plazmatická farmakokinetika pegylovaného lipozomálního doxorubicinu byla hodnocena u 23 pacientů sKS, jimž byla podána jedna dávka 20 mg/m$^2$ ve 30minutové infuzi. Farmakokinetické parametry pegylovaného lipozomálního doxorubicinu (primárně reprezentující především pegylovaný, lipozomální doxorubicin-hydrochlorid a nízké hladiny neenkapsulovaného doxorubicin-hydrochloridu) byly pozorovány po podání dávky 20 mg/m$^2$a jsou uvedeny v tabulce 10.

**Tabulka 10. Farmakokinetické parametry pacientů s KS sdruženým s AIDS léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem**

| | Průměr + standardní chyba |
|---|---|
| Parametr | 20 mg/m2 (n = 23) |
| Maximální plazmatická koncentrace* (µg/ml) | 8,34 ± 0,49 |
| Plazmatická clearance (l/h/$m^2$) | 0,041 ± 0,004 |
| Distribuční objem (l/$m^2$) | 2,72 ± 0,120 |
| Plocha pod křivkou koncentrací (µg/ml•h) | 590,00 ± 58,7 |
| $\lambda_1$1 poločas (hodiny) | 5,2 ± 1,4 |
| $\lambda_2$1 poločas (hodiny) | 55,0 ± 4,8 |

*Měřeno na konci 30minutové infuze

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovaným podáváním pegylovaného lipozomálního doxorubicinu u zvířat je profil toxicitypřípravku velmi podobný hlášenému profilu u pacientů dlouhodobě léčených infuzemi standardního doxorubicin-hydrochloridu. Enkapsulace doxorubicin-hydrochloridu do pegylovaných lipozomů v pegylovaném lipozomálním doxorubicinu měla za následek následující účinky různé závažnosti.

Kardiotoxické účinky
Studie u králíků prokázaly u pegylovaného lipozomálního doxorubicinu nižší kardiotoxicitu v porovnání skonvenčními přípravky obsahující doxorubicin-hydrochlorid.

Dermatotoxické účinky
Ve studiích prováděných po opakovaném podání pegylovaného lipozomálního doxorubicinu potkanům apsům byly pozorovány při dávkách klinicky relevantních závažné kožní záněty a ulcerace. Ve studii provedené na psech byl výskyt těchto lézí omezen snížením dávky nebo prodloužením dávkovacího intervalu mezi dvěma dávkami. Obdobné kožní léze, které jsou popisované jako palmoplantární erytrodysestezie, byly pozorovány rovněž u lidí po dlouhodobé intravenózní infuzi (viz bod 4.8).

Anafylaktická reakce
V průběhu opakovaných dávek u toxikologických studií u psů byla po podání pegylovaných lipozomů(placeba) pozorována akutní odpověď, charakterizovaná hypotenzí, zblednutím sliznic, zvýšenou salivací, emezí a střídavými obdobími hyperaktivity a hypoaktivity až letargie. Obdobná, i když méně závažná odpověď byla též zaznamenána u psů léčených pegylovaným lipozomálním doxorubicinem a standardním doxorubicinem.

Rozsah hypotenzní reakce se zmenšil předléčením antihistaminiky. Reakce nicméně neohrozila životpsů a psi se po přerušení léčby opět rychle zotavili.

Lokálně toxické účinky
Ze studií subkutánní tolerance vyplývá, že pegylovaný lipozomální doxorubicin na rozdíl od standardníhodoxorubicin-hydrochloridu způsobuje slabší lokální podráždění nebo poškození tkáně po možné extravazaci.

Mutagenní a kancerogenní účinky
Třebaže s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem dosud žádné studie neproběhly, o doxorubicin-hydrochloridu, farmakologicky účinné látce pegylovaného lipozomálního doxorubicinu, je známo, že je mutagenní a kancerogenní. Pegylované placebové lipozomy nejsou ani mutagenní ani genotoxické.

Reprodukční toxicita

Pegylovaný lipozomální doxorubicin v jednotlivé dávce 36 mg/kg vede u myší k mírné až středně závažné atrofii ovarií a testes. U potkanů byl po opakovaných dávkách ≥ 0,25 mg/kg/den pozorován pokles hmotnosti testes a hypospermie, a u psů byla poopakovaných dávkách 1 mg/kg/den pozorována difuzní degenerace chámovodů a významný pokles spermatogeneze (viz bod 4.6).

Nefrotoxicita
Ve studii bylo prokázáno, že jednorázová intravenózní dávka pegylovaného lipozomálního doxorubicinu, přesahující dvojnásobek dávky klinické, způsobuje renální toxicitu u opic. Renální toxicita byla pozorována i po nižších jednorázových dávkách doxorubicinu HCl u potkanů a králíků. Protože hodnocení databázebezpečnosti pegylovaného lipozomálního doxorubicinu po uvedení na trh nenaznačuje u pacientů signifikantní riziko nefrotoxicity pegylovaného lipozomálního doxorubicinu, tato zjištění u opic nemusí být při hodnocení rizika pro pacienta relevantní.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

sodná sůl MPEG-DSPE
hydrogenovaný sójový lecithin (HSPC)
cholesterol
síran amonný (E 517)
sacharosa (E473)
histidin
kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH)
hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH)
voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
18 měsíců.

Po zředění:
- Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření 24 hod. při 2 °C – 8 °C.
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě,doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba by neměla být delší než 24 hod. při 2 °C – 8 °C.
- Lahvičky s částečně použitým roztokem musí být zlikvidovány.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 ºC – 8 ºC).Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička ze skla třídy I s šedou bromobutylovou silikonizovanou zátkou a aluminiovým uzávěrem obsahující aplikovatelnýobjem 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL je dodáván jako balení po jedné lahvičce nebo jako balení po desetilahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte lék, pokud si všimnete přítomnosti sraženiny nebo jakýchkoli jiných částic.

Při manipulaci s pegylovanou lipozomální disperzí ZOLSKETIL je třeba postupovat opatrně. Je nutné používat rukavice. Pokud přijde ZOLSKETIL pegylated liposomal do kontaktu s kůží nebo sliznicí, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt vodou a mýdlem. S přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal je nutno zacházet stejně jako s jinými protinádorovými léky a likvidovat jej stejným způsobem, podle místních předpisů.

Určete dávku přípravku ZOLSKETIL v pegylated liposomal, kterou je třeba podat (na základě doporučené dávky a velikosti povrchu těla pacienta). Natáhněte odpovídající množství přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomaldo sterilní stříkačky. Při práci s přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal je nutno přísně dodržovat aseptické postupy, neboť lék neobsahuje žádnou konzervační ani bakteriostatickou látku. Před podáním je nutno odpovídající dávku přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal rozředit v 5% (50 mg/ml) infuzním roztoku glukosy. Pro dávky < 90 mg se přípravek ZOLSKETIL zředí ve 250 ml a pro dávky ≥ 90 mg se zředí v 500 ml. Dávka může být podána infuzí po dobu 60 minut nebo 90 minut, jak je podrobně popsáno v bodě 4.2.

Užití jakéhokoli jiného ředícího roztoku, než je 5% (50 mg/ml) infuzní roztok glukosy, nebo přítomnost jakékoli jiné bakteriostatické látky, jako je benzylalkohol, může způsobit precipitaci roztoku přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Doporučuje se, aby infuzní linka přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal byla propojena postrannímportem s intravenózní infuzí 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy. Infuzi lze aplikovat do periferní žíly. Nepoužívejte při infuzi in-line filtr.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. května 2022

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) http://www.ema.europa.eu

**PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních datUnie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍL ÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské lékové agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměrů přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačnéhomilníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

# A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**
**KRABIČKA 20 mg/10 ml**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi
doxorubicin-hydrochlorid

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu.

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenovaný sójový lecithin, sodná sůl MPEG-DSPE, cholesterol, síran amonný, histidin, sacharosa, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

## 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 lahvička
10 lahviček
20 mg/10 ml

## 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po zředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Při používání nezaměňujte s jinou lékovou formou doxorubicin-hydrochloridu.

## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxický
Lahvičky s částečně použitým obsahem zlikvidujte.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1629/001 (1 injekční lahvička)
EU/1/22/1629/002 (10 injekčních laviček)

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA 50 mg/25 ml**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi
doxorubicin-hydrochlorid

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg pegylovaného doxorubicin-hydrochloridu.

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: hydrogenovaný sójový lecithin, sodná sůl MPEG-DSPE, cholesterol, síran amonný, histidin, sacharosa, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

## 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 lahvička
10 lahviček
50 mg/25 ml

## 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po zředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Při používání nezaměňujte s jinou lékovou formou doxorubicin-hydrochloridu.

## 8. POUŽITELNOST

EXP

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxický
Lahvičky s částečně použitým obsahem zlikvidujte.

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1629/003 (1 injekční lahvička)
EU/1/22/1629/004 (10 injekčních lahviček)

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**
**(ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY)**
**20 mg/10 ml**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilní koncentrát

doxorubicin-hydrochlorid
i.v. po zředění

## 2. ZPŮSOB PODÁNÍ

## 3. POUŽITELNOST

EXP

## 4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/10 ml

## 6. JINÉ

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**
**(ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY)**
**50 mg/25 ml**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml sterilní koncentrát

doxorubicin-hydrochlorid
i.v. po zředění

## 2. ZPŮSOB PODÁNÍ

## 3. POUŽITELNOST

EXP

## 4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/25 ml

## 6. JINÉ

# B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi**
doxorubicin-hydrochlorid

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedenyv této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je ZOLSKETIL pegylated liposomal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ZOLSKETIL pegylated liposomal používat
3. Jak se ZOLSKETIL pegylated liposomal používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak ZOLSKETIL pegylated liposomal uchovávat
6. Obsah balení a další informace


## 1. Co je ZOLSKETIL pegylated liposomal a k čemu se používá

ZOLSKETIL pegylated liposomal je protinádorová látka.

Přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal se používá k léčbě rakoviny prsu u pacientů s rizikem srdečních potíží. Přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal se používá k léčbě rakoviny vaječníků. Používá se k ničení rakovinných buněk, ke zmenšení velikosti nádoru, oddálení růstu nádoru a prodloužení Vašeho přežití.

Přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal se také používá v kombinaci s jiným lékem, bortezomibem, k léčbě rakoviny krve (mnohočetného myelomu) u pacientů, kteří už dříve podstoupili alespoň jednu léčbu.

Přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal se také používá ke zlepšení Kaposiho sarkomu a zahrnuje zlepšení ve smyslu zploštění, ztenčení nebo dokonce smrštění nádoru. Ustoupit nebo dokonce vymizetmohou i další příznaky Kaposiho sarkomu, jako je otok v okolí nádoru.

Přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje látku, která je schopna selektivně (výběrově) usmrcovat nádorovébuňky. Tato léčivá látka – doxorubicin-hydrochlorid – je v přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsažena uvnitř drobných kuliček nazývaných pegylované lipozomy, které napomáhají jejímu přesunu z krevního oběhu převážně k nádorové tkáni, spíše než do normální zdravé tkáně.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ZOLSKETIL pegylated liposomal používat

**Nepoužívejte ZOLSKETIL pegylated liposomal,**
- jestliže jste alergický(á) na doxorubicin-hydrochlorid, arašídy nebo sóju nebo na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Upozornění a opatření**

Informujte svého lékaře o následujících skutečnostech:
- jestliže jste léčeni na srdeční nebo jaterní onemocnění;
- jestliže trpíte cukrovkou (diabetem), neboť přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje cukr, což může vyžadovat přizpůsobení léčby diabetu;
- jestliže máte Kaposiho sarkom a byla Vám odstraněna slezina;
- jestliže zaznamenáte bolest, změnu barvy nebo nepříjemný pocit v ústech.
- jestliže máte kostní dřeň, která nevytváří dostatečné množství krvinek.
- jestliže máte nádorové onemocnění, které způsobuje, že kostní dřeň vytváří abnormální krvinky.
- jestliže máte makulózní exantém (bolestivá vyrážka s červenými skvrnami).
- jestliže u Vás dojde k úniku puchýřotvorných tekutin nebo léků ze žíly do okolní tkáně.
- jestliže máte syndrom ruka-noha (zarudnutí, otok a puchýře na dlaních a chodidlech).

Strategie prevence a léčby syndromu ruka-noha zahrnují:
- namáčet ruce a/nebo nohy v umyvadle se studenou vodou, jak je to jen možné (např.: při sledování televize, čtení nebo poslechu rádia);
- ponechat ruce a nohy nepokryté (žádné rukavice, ponožky apod.);
- zdržovat se na chladných místech;
- koupat se v chladné vodě horkém počasí;
- vyhýbat se intenzivnímu cvičení, které může způsobit poranění nohou (např.: běh);
- vyhýbat se styku kůže s velmi horkou vodou (vany s vířivou vodou, sauny);
- vyhýbat se nošení těsných bot nebo bot s vysokými podpatky.

Pyridoxin (vitamin B6):
- vitamin B6 je dostupný bez lékařského předpisu.
- užijte 50–150 mg denně, jakmile zjistíte první známky zčervenání nebo mravenčení.

U pacientů, kterým se podával pegylovaný lipozomální doxorubicin, se pozorovaly případy intersticiálního plicního onemocnění, které zahrnovaly i případy úmrtí. Příznaky intersticiálního plicního onemocnění jsou kašel a dušnost, někdy doprovázené horečkou, které nejsou způsobeny fyzickou námahou. Pokud zaznamenáte příznaky, které mohou naznačovat intersticiální plicní onemocnění, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

**Děti a dospívající**
ZOLSKETIL pegylated liposomal se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících, jelikož není známo, jaktento přípravek u nich působí.

**Další léčivé přípravky a ZOLSKETIL pegylated liposomal**
Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka
- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu;
- o jakékoliv jiné léčbě rakoviny, kterou užíváte nebo jste užíval(a), protože zvláštní opatrnosti je třeba, pokud tato léčba snižuje počet bílých krvinek, protože to může způsobit další snížení počtu bílých krvinek. Jestliže si nejste jist(a) jakou léčbu jste podstoupil(a) anebo si nejste jist(a) jaké nemoci jste prodělal(a), promluvte si se svým lékařem.

**Těhotenství a kojení**
Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete používat tento lék.

Vzhledem k tomu, že léčivá látka doxorubicin-hydrochlorid přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomalmůže způsobit vrozené vady plodu, je důležité informovat lékaře, pokud si myslíte, že jste těhotná.
Ženy se musí vyvarovat otěhotnění a používat antikoncepci v době, kdy používají přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal, a osm měsíců po ukončení léčby přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal. Muži musí používat antikoncepci v době, kdy používají přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal, a šest měsíců po ukončení léčby přípravkem ZOLSKETIL

pegylated liposomal, aby jejich partnerka neotěhotněla.

Protože doxorubicin-hydrochlorid může být škodlivý pro kojené děti, musí matky přerušit kojení předzahájením léčby přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal. Odborníci doporučují, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily své děti, a tak zabránily přenosu viru HIV.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**
Pokud se v průběhu léčby přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal cítíte unavení, ospalí nebo zmatení,neřiďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

**ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje sójový olej a sodík**
ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje sójový olej. Jestliže jste alergický(á) na arašídy nebo sóju,nepoužívejte tento léčivý přípravek.
ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že jev podstatě “bez sodíku”.

## 3. Jak se ZOLSKETIL pegylated liposomal používá

**ZOLSKETIL pegylated liposomal je výjimečná léková forma. Nesmí se užívat střídavě s jinýmilékovými formami doxorubicin-hydrochloridu.**

**Jaké množství přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal Vám bude podáváno**
Jestli se léčíte s rakovinou prsu nebo s rakovinou vaječníků, přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal Vám bude podáván v dávce 50 mg/m$^2$ plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti). Dávka se opakuje každé čtyři týdny tak dlouho, dokud nemoc více nepostupuje a Vy léčbu snášíte.

Jestli se léčíte kvůli mnohočetnému myelomu a byl(a) jste už dříve alespoň jednou léčen(a), bude Vám přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal podán v dávce 30 mg/m$^2$ plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti) 4. den 3týdenního léčebného režimu bortezomibu jako 1 hodinu trvající nitrožilní infuze a to bezprostředně po infuzi s bortezomibem. Dávka se opakuje tak dlouho, dokud budeteuspokojivě reagovat a snášet léčbu.

Jestli se léčíte na Kaposiho sarkom, přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal Vám bude podáván v dávce 20 mg/m$^2$ plochy povrchu těla (na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti). Tato dávka se opakujekaždé 2–3 týdny po dobu 2–3 měsíců; a potom tak často, jak bude nezbytné k udržení Vašeho zlepšeného stavu.

**Jak je přípavek ZOLSKETIL pegylated liposomal podáván**
ZOLSKETIL pegylated liposomal Vám bude aplikovat lékař, a to formou infuze do žíly. V závislosti nadávce a Vašem onemocnění může infuze trvat 30 minut až více než jednu hodinu (tj. 90 minut).

**Jestliže jste použil(a) více přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal, než jste měl(a)**
Akutní předávkování zhoršuje nežádoucí účinky, jako jsou bolestivá místa v ústech nebo pokles počtu bílých krvinek a krevních destiček. Léčba zahrnuje podávání antibiotik, transfuze krevních destiček a použitífaktorů, podporujících tvorbu bílých krvinek a léčí se bolavá místa v ústech.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

V průběhu infuze přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal se mohou objevit následující nežádoucí účinky:
- závažná alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním nebo dýcháním; svědivou vyrážku (kopřivku)
- zanícené a zúžené dýchací cesty v plicích, což vede ke kašli, sípotu a dušnosti (astma)
- zarudnutí, pocení, zimnice nebo horečka
- bolest nebo nepříjemné pocity na hrudi
- bolest zad
- vysoký nebo nízký krevní tlak
- zrychlený srdeční tep
- křeče (epileptické záchvaty)

Může dojít k úniku injekční tekutiny z žil do podkožních tkání. Pokud cítíte v průběhu infuze přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal v místě zavedení infuzní jehly pálení nebo bolest, okamžitě otom informujte lékaře.

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků
- dostanete horečku, cítíte se unavený(á) nebo pokud máte známky modřin nebo krvácení (velmi časté)
- zarudnutí, otok, olupování kůže nebo citlivost v rukou nebo nohou (syndrom „ruka-noha“). Tyto účinky byly pozorovány velmi často a někdy jsou závažné. V závažných případech mohou tyto účinky narušovat určité každodenní aktivity a mohou přetrvávat 4 týdny nebo déle, než zcela vymizí. Lékař může požadovat oddálení začátku a/nebo snížení dávky další léčby (viz Strategieprevence a léčby syndromu ruka-noha níže)
- boláky v ústech, těžký průjem nebo zvracení nebo pocit na zvracení (velmi časté)
- infekce (časté), včetně plicních infekcí (zápal plic) nebo infekcí, které mohou ovlivnit zrak
- dušnost (časté)
- silná bolest žaludku (časté)
- závažná slabost (časté)
- závažná alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla; potíže s polykáním nebo dýcháním; svědivou vyrážku (kopřivku) (méně časté)
- srdeční zástava (srdce přestane bít); srdeční selhání, kdy srdce do zbytku těla nepumpuje dostatek krve, což vede k dušnosti a může vést k otokům nohou (méně časté)
- krevní sraženina, která se dostane do plic, což vyvolá bolest na hrudi a vede k dušnosti (méně časté)
- otok, horkost nebo zvýšená citlivost měkkých tkáních nohou na dotek, doprovázená někdy bolestivostí, která se zhoršuje při stání nebo při chůzi (vzácné)
- závažná nebo život ohrožující vyrážka s puchýři a olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (Stevensův-Johnsonův syndrom) nebo na většině těla (toxická epidermální nekrolýza) (vzácné).

**Další nežádoucí účinky**
V období mezi jednotlivými infuzemi se mohou dostavit následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- pokles počtu bílých krvinek, což může zvýšit pravděpodobnost infekcí. Ve vzácných případech mohou nízké počty bílých krvinek vést k závažným infekcím. Anemie (snížení počtu červených krvinek) může vyvolávat únavu a snížené počty krevních destiček mohou zvyšovat riziko krvácení. Kvůli těmto potenciálním změnám krvinek budete podstupovat pravidelné krevní testy.
- snížení chuti k jídlu
- zácpa
- kožní vyrážky, včetně zarudnutí kůže, alergické kožní vyrážky, červené nebo vystouplé

vyrážky na kůži
- vypadávání vlasů
- bolest postihující svaly a hrudní svaly, klouby, paže nebo nohy
- silný pocit únavy

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- infekce, včetně závažné infekce postihující celé tělo (sepse), plicní infekce, infekce vyvolávané virem herpes zoster (pásový opar), určitý typ bakteriální infekce (infekce vyvolávaná mycobacterium avium complex), infekce močových cest, plísňové infekce (včetně moučnivky a ústní moučnivky), infekce vlasových kořínků, infikované nebo podrážděné hrdlo, infekce nosu, vedlejších nosních dutin nebo hrdla (nachlazení)
- nízké počty určitého typu bílých krvinek (neutrofilů), s horečkou
- výrazné ubývání na váze a ztráta svalové hmoty, nedostatek vody v těle (dehydratace), nízká hladina draslíku, sodíku nebo vápníku v krvi
- pocit zmatenosti, pocit úzkosti, deprese, potíže se spánkem
- poškození nervů, které může vést k mravenčení, necitlivosti, bolesti nebo ztrátě čití bolesti, bolesti nervů, neobvyklým pocitům v kůži (jako je mravenčení nebo pocit svědění), sníženému čití nebo citlivosti, zvláště na kůži
- změny vnímání chutí, bolest hlavy, silný pocit ospalosti s nízkou energií, pocit závratě;
- zánět očí (zánět spojivek)
- zrychlený tep
- vysoký nebo nízký krevní tlak, zrudnutí
- dušnost, která může být vyvolána tělesnou aktivitou, krvácení z nosu, kašel
- zanícení žaludeční sliznice nebo jícnu, vředy (boláky) v ústech, poruchy trávení, potíže s polykáním, bolest v ústech, sucho v ústech
- kožní problémy, včetně šupinaté nebo suché kůže, zarudnutí kůže, puchýřů nebo vředů (boláků) na kůži, svědění, tmavé skvrny na kůži
- nadměrné pocení
- svalová křeč nebo bolest svalů
- bolest postihující svaly, kosti nebo záda
- bolest při močení
- alergická reakce na infuzi léčiva, onemocnění podobné chřipce, zimnice, zánět výstelky tělních dutin a průduchů, jako je nos, ústa nebo dýchací trubice, pocit slabosti, celkový pocit nemoci, otok způsobený hromaděním tekutin v těle, otok rukou, kotníků nebo nohou
- ubývání na váze

Pokud je ZOLSKETIL pegylated liposomal používán samostatně, některé z těchto účinků se mohou vyskytovat s menší pravděpodobností a některé nebyly zaznamenány vůbec.

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- infekce vyvolávané virem herpes simplex (opary nebo genitální herpes), plísňové infekce
- nízké počty všech typů krvinek, zvýšené počty krevních destiček (buněk, které pomáhají srážení krve)
- alergická reakce
- vysoká hladina draslíku v krvi, nízká hladina hořčíku v krvi
- poškození nervů postihující více než jednu oblast těla
- epileptické záchvaty, křeče, mdloby
- nepříjemné nebo bolestivé pocity, zvláště na dotyk, pocit ospalosti
- rozmazané vidění, slzící oči
- zrychlený nebo nepravidelný tep (palpitace), onemocnění srdečního svalu, poškození srdce
- poškození tkáně (nekróza) v místě podání injekce, zánět žil vyvolávající otok a bolest, pocit závratě při posazení nebo postavení se
- nepříjemné pocity na hrudi
- plynatost, zánět dásní (gingivitida)
- kožní problémy nebo vyrážky, včetně šupinaté nebo olupující se kůže, alergická kožní

vyrážka, vředy (boláky) nebo kopřivka na kůži, změna barvy kůže, změna přirozené barvy (pigmentu) kůže, malé červené nebo rudé skvrny způsobené krvácením pod kůži, problémy s nehty, akné
- svalová slabost
- bolest prsou
- podráždění nebo bolesti v místě podání injekce
- otok obličeje, vysoká tělesná teplota
- vracející se příznaky (jako je zánět, zarudnutí nebo bolest) v části těla, jež byla předtím ozářena v rámci ozařování nebo byla předtím poškozena injekcí chemoterapie do žíly

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)
- infekce, které se vyskytují u lidí s oslabeným imunitním systémem
- nízké počty krvinek tvořených v kostní dřeni
- zánět sítnice, což může vést ke změnám zraku nebo oslepnutí
- abnormální srdeční rytmus, abnormální záznam srdeční činnosti na EKG (elektrokardiogram), který může být doprovázen pomalým tepem, problém se srdcem, který ovlivňuje srdeční tep a rytmus, namodralá barva kůže a sliznic způsobená nízkou hladinou kyslíku v krvi
- rozšíření krevních cév
- pocit zúžení hrdla
- bolavý a oteklý jazyk, vředy (boláky) na rtech
- kožní vyrážka s puchýři naplněnými tekutinou
- vaginální infekce, zarudnutí šourku
- problémy s výstelkou tělních dutin a průduchů v těle, jako je nos, ústa nebo dýchací trubice
- abnormální výsledky jaterních testů, zvýšená hladina „kreatininu“ v krvi

**Není známo** (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- rakovina krve, která se vyvine rychle a postihuje krvinky (akutní myeloidní leukemie), onemocnění kostní dřeně, které postihuje krvinky (myelodysplastický syndrom), rakovina úst nebo rtů
- kašel a dušnost, případně doprovázené horečkou, které nejsou způsobeny fyzickou námahou (intersticiální plicní onemocnění)

**Hlášení nežádoucích účinků**
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak ZOLSKETIL pegylated liposomal uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičce.

Po zředění:
Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření 24 hod při 2 °C – 8 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba apodmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba by neměla být delší než 24 hod při 2 °C – 8 °C. Lahvičky s částečně použitým roztokem musí být znehodnoceny.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete přítomnosti sraženiny nebo jakýchkoli jiných

částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

**Co ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje**
- Léčivou látkou je doxorubicin-hydrochlorid. Jeden ml přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu v pegylované lipozomální formě.
- Pomocnými látkami jsou hydrogenovaný sójový lecithin, sodná sůl MPEG-DSPE, cholesterol, síran amonný, histidin, sacharosa, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), hydroxid sodný (pro úpravu pH). Viz bod 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: injekční lahvičky obsahují 10 ml (20 mg) nebo 25 ml (50 mg).

**Jak ZOLSKETIL pegylated liposomal vypadá a co obsahuje toto balení**
Tento lék je průsvitná červená disperze v injekční lahvičce z čirého skla. ZOLSKETIL pegylated liposomal je dostupný ve skleněných injekčních lahvičkách jako balení po jedné injekční lahvičce nebo balení po deseti injekčních lahvičkách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039, Barcelona,
Španělsko

**Výrobce**
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200
Polsko

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

**Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky (viz bod 3):**

Při manipulaci s disperzí ZOLSKETIL pegylated liposomal je třeba postupovat opatrně. Je nutné používat rukavice. Pokud přijde ZOLSKETIL pegylated liposomal do kontaktu s kůží nebo sliznicí, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt vodou a mýdlem. S přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal je nutno zacházet stejně jako s jinými protinádorovými léky.

Určete dávku přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal, kterou je třeba podat (na základě doporučené dávky a velikosti povrchu těla pacienta). Natáhněte odpovídající množství přípravku do sterilní stříkačky. Při práci s přípravkem ZOLSKETIL pegylated liposomal je nutno přísně dodržovat aseptické postupy, neboť lék neobsahuje žádnou konzervační ani bakteriostatickou látku. Před podáním je nutnoodpovídající dávku přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal rozředit v 5% (50 mg/ml) infuzním roztoku glukosy. Pro dávky < 90 mg zřeďte přípravek ZOLSKETIL pegylated liposomal ve 250 ml a pro dávky ≥ 90 mg zřeďte ZOLSKETIL pegylated liposomal v 500 ml.

Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi se počáteční dávka nepodává rychlostí vyšší než 1 mg/minutu. Jestliže nejsou pozorované žádné reakce na infuzi, může být následující infuze přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal podávána po dobu 60 minut.

V programu studie léčby karcinomu prsu byla povolena u pacientů, kteří měli reakci na infuzi, modifikace postupu infuze následovně: 5 % z celkové dávky bylo podáno pomalu během prvních15 minut. Když byla dávka tolerována bez reakce, byla rychlost infuze v následujících 15 minutách zdvojnásobena. Jestliže byla tato rychlost tolerována, mohla být infuze dokončena během následující hodiny, přičemž celková doba trvání infuze byla 90 minut.

Jestli má pacient časné symptomy nebo známky reakce na infuzi, musí být infuze ihned přerušena, podá se vhodná premedikace (antihistaminika a/nebo krátce působící kortikosteroidy) a infuze se znovu zahájí pomalejší rychlostí.

Užití jakéhokoli jiného ředícího roztoku než 5% (50 mg/ml) infuzního roztoku glukosy, nebo přítomnost jakékoli bakteriostatické látky, jako je benzylalkohol, může způsobit vysrážení přípravkuZOLSKETIL pegylated liposomal.

Doporučuje se, aby infuzní linka přípravku ZOLSKETIL pegylated liposomal byla propojena postrannímportem s intravenózní infuzí 5% (50 mg/ml) roztoku glukosy. Infuzi lze aplikovat do periferní žíly.Nepoužívejte při infuzi in-line filtry.

**PŘÍLOHA IV**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

**Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) doxorubicinu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o intersticiálním plicním onemocnění z literatury a spontánním hlášením včetně blízké časové souvislosti, která byla pozorována v některých případech, považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi pegylovaným lipozomálním doxorubicinem a intersticiálním plicním onemocněním přinejmenším za opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující pegylovaný lipozomální doxorubicin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

**Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se doxorubicinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících doxorubicin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.