

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Xorucin 10 mg prašek za raztopino za injiciranje

Xorucin 50 mg prašek za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida.

Ena viala vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida.

En ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.

Pomožne snovi:

Ena 10 mg viala vsebuje 1 mg metilparahidroksibenzoata.

Ena 50 mg viala vsebuje 5 mg metilparahidroksibenzoata.

Laktoza monohidrat: 52,63 mg (10-mg viala) in 253,15 mg (50-mg viala).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Rdeč kompakten agregat ali delci poroznega videza.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xorucin je indicirano za:

- zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka
- zdravljenje raka dojke
- napredovalega raka jajčnika
- intravezikalno profilakso za preprečitev razsoja površinskega karcinoma sečnega mehurja po transuretralni resekciji (TUR) takšnega raka pri bolnikih z velikim tveganjem ponovitev
- sistemsko zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja
- neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje osteosarkoma
- napredovalega sarkoma mehkih tkiv pri odraslih
- Ewingovega sarkoma
- Hodgkinovega limfoma
- visokomalignega ne-Hodgkinovega limfoma
- indukcijo in konsolidacijsko zdravljenje akutne limfatične levkemije
- zdravljenje akutne mieloblastne levkemije
- zdravljenje napredovalega multiplega mieloma
- zdravljenje napredovalega karcinoma endometrija ali njegove ponovitve

- Wilmsovega tumorja (v stadiju II pri zelo malignih oblikah ter v vseh napredovalih stadijih [III–IV])
- zdravljenje napredovalega papilarnega/folikularnega raka ščitnice
- zdravljenje anaplastičnega raka ščitnice
- zdravljenje napredovalega nevroblastoma
- zdravljenje napredovalega karcinoma želodca

Doksorubicin se pogosto uporablja v kombiniranih shemah kemoterapije z drugimi citostatiki.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z doksorubicinom mora začeti zdravnik, ki ima veliko izkušenj s citostatičnim zdravljenjem, oz. se ga sme začeti šele po posvetu s takšnim zdravnikom.

Zaradi tveganja kardiomiopatije, ki je pogosto smrtna, je treba pred vsako aplikacijo pretehtati tveganja in koristi za posameznega bolnika.

Zdravilo Xorucin se daje po sistemu prosto tekoče intravenske infuzije; ki ne sme trajati manj kot 3 do 5 minut. Ta postopek zmanjša tveganje tromboflebitisa ali perivenske ekstrapazacije, ki lahko povzroči hudo flegmono, vezikacijo in nekrozo tkiva (za priporočene raztopine za redčenje glejte poglavje 6.6). Hitrost dajanja je odvisna od velikosti vene in od odmerka. Injiciranje z neposrednim potiskom ni priporočljivo, ker obstaja tveganje ekstrapazacije. Ta se lahko pojavi celo v primeru, da po aspiraciji z iglo ustrezno priteče kri (glejte poglavje 4.4).

### *Intravenska uporaba:*

Odmerek doksorubicina je odvisen od režima odmerjanja, bolnikovega splošnega stanja in njegovega predhodnega zdravljenja.

Obstaja več shem odmerjanja:

Priporočeni odmerek je 60–75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine intravensko v enem odmerku ali v deljenih odmerkih 2 do 3 dni zapored, uporabljen v presledku 21 dni. Bolniki z depresijo kostnega mozga morajo dobiti manjši odmerek.

Če je doksorubicin uporabljen v kombinaciji z drugimi citostatiki je treba odmerek zmanjšati na 30–60 mg/m<sup>2</sup> v ciklikih vsake 3 tedne.

Za bolnike, ki ne morejo dobiti celotnega odmerka (npr. zaradi imunosupresije ali starosti), je alternativni odmerek 15–20 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na teden.

Za preprečitev kardiomiopatije je priporočljivo, da kumulativni celotni odmerek doksorubicina (vključno s sorodnimi zdravili, kakršno je daunorubicin) v vsem življenju ne preseže 450–550 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Pri bolnikih s sočasno boleznijo srca, ki prejmejo obsevanje mediastinuma in/ali srca, so bili predhodno zdravljeni z alkilirajočimi zdravili ali hkrati dobivajo potencialno kardiotoksična zdravila, ter pri bolnikih z velikim tveganjem (z arterijsko hipertenzijo > 5 let, s predhodno koronarno, valvularno ali miokardno okvaro srca, starostjo več kot 70 let), največji skupni odmerek ne sme preseči 400 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, treba pa je tudi spremljati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

### *Okvara jeter*

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter je treba odmerek zmanjšati v skladu z naslednjo preglednico:

Bilirubin v serumu	Priporočeni odmerek
20–50 mikromolov/l	½ normalnega odmerka

> 50 mikromolov/l

¼ normalnega odmerka

---

Doksorubicin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara ledvic*

Bolniki z ledvično insuficienco in hitrostjo glomerularne filtracije manj kot 10 ml/min morajo dobiti 75 % izračunanega odmerka.

#### *Otroci*

Odmerjanje pri otrocih

Otrokom je treba odmerek zmanjšati, ker pri njih obstaja večje tveganje za kardiotoksične učinke, zlasti pozne toksičnosti. Predvideti je treba mielotoksične učinke z največjo izrazitostjo od 10 do 14 dni po začetku zdravljenja. Največji kumulativni odmerek pri otrocih je 400 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Bolniki s prekomerno telesno maso*

Bolniki s prekomerno telesno maso morda potrebujejo manjši začetni odmerek ali daljši interval odmerjanja (glejte poglavje 4.4, "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

#### *Intravezikalna uporaba:*

Doksorubicin je mogoče uporabiti z intravezikalno instilacijo za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja in za preprečitev ponovitve po transuretralni resekciji (TUR). Priporočeni odmerek za intravezikalno zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja je od 30 do 50 mg v 25 do 50 ml fiziološke raztopine, uporabljen z instilacijo. Optimalna koncentracija je približno 1 mg/ml. Raztopina mora ostati v sečnem mehurju od 1 do 2 uri. Med tem časom je treba bolnika vsakih 15 minut obrniti za 90°. Da bi preprečili neželjeno razredčenje z urinom, je treba bolniku naročiti, naj v obdobju 12 ur pred instilacijo ne pije ničesar (to bi moralo zmanjšati nastajanje urina na približno 50 ml/h). Instilacijo je mogoče ponavljati v presledkih od 1 tedna do 1 meseca, odvisno od tega, ali je zdravljenje terapevtsko ali profilaktično.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za doksorubicin ali druge antracikline, metilparahidroksibenzoat ali antracendione.

#### *Kontraindikacije za intravensko uporabo:*

- dolgotrajna mielosupresija ali hud stomatitis, ki se je pojavil med predhodnim citotoksičnim zdravljenjem in/ali obsevanjem
- splošna okužba
- hudo okvarjeno delovanje jeter
- huda motnja srčnega ritma, srčno popuščanje, predhodni srčni infarkt, akutna vnetna bolezen srca
- predhodno zdravljenje z antraciklini v največjih kumulativnih odmerkih
- večja nagnjenost h krvavitvam

#### *Kontraindikacije za intravezikalno uporabo:*

- invazivni tumorji, ki so prodrli v steno sečnega mehurja (več kot T1)
- okužbe sečil
- vnetje sečnega mehurja
- težave s kateterizacijo, npr. uretralna stenoza
- hematurija

Doksorubicina se ne sme uporabljati med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Doksorubicin je dovoljeno uporabiti samo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s citostatiki s kemoterapijo proti raku.

Pred začetkom zdravljenja z doksorubicinom si morajo bolniki opomoči po akutnih toksičnih učinkih predhodnega citotoksičnega zdravljenja (npr. stomatitisu, nevtropeniji, trombocitopeniji in generaliziranih okužbah).

Pred ali med zdravljenjem z zdravilom Xorucin je priporočljivo izvajati naslednje kontrolne preiskave (kako pogosto jih je treba izvajati, je odvisno od bolnikovega splošnega stanja, odmerka in sočasne uporabe zdravil):

- radiografija pljuč, prsnega koša in EKG
- redno spremljanje delovanja srca (iztisni delež levega prekata, npr. z EKG, ultrazvočnim pregledom srca, slikanjem MUGA)
- vsakodnevni pregled ustne votline in žrela, da bi odkrili spremembe na sluznici
- preiskave krvi: hematokrit, trombociti, diferencialna bela krvna slika, SGPT, SGOT, LDH, bilirubin, sečna kislina.

#### Kontrola zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo opraviti konvencionalno testiranje delovanja jeter, npr. določitev AST, ALT, ALP in bilirubina, in oceno delovanja ledvic.

Kontrola funkcije levega prekata.

Za optimizacijo bolnikovega kardialnega stanja je treba z ultrazvokom ali scintigrafijo srca oceniti iztisni delež levega prekata (LVEF). Takšno preiskavo je treba narediti pred začetkom zdravljenja in po vsakem akumuliranem odmerku približno 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Delovanje srca

Zdravljenje z antraciklini spremlja tveganje kardiotoksičnih dogodkov, ki se lahko pojavijo zgodaj (tj. so akutni) ali pozno (tj. so zapozneli).

*Zgodnji (tj. akutni) dogodki:* Zgodnja kardiotoksičnost doksorubicina obsega predvsem sinusno tahikardijo in/ali nepravilnosti na EKG, npr. nespecifične spremembe segmenta ST-T. Poročali so tudi o tahiaritmiji, vključno z ventrikularnimi ekstrasistolami in ventrikularno tahikardijo, bradikardijo ter atrioventrikularnim in kračnim blokom. Ti simptomi so na splošno znaki akutne, prehodne toksičnosti. Sploščenje in razširjenje kompleksa QRS prek normalnih meja je lahko znak kardiomiopatije zaradi doksorubicinijevega klorida. Pri bolnikih, ki imajo izhodiščno normalen iztisni delež levega prekata (= 50 %), zmanjšanje absolutne vrednosti tega deleža za 10 % ali zmanjšanje pod 50 % praviloma pomeni disfunkcijo srca; v takšnih okoliščinah je treba zdravljenje z doksorubicinijevim kloridom natančno pretehtati.

*Pozni (tj. zapozneli) dogodki:* Zapoznela kardiotoksičnost se po navadi pojavi pozno med zdravljenjem z doksorubicinom ali v 2 do 3 mesecih po koncu takšnega zdravljenja, poročali pa so tudi o še poznejših dogodkih, več mesecev do let po dokončanem zdravljenju. Zapoznela kardiomiopatija se kaže z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, npr. z dispnejo, pljučnim edemom, hipostatskimi edemi, kardiomegalijo, hepatomegalijo, oligurijo, ascitesom, plevralnim izlivom in galopnim ritmom. Poročali so tudi o subakutnih učinkih, npr. perikarditisu/miokarditisu. Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika antraciklinske kardiomiopatije in predstavlja tisti toksični učinek zdravila, ki omejuje kumulativni odmerek.

Delovanje srca je treba oceniti pred zdravljenjem z doksorubicinom in ga je treba kontrolirati ves čas zdravljenja, da bi čim bolj zmanjšali tveganje hude okvare srca. Tveganje je mogoče zmanjšati z rednim spremljanjem LVEF med zdravljenjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe doksorubicina ob prvem znaku okvarjenega delovanja. Med ustreznimi kvantitativnimi metodami za ocenjevanje delovanja srca (oceno LVEF) sta multipla prožena radionuklidna angiografija (MUGA) in ehokardiografija (ultrazvok). Priporočljiva je izhodiščna ocena srca z EKG ter MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za izrazitejšo kardiotsičnost. Ocenjevanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Postopek ugotavljanja mora biti enak ves čas spremljanja.

Verjetnost za pojav kongestivnega srčnega popuščanja, ki jo pri kumulativnem odmerku  $300 \text{ mg/m}^2$  ocenjujejo na okoli 1 do 2 %, se polagoma povečuje do celotnega kumulativnega odmerka od  $450$  do  $550 \text{ mg/m}^2$ . Potem se tveganje kongestivnega srčnega popuščanja strmo poveča, zato je priporočljivo, da največji kumulativni odmerek ne preseže  $550 \text{ mg/m}^2$ . Če ima bolnik druge potencialne dejavnike tveganja za pojav kardiotsičnih učinkov (kardiovaskularno bolezen v anamnezi, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni, predhodno ali sočasno obsevanje predela mediastinuma/perikarda ali sočasno zdravljenje z zdravili, ki lahko zmanjšajo krčljivost srca, npr. s ciklofosfamidom ali 5-fluorouracilom), se lahko kardiotsičnost doksorubicina pojavi pri manjših kumulativnih odmerkih in delovanje srca je treba natančno kontrolirati.

Toksičnost doksorubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov je verjetno aditivna.

#### Delovanje jeter

Glavna pot odstranjevanja doksorubicina je hepatobiliarni sistem. Pred zdravljenjem z doksorubicinom in med njim je treba kontrolirati skupni bilirubin v serumu. Bolniki z zvišanim bilirubinom imajo lahko počasnejši očistek zdravila in skupna toksičnost se lahko poveča. Za te bolnike so priporočljivi manjši odmerki (glejte poglavje 4.2, Odmerjanje in način uporabe). Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo dobiti doksorubicina (glejte poglavje 4.3, Kontraindikacije).

#### Hematotoksičnost

Doksorubicin lahko povzroči mielosupresijo (glejte poglavje 4.8). Hematološko stanje je treba oceniti pred vsakim ciklusom zdravljenja z doksorubicinom in med njim; ocena mora vključevati diferencialno belo krvno sliko. Od odmerka odvisna, reverzibilna levkopenija in/ali granulocitopenija (nevtropenija) je prevladujoča manifestacija hematotoksičnosti doksorubicina in je najpogostejši akutni toksični učinek tega zdravila, ki omejuje odmerek. Levkopenija in nevtropenija po navadi dosežeta najnižjo točko od 10 do 14 dni po uporabi zdravila; bela krvna slika in število nevtrofilcev se večinoma normalizirata do 21. dne. Če se krvne vrednosti ne normalizirajo, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali podaljšanje presledka med odmerki. Pojavita se lahko tudi trombocitopenija in anemija. Med kliničnimi posledicami hude mielosupresije so zvišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitev, tkivna hipoksija ali smrt.

#### Sekundarna levkemija

Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, je bila opisana sekundarna levkemija s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša, če so takšna zdravila uporabljena skupaj z antineoplastiki, ki poškodujejo DNA, ali če so uporabljena pri bolnikih, ki so bili pred tem intenzivno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili, oz. po povečanju odmerka antraciklinov. Ta levkemija ima lahko obdobje latence od 1 do 3 let.

#### Kancerogenost, mutagenost in okvara plodnosti

Doksorubicin se je v testih *in vitro* in *in vivo* izkazal za genotoksičnega in mutagenega.

Pri ženskah lahko doksorubicin v obdobju med uporabo povzroči neplodnost. Doksorubicin lahko povzroči amenorejo (glejte poglavje 4.8). Kot kaže, se ovulacija in menstruacija po prekinitvi zdravljenja obnovita, vendar pa se lahko pojavi tudi prezgodnja menopavza.

Doksorubicin je mutagen in lahko povzroči kromosomsko okvaro humanih spermijev. Oligospermija ali azospermija sta lahko stalni, vendar so poročali tudi, da se v nekaterih primerih nastajanje in gibljivost spermijev vrneta na normalno raven. To se lahko zgodi več let po koncu zdravljenja. Moški, ki dobivajo doksorubicin, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Spolno dejavni moški in ženske, ki dobivajo doksorubicin, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

#### Intravezikalna uporaba

Intravezikalna uporaba doksorubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (tj. disurijo, pogosto uriniranje, nikturijo, strangurijo, hematurijo, nekrozo stene sečnega mehurja).

Posebna pozornost je potrebna v primeru težav s katetrom (tj. zapora uretre zaradi vraščanja intravezikalnega tumorja).

Intravezikalna uporaba je kontraindicirana v primeru tumorjev, ki so prodrli v steno sečnega mehurja (več kot T1).

Zdravila se ne sme poskušati uporabiti pri bolnikih z invazivnimi tumorji, ki so prodrli v steno sečnega mehurja, okužbami sečil ali vnetnimi stanji v sečnem mehurju.

#### Radioterapija

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani, so sedaj obsevani ali se pri njih načrtuje obsevanje. Pri takšnih bolnikih v primeru uporabe zdravila Xorucin obstaja posebno tveganje lokalnih reakcij na predelu obsevanja (spominska reakcija oz. "recall"). S tem v zvezi so poročali o hudi hepatotoksičnosti (okvara jeter), včasih s smrtnim izidom. Predhodno obsevanje mediastinuma poveča kardiotoksičnost doksorubicina. Še zlasti v tem primeru ni dovoljeno preseči kumulativnega odmerka 400 mg/m<sup>2</sup>.

#### Zdravila proti raku:

Doksorubicin lahko poveča toksičnost drugih zdraviljenj proti raku. Opisani so primeri poslabšanja hemoragičnega cistitisa, povzročene s ciklofosamidom, in večje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Tako kot med uporabo drugih citotoksičnih zdravil so tudi med uporabo doksorubicina poročali o tromboflebitisu in trombemboličnih pojavih, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8, "Neželeni učinki").

#### Cepiva

Tega zdravila na splošno ni priporočljivo uporabljati skupaj z živimi, oslavljenimi cepivi. Bolniki se morajo izogniti stiku z osebami, ki so bile pred kratkim cepljene proti poliomielitisu.

#### Drugo:

Bolniki s prekomerno telesno maso (tj. takšni s telesno maso > 130 % idealne) imajo manjši sistemski očistek doksorubicina (glejte poglavje 4.2, "Odmerjanje in način uporabe").

Zaradi obsežne presnove purina, ki spremlja z zdravili povzročeno hitro lizo neoplastičnih celic (sindrom tumorske lize), lahko doksorubicin povzroči hiperurikemijo (glejte poglavje 4.8, "Neželeni učinki"). Po začetnem zdravljenju je treba ovrednotiti ravni sečne kisline, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina v krvi. Možne zaplete sindroma tumorske lize je mogoče omejiti na najmanjšo mero s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije.

Bolniku je treba povedati, da lahko urin postane rdečkast, zlasti po prvem odvajanju po uporabi zdravila,

vendar to ni razlog za skrb.

Zbadajoč ali pekoč občutek na mestu uporabe lahko pomeni majhno ekstravazacijo. Če obstaja sum na ekstravazacijo ali če do nje pride, je treba injiciranje prekiniti in ga ponoviti na drugi žili. 24-urno hlajenje predela lahko zmanjša nelagodje. Bolnika je treba natančno kontrolirati več tednov. Potrebno je lahko kirurško ukrepanje (glejte poglavje 4.8, "Neželeni učinki").

Zdravilo Xorucin vsebuje metilparahidroksibenzoat, ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele) in v izjemnih primerih bronhospazem.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Kardiotoksičnost doksorubicina poveča predhodna ali sočasna uporaba drugih antraciklinov, drugih potencialno kardiotoksičnih zdravil (npr. 5-fluorouracila, ciklofosfamida ali paklitaksela), ali zdravil, ki lahko vplivajo na srčno funkcijo (kot so kalcijevi antagonisti). Če je doksorubicin uporabljen hkrati z omenjenimi zdravili, je treba skrbno spremljati srčno funkcijo.

Uporabo trastuzumaba v kombinaciji z antraciklini (npr. doksorubicinom) spremlja veliko tveganje za kardiotoksičnost. Trenutno se trastuzumaba in antraciklinov ne sme uporabljati v kombinaciji, razen v dobro kontroliranih kliničnih študijah, kjer poteka kontrola srčne funkcije. Če so antraciklini uporabljeni po koncu zdravljenja s trastuzumabom, se lahko poveča tveganje za kardiotoksičnost. Če je mogoče, bi moral biti med koncem zdravljenja s trastuzumabom in začetkom zdravljenja z antraciklini dovolj dolg presledek (do 22 tednov). Skrbno nadziranje srčne funkcije je obvezno.

Drugi hepatotoksični načini zdravljenja (npr. uporaba 6-merkaptopurina) lahko povečajo hepatotoksičnost doksorubicina.

Doksorubicin se presnovi preko citokromoma P450 (CYP450) in je substrat Pgp-transporterja. Sočasna uporaba zaviralcev CYP450 in/ali Pgp lahko poveča koncentracijo doksorubicina v plazmi in tako poveča njegovo toksičnost. Nasprotno lahko sočasna uporaba induktorjev CYP450, npr. rifampicina in barbituratov, zmanjša koncentracijo doksorubicina v plazmi in zmanjša njegovo učinkovitost.

Ciklosporin, zaviralec CYP3A4 in Pgp, zveča AUC doksorubicina za 55 % in doksorubicinola za 350 %. Takšna kombinacija lahko zahteva prilagoditev odmerka. Tudi za cimetidin je ugotovljeno, da zmanjša plazemski očistek doksorubicina in poveča njegovo AUC.

Če je paklitaksel uporabljen v kratkem času pred doksorubicinom, lahko zmanjša očistek doksorubicina in poveča njegovo koncentracijo v plazmi. Nekateri podatki kažejo, da je to medsebojno delovanje manj izrazito, če je doksorubicin uporabljen pred paklitakselom.

Barbiturati lahko pospešijo plazemski očistek doksorubicina, sočasna uporaba fenitoina pa lahko zmanjša koncentracijo fenitoina v plazmi.

Po sočasni uporabi doksorubicina in ritonavirja so poročali o večji koncentraciji doksorubicina v serumu.

Toksični učinki zdravljenja z doksorubicinom se v kombinaciji z drugimi citostatiki (npr. s citarabinom, cisplatinom, ciklofosfamidom) lahko povečajo. Nekroze debelega črevesa z močno krvavitvijo in hudimi okužbami v povezavi s kombiniranimi zdravljenji s citarabinom.

Klozapin lahko poveča tveganje in izrazitost hematološke toksičnosti doksorubicina.

Med zdravljenjem z doksorubicinom se lahko pojavi izrazita nefrotoksičnost amfotericina B.

Doksorubicin se hitro presnovi in izloči pretežno skozi biliarni sistem, zato lahko sočasna uporaba hepatotoksičnih kemoterapevtikov (npr. merkaptopurina, metotreksata, streptozocina) poveča toksičnost doksorubicina zaradi zmanjšane jetrne očistka zdravila. Če je sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi zdravili nujno, je treba odmerjanje doksorubicina prilagoditi.

Doksorubicin je močna radiosenzibilizacijska snov ("radiosenzibilizator") in lahko izzove povratne reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Vsako predhodno, sočasno ali poznejše zdravljenje z obsevanjem lahko poveča kardiotoksičnost ali hepatotoksičnost doksorubicina. To velja tudi za sočasno zdravljenje s kardiotoksičnimi ali hepatotoksičnimi zdravili.

Doksorubicin lahko povzroči poslabšanje hemoragičnega cistitisa, nastalega zaradi predhodnega zdravljenja s ciklofosfamidom.

Zdravljenje z doksorubicinom lahko povzroči zvišanje sečne kisline v serumu, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravil, ki znižujejo sečno kislino.

Doksorubicin lahko zmanjša biološko uporabnost digoksina.

Med zdravljenjem z doksorubicinom bolnikov ni dovoljeno cepiti z aktivnimi cepivi, preprečiti pa je treba tudi stik z osebami, ki so bile pred kratkim cepljene proti otroški paralizi.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

##### *Nosečnost:*

Doksorubicin se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Na splošno je citostatike med nosečnostjo dovoljeno uporabljati le ob strogih indikacijah in koristi zdravila za mater je treba pretehtati v primerjavi z možnimi nevarnostmi za plod. Pri živalih je doksorubicin učinkoval na zarodke in plodove in je bil teratogen (glejte poglavje 5.3, "Predklinični podatki o varnosti").

Med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem morajo moški in ženske uporabljati učinkovito kontracepcijo.

##### *Dojenje:*

Poročali so, da se doksorubicin pri človeku izloča v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z doksorubicinom je treba dojenje prekiniti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi pogostega pojavljanja navzee in bruhanja je treba bolnikom odsvetovati vožnjo in upravljanje s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Zdravljenje z doksorubicinom pogosto povzroči neželene učinke. Nekateri od teh učinkov so tako resni, da zahtevajo natančno kontroliranje bolnika. Na pogostnost in vrsto neželenih učinkov vplivata hitrost dajanja in odmerek. Supresija kostnega mozga je akuten, a večinoma prehodni neželeni učinek, ki omejuje odmerek. Med kliničnimi posledicami toksičnosti doksorubicina za kostni mozeg in njegove hematotoksičnosti so lahko povišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitev, tkivna hipoksija ali smrt. Navzea in bruhanje ter alopecija se pojavijo pri skoraj vseh bolnikih.

*Ocena pogostnosti:* zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

	Pogosti	Občasni	Redki	Ni znano
--	---------	---------	-------	----------



Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa, septikemija			
Benigne in maligne novotvorbe			sekundarna levkemija med uporabo v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA (glejte poglavje 4,4), sindrom tumorske lize	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	supresija kostnega mozga, levkopenija in nevtropenija			trombocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema			anafilaktične reakcije	
Bolezni endokrinega sistema				navali vročine
Očesne bolezni			konjunktivitis	
Srčne bolezni	kardiomiopatija (2 %, npr. zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata, dispneja)  spremembe EKG (npr. sinusna tahikardija, tahiaritmija, ventrikularna tahikardija, bradikardija, kračni blok)			aritmija, srčno popuščanje
Žilne bolezni		flebitis		tromboflebitis, tromboembolija
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, mukozitis, anoreksija, driska	gastrointestinalna krvavitev, bolečine v trebuhu, pojavijo se lahko razjede sluznice v ustih, žrelu, požiralniku in prebavilih; v kombinaciji s citarabinom so bile opisane razjede in nekroza kolona, zlasti slepega črevesa (cekuma) (glejte poglavje 4.5)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				bronhospazem, radiacijski pnevmonitis
Bolezni kože in podkožja	alopecija	srbenje, lokalna preobčutljivostna reakcija na obsevalnem polju (spominska	urtikarija, izpuščaj, lokalne eritematozne reakcije vzdolž vene, uporabljene za injiciranje, hiperpigmentacija kože in	tkivna hipoksija

		reakcija)	nohtov, oniholiza	
Bolezni sečil	lokalne reakcije (kemični cistitis) se lahko pojavijo pri intravezikalnem zdravljenju (tj. dizurija, pogosto uriniranje, nikturija, strangurija, hematurija, nekroza stene sečnega mehurja)			akutna odpoved ledvic, hiperurikemija (glejte poglavje 4.4)
Motnje reprodukcije in dojk				amenoreja, oligospermija, azospermija (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		dehidracija	anafilaktične reakcije, drgetanje, povišana telesna temperatura, omotica	zbadajoč ali pekoč občutek na mestu dajanja zdravila (glejte poglavje 4.4) splošno slabo počutje/šibkost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatotoksičnost, prehodno zvišanje jetrnih encimov
Kirurški in drugi medicinski posegi				ekstravazacija lahko povzroči hudo flegmono, vezikacijo in lokalno nekrozo tkiva, ki lahko zahteva kirurško ukrepanje (vključno s presaditvami kože) (glejte poglavje 4.4)

#### Pomožna snov:

Metil-4-hidroksibenzoat (Ph. Eur.) lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, vključno z zapoznelimi reakcijami in, redko, bronhospazem (skrčitev bronhov).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicina lahko povzroči mielosupresijo (zlasti levkopenijo in trombocitopenijo), na splošno od 10 do 14 dni po prevelikem odmerjanju, toksične učinke na prebavilih (zlasti mukozitis) in akutne srčne spremembe, ki se lahko pojavijo v 24 urah. Zdravljenje vključuje intravenske antibiotike, transfuzijo granulocitov in trombocitov ter zdravljenje prebavnih simptomov in učinkov na srce. Razmisliti je treba o premestitvi bolnika v sterilno sobo in uporabo hemopoetskega rastnega faktorja.

Enkratni odmerki 250 mg in 500 mg doksorubicina so se izkazali za smrtne.

Kronično preveliko odmerjanje s kumulativnim odmerkom več kot 550 mg/m<sup>2</sup> poveča tveganje za kardiomiopatijo in lahko povzroči srčno odpoved, ki ga je treba zdraviti po konvencionalnih smernicah. Zapoznela srčna odpoved se lahko pojavi do šest mesecev po prevelikem odmerjanju.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki; antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine)  
Oznaka ATC: L01DB01

Doksorubicin je antraciklinski antibiotik. Mehanizem njegovega delovanja ni povsem pojasnjen. Domnevno zdravilo Xorucin deluje antineoplastično prek citotoksičnih mehanizmov delovanja, zlasti interkalacije v DNA, zavrtjem encima topoizomeraze II in nastajanjem reaktivnih vrst kisika. Vse to ima škodljiv vpliv na sintezo DNA: interkalacija molekule doksorubicina zavre polimerazi RNA in DNA, ker zmoti prepoznavanje baz in specifičnost zaporedja. Zavrtje topoizomeraze II povzroči prelome enojne in dvojne vijačnice DNA. Razklenitev DNA je tudi posledica kemične reakcije z visokoreaktivnimi vrstami kisika, npr. hidroksilnim radikalom  $\text{OH}^\bullet$ . Posledica so mutageneza in kromosomske aberacije.

Kot kaže, je specifičnost toksičnega delovanja doksorubicina povezana predvsem s proliferacijsko dejavnostjo normalnega tkiva. Zato so glavna normalna tkiva, ki so prizadeta, kostni mozeg, prebavila in spolne žleze.

Pomemben vzrok za neuspeh zdravljenja z doksorubicinom in drugimi antraciklini je razvoj odpornosti. Pri premagovanju odpornosti celic na doksorubicin se uporabljajo antagonisti kalcija, kot je verapamil, saj je glavni cilj celična membrana. Verapamil zavre transport skozi počasne kalcijeve kanalčke in lahko poveča celični prevzem doksorubicina. Kombinacijo doksorubicina in verapamila spremljajo hudi kardiotoksični učinki.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Porazdelitev

Po intravenskem injiciranju se doksorubicin hitro odstrani iz krvi in se široko porazdeli po tkivih, vključno s pljuči, jetri, srcem, vranico, bezgavkami, kostnim mozgom in ledvicami. Volumen porazdelitve je približno 25 litrov. Stopnja vezave na beljakovine je od 60 do 70 %.

Doksorubicin ne prehaja skozi krvnomožgansko pregrado, čeprav lahko doseže večje ravni v likvorju v primeru metastaz na možganih ali levkemične diseminacije v možganih. Doksorubicin se hitro porazdeli v ascites, kjer doseže večje koncentracije kot v plazmi. Doksorubicin se izloča v materino mleko.

### Izločanje

Odstranjevanje doksorubicina iz krvi poteka v treh fazah s povprečnimi razpolovnimi časi 12 minut (porazdelitev), 3,3 ure in približno 30 ur. Doksorubicin se hitro presnovi v jetrih. Glavni presnovek je farmakološko aktivni doksorubicinol. Drugi presnovki so deoksirubicinov aglikon, glukuronidni in sulfatni konjugat. Približno 40 do 50 % odmerka se izloči v žolču v 7 dneh; od tega se približno polovica izloči kot nespremenjeno zdravilo in ostanek kot presnovki. Samo od 5 do 15 % uporabljenega odmerka se izloči v urinu.

### Posebne skupine bolnikov

Ker poteka odstranjevanje doksorubicina predvsem prek jeter, okvara delovanja jeter upočasni njegovo izločanje in tako podaljša zadrževanje in kopičenje v plazmi in tkivih. Na splošno je priporočljivo zmanjšanje odmerka.

Čeprav je izločanje skozi ledvice manj pomembna pot izločanja doksorubicina, lahko huda okvara ledvic poslabša skupno izločanje in zahteva zmanjšanje odmerka.

V študiji bolnikov s prekomerno telesno maso (> 130 % idealne telesne mase) je bil očistek doksorubicina manjši, njegov razpolovni čas pa daljši kot pri kontrolni skupini z normalno telesno maso. Morda bo treba pri bolnikih s prekomerno telesno maso prilagoditi odmerek.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih iz literature kažejo, da doksorubicin vpliva na plodnost, je embrio- in fetotoksičen ter teratogen. Drugi podatki kažejo, da je doksorubicin mutagen.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat  
laktoza monohidrat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo ne sme priti v stik z nobeno raztopino, ki ima alkalen pH, ker to povzroči hidrolizo zdravila. Doksorubicina se ne sme mešati s heparinom in 5-fluorouracilom, ker lahko nastane precipitat. Doksorubicina ni priporočljivo mešati z drugimi zdravili, dokler ni na voljo specifičnih podatkov o kompatibilnosti.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 4 leta

Po pripravi: Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C in za 48 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

*Pred prvo uporabo:* Za shranjevanje ni posebnih pogojev.

*Med uporabo:* Glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna prozorna viala iz stekla tipa I z nominalno polnilno kapaciteto 8 ml; viala ima zamašek iz bromobutilne gume s silikatnim polnilom (tip I) in aluminijsko zaporko s polipropilensko ploščico.

Viala bo pakirana v zaščitnem plastičnem omotu.

*Velikost pakiranja:*

1 viala z 10 mg doksorubicinijevega klorida

Brezbarvna prozorna viala iz stekla tipa I z nominalno polnilno kapaciteto 30 ml ali 50 ml, viala ima zamašek iz bromobutilne gume s silikatnim polnilom (tip I) in aluminijsko zaporko s polipropilensko ploščico.

Viala bo pakirana v zaščitnem plastičnem omotu.

*Velikost pakiranja:*

1 viala s 50 mg doksorubicinijevega klorida.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Doksorubicin je močno citotoksično zdravilo; predpisati, pripravljati in dajati ga smejo samo strokovnjaki, usposobljeni za varno uporabo zdravila. Pri ravnanju z doksorubicinom, njegovi pripravi in odlaganju je treba upoštevati naslednje smernice.

### Priprava

1. Rekonstitucijo praška in prenos v brizge ali infuzijske vrečke je treba opraviti v namenskih prostorih, po možnosti v enoti z laminarnim pretokom zraka.
2. Osebe mora biti ustrezno zaščiteno s primernimi oblačili, rokavicami, maskami in zaščito za oči.
3. Noseče ženske ne smejo imeti opravka s citotoksičnimi zdravili.

### Priprava injekcije

Vsebino viala je treba rekonstituirati z vodo za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, tako da ima raztopina koncentracijo 2 mg/ml.

### *Uporaba:*

Intravensko dajanje doksorubicina mora potekati zelo pazljivo. Zdravilo je priporočljivo dati po sistemu s prosto intravensko tekočo 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali infuzijo 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze, ki ne sme trajati manj kot 3 do 5 minut. Takšen način zmanjša tveganje tromboze in perivenske ekstravazacije, ki povzroči hudo flegmono, vezikacijo in nekrozo tkiva; poleg tega takšen način omogoča izpiranje vene po dajanju zdravila. Hitrost dajanja je odvisna od velikosti vene in od odmerka. Injiciranje z neposrednim potiskom ni priporočljivo, ker obstaja tveganje ekstravazacije. Ta se lahko pojavi celo v primeru, da po aspiraciji z iglo ustrezno priteče kri.

### Kontaminacija

1. Če pride zdravilo v stik s kožo ali očmi, je treba prizadeti predel sprati z veliko količino vode ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije. Za ublažitev prehodnega zbadanja na prizadetem predelu kože je mogoče uporabiti nevtrarno kremo. Če so prizadete oči, je treba poiskati zdravniški nasvet.
2. V primeru razlitja je treba uporabiti 1 % raztopino natrijevega hipoklorita s tkanino/gobo, shranjeno v namenskem prostoru. Dvakrat splaknite z vodo. Vse uporabljene tkanine dajte v plastično vrečko in zapečatite za sežig.

### Odlaganje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Íslandija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/10/01681/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 28. 07. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.10.2015