

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Doksorubicin Accord 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida

Ena 5 ml viala vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida.

Ena 10 ml viala vsebuje 20 mg doksorubicinijevega klorida.

Ena 25 ml viala vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida.

Ena 50 ml viala vsebuje 100 mg doksorubicinijevega klorida.

Ena 100 ml viala vsebuje 200 mg doksorubicinijevega klorida.

**Pomožna snov z znanim učinkom:** Vsebuje 3,5 mg/ml natrija (0,15 mmol)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo je bistra rdeča raztopina z razponom vrednosti pH med 2,5 in 3,5 ter osmolarnostjo med 270 mOsm/kg do 320 mOsm/kg.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Doksorubicin Accord je indicirano za zdravljenje naslednjih novotvorb.

Primeri vključujejo:

- drobnocelični pljučni rak
- rak dojk
- napredovali rak jajčnikov
- intravezikalno za raka sečnega mehurja
- neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje osteosarkoma
- napredovali sarkom mehkih tkiv pri odraslih
- Ewingov sarkom
- Hodgkinova bolezen
- ne-Hodgkinov limfom
- akutna limfatična levkemija
- akutna mieloblastna levkemija
- napredovali multipli mielom
- napredovali ali ponovljeni karcinom endometrija
- Wilmov tumor
- napredovali papilarni/folikularni rak ščitnice
- anaplastični rak ščitnice
- napredovali nevroblastom

Doksorubicin se pogosto uporablja v režimih kombinirane kemoterapije z drugimi citotoksičnimi zdravili.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Doksorubicin Accord se sme dati le pod nadzorom usposobljenega zdravnika z izčrpnimi izkušnjami iz citotoksičnega zdravljenja. V času zdravljenja je treba bolnike skrbno in pogosto nadzirati (glejte poglavje 4.4)

Zaradi tveganja **kardiomiopatije**, ki je pogosto smrtna, je treba pred vsako uporabo pretehtati tveganja in koristi za posamičnega bolnika.

Doksorubicin se daje intravensko ali intravezikalno in se ga ne sme uporabljati peroralno, subkutano, intramuskularno ali intratekalno. Doksorubicin se lahko daje intravensko v obliki nekajminutnega bolusa, kot kratka infuzija (do 1 ure) ali kot neprekinjena infuzija v trajanju do 96 ur.

Raztopino se daje prek cevke prosto tekoče intravenske infuzije 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopine dekstroze za injiciranje v trajanju 3 do 10 minut. Ta tehnika zmanjša tveganje tromboflebitisa ali perivenske ekstravazacije, ki lahko povzroči resen lokalni celulitis, nastajanje mehurjev in nekrozo tkiva. Neposrednega intravenskega injiciranja ne priporočamo zaradi tveganja ekstravazacije, ki se lahko pojavi kljub ustreznemu vračanju krvi ob igelni aspiraciji.

### Intravenska aplikacija

Odmerjanje doksorubicina je odvisno od režima odmerjanja, splošnega stanja in predhodnega zdravljenja bolnika. Načrt dajanja odmerkov doksorubicinijevega klorida se razlikuje glede na indikacijo (solidni tumorji ali akutna levkemija) in glede na uporabo v specifičnem terapevtskem režimu (kot samostojna učinkovina ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi učinkovinami ali kot del multidisciplinarnih postopkov, ki vključujejo kombinacijo kemoterapije, operativnih posegov in radioterapije ter hormonskega zdravljenja).

### Monoterapija

Odmerek se običajno izračuna na podlagi telesne površine ( $\text{mg/m}^2$ ). Na tej podlagi se priporoča odmerek 60 – 75  $\text{mg/m}^2$  telesne površine vsake tri tedne, če se doksorubicin uporablja kot samostojno zdravilo.

### Kombinirani režim

Če se daje doksorubicinijev klorid v kombinaciji z drugimi zdravili proti tumorjem s prekrivajočo se toksičnostjo, kot so veliki odmerki i.v. ciklofosfamida ali podobnih antraciklinskih spojin kot so daunorubicin, idarubicin in/ali epirubicin, je treba odmerek doksorubicina zmanjšati na 30–60  $\text{mg/m}^2$  vsake 3–4 tedne.

Pri bolnikih, ki ne morejo prejeti polnega odmerka (npr. v primeru imunosupresije, starosti), je alternativni odmerek 15–20  $\text{mg/m}^2$  telesne površine na teden.

### Intravezikalna aplikacija

Doksorubicin se lahko daje z intravezikalno instilacijo za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja ali kot profilaksa proti ponovitvi tumorja po transuretralni resekciji (T.U.R) pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev. Priporočeni odmerek doksorubicinijevega klorida za lokalno intravezikalno zdravljenje površinskih tumorjev sečnega mehurja je 30–50 mg v 25–50 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje na instilacijo. Optimalna koncentracija je približno 1 mg/ml. Raztopina mora ostati v sečnem mehurju 1 do 2 uri. V tem času je treba bolnika obrniti za 90° vsakih 15 minut. Bolnik 12 ur pred zdravljenjem ne sme piti nobenih tekočin, da ne pride do neželenega razredčenja z urinom (to zmanjša nastajanje urina na približno 50 ml/h). Instilacija se lahko ponovi v enotedenskih ali enomesečnih intervalih, odvisno od tega, ali je zdravljenje terapevtsko ali profilaktično.

### **Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter**

Ker se doksorubicinijev klorid izloča pretežno skozi jetra in žolč, je morda izločanje zdravila zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali oviranim pretokom žolča, kar ima lahko hude sekundarne učinke.

Splošno priporočilo za prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter temelji na koncentraciji bilirubina v serumu:

| Bilirubin v serumu | Priporočeni odmerek |
|--------------------|---------------------|
| 1,2–3,0 mg/100 ml  | 50 %                |
| 3,1–5,0 mg/100 ml  | 25 %                |

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

### **Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic**

Pri bolnikih z renalno insuficienco (stopnja glomerurne filtracije (GFR) < 10 ml/min), je treba dati samo 75 % načrtovanega odmerka.

V izogib kardiomiopatiji se priporoča, da kumulativni skupni odmerek (v celem življenju) doksorubicina (vključno s podobnimi zdravili, kot je daunorubicin) ne preseže 450–550 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Pri bolnikih s sočasno boleznijo srca, ki prejemajo mediastinalno **in/ali srčno obsevanje, bolnikov, ki so se predhodno zdravili z alkilirajočimi zdravili in pri bolnikih z visokim tveganjem (z arterijsko hipertenzijo že > 5 let, s predhodno koronarno, valvularno ali miokardijsko poškodbo srca, s starostjo več kot 70 let)** se ne sme preseči največjega skupnega odmerka 400 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Pri teh bolnikih je treba nadzirati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

### **Odmerjanje pri pediatrični populaciji**

Morda bo treba odmerek pri otrocih zmanjšati, glejte protokol zdravljenja in strokovno literaturo.

### **Bolniki s prekomerno telesno maso in bolniki z neoplastično infiltracijo kostnega mozga**

Morda bo treba pri bolnikih s prekomerno telesno maso in bolnikih z neoplastično infiltracijo kostnega mozga pomisliti na zmanjšan začetni odmerek ali podaljšan interval med odmerki (glejte poglavje 4.4).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino doksorubicinijev klorid ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

*Kontraindikacije za intravensko dajanje:*

- preobčutljivost na antracendione ali druge antracikline
- izrazita persistentna mielosupresija in/ali hud stomatitis, ki ga povzroči predhodno zdravljenje z drugimi citotoksičnimi zdravili in/ali obsevanje
- predhodno zdravljenje z največjim kumulativnim odmerkom doksorubicina in/ali drugih antraciklinov (npr. daunorubicina, epirubicina, idarubicina) in antracenedioni (glejte poglavje 4.4)
- generalizirana okužba
- hudo okvarjeno delovanje jeter
- hude aritmije, srčno popuščanje, predhodni miokardni infarkt, akutna vnetna bolezen srca
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

*Kontraindikacije za intravezikalno dajanje:*

- invazivni tumorji, ki so prebili steno mehurja (stopnje več kot T1)
- vnetje mehurja
- hematurija
- težavna uvedba sečnega katetra (npr. pri velikih intravezikalnih tumorjih)
- dojenje (glejte poglavje 4.6)
- preobčutljivost na druge antracikline ali antracendione (glejte poglavje 4.4)
- okužbe sečil

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

Zdravilo Doxorubicin Accord je dovoljeno dajati le pod nadzorom usposobljenega zdravnika z izkušnjami v citotoksičnem zdravljenju za i.v. ali intravezikalno uporabo. Doksorubicinijev klorid lahko okrepi toksičnost drugih zdravljenj proti raku. Bolnike je treba skrbno spremljati glede možnih kliničnih zapletov, zlasti starejše bolnike, bolnike s srčnimi boleznimi v anamnezi ali s supresijo kostnega mozga ali bolnike, predhodno zdravljene z antraciklini ali obsevanjem mediastinuma.

Pri začetnem zdravljenju z doksorubicinom je treba bolnika skrbno opazovati in opravljati obsežne laboratorijske preiskave. Zato se priporoča, da bolnike vsaj v prvi fazi zdravljenja hospitalizirate. Doksorubicin lahko povzroči neplodnost v času dajanja zdravila.

Bolniki morajo najprej okrevati od posledic akutne toksičnosti citotoksičnega zdravljenja (kot so stomatitis, nevtropenija, trombocitopenija in generalizirane okužbe), preden se začnejo zdraviti z doksorubicinom.

Pred zdravljenjem z doksorubicinom ali med njim se priporočajo naslednji kontrolni pregledi (pogostnost teh pregledov je odvisna od splošnega stanja, odmerka in sočasno uporabljenih zdravil):

- radiografija pljuč, prsnega koša in EKG
- redna kontrola delovanja srca (iztisnega deleža levega prekata (LVEF) z npr. EKG, ultrazvočna kardiografija in večvhodna radionuklidna arteriografija (*multi-gated radionuclide angiography* – MUGA)
- dnevni pregledi ustne votline in žrela glede sluzničnih sprememb
- krvne preiskave: hematokrit, trombociti, diferencialna bela krvna slika, SGPT, SGOT, LDH, bilirubin, sečna kislina.

##### Nadzor zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo, da opravite meritve delovanja jeter z običajnimi preiskavami kot so AST, ALT, ALP in bilirubin ter preiskave delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

##### Nadzor iztisnega deleža levega prekata (*left ventricular function* – LVEF)

Opraviti morate analizo LVEF z ultrazvokom ali scintigrafijo srca, da optimirate stanje bolnikovega srca. To preiskavo opravite pred začetkom zdravljenja in po vsakem akumuliranem odmerku približno 100 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavje 4.4).

##### Delovanje srca

Kardiotoksičnost je tveganje zdravljenja z antraciklini, ki se lahko kaže v obliki zgodnjih (tj. akutnih) ali poznih (tj. zakasnelih) dogodkov.

*Zgodnji (tj. akutni) dogodki:* Zgodnjo kardiotsičnost doksorubicina predstavljajo zlasti sinusna tahikardija in/ali abnormalnosti na EKG, kot je nespecifična sprememba valov ST-T. Poročali so o tahiaritmijah, vključno s prezgodnjim skrčenjem prekata in prekatno tahikardijo, bradikardijo ter atrioventrikularnim in kračnim blokom. Ti simptomi nakazujejo akutno prehodno toksičnost, vendar običajno ne nakazujejo posledičnega razvoja zakasnjene kardiotsičnosti in na splošno niso vzrok za prekinitve zdravljenja z doksorubicinom. Sploščenje ali razširjenje kompleksa QRS čez običajne meje lahko kaže na kardiomiopatijo, izzvano z doksorubicinijevim kloridom. Praviloma pri bolnikih z normalno izhodiščno vrednostjo LVEF (= 50 %) 10-odstotno zmanjšanje absolutne vrednosti ali padec pod 50-odstotni prag kaže na srčno disfunkcijo. V takih primerih je treba zdravljenje z doksorubicinijevim kloridom skrbno pretehtati.

*Pozni (tj. zakasneli) dogodki:* Zakasnela kardiotsičnost se običajno razvije pozno v teku zdravljenja z doksorubicinom ali v 2 do 3 mesecih po končanju zdravljenja, vendar so poročali tudi o kasnejših dogodkih, ki so se pojavili več mesecev do let po končanem zdravljenju. Zakasnela kardiomiopatija se kaže z zmanjšanim iztisnim deleža levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja (*congestive heart failure* - CHF) kot so dispneja, pljučni edem, edem okončin, kardiomegalija in hepatomegalija, oligurija, ascites, plevralna efuzija in galopirajoči srčni ritem. Poročali so tudi o subakutnih učinkih, kot sta perikarditis/miokarditis. Življenje ogrožajoče kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika kardiomiopatije, ki jo povzročijo antraciklini, in predstavlja kumulativno toksičnost zdravila, ki omejuje odmerek.

Preden se začne bolnik zdraviti z doksorubicinom, je treba oceniti srčno funkcijo in jo nadzirati ves čas zdravljenja, da se kolikor je mogoče zmanjša tveganje za nastanek hude srčne okvare. Tveganje se lahko zmanjša z rednim nadziranjem LVEF v času zdravljenja in s hitro prekinitvijo uporabe doksorubicina pri prvih znakih okvarjene funkcije. Ustrezna kvantitativna metoda za ponovno ocenitev delovanja srca (ocenitev LVEF) vključuje večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO). Izhodiščna ocenitev srca z EKG in slikanjem MUGA ali ECHO se priporoča zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za povečano kardiotsičnost. Ponovno preverjanje LVEF s slikanji MUGA ali ECHO je treba opraviti še zlasti pri večjih, kumulativnih odmerkih antraciklinov. Tehnika, ki se uporablja za ocenitev, mora biti ves čas spremljanja ista.

Verjetnost razvoja kongestivnega srčnega popuščanja, ki se ocenjuje na približno 1 % do 2 % pri kumulativnem odmerku 300 mg/m<sup>2</sup>, počasi narašča do skupnega kumulativnega odmerka 450-550 mg/m<sup>2</sup>. Nato začne tveganje za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja strmo naraščati, zato priporočamo, da se ne prekorači največji kumulativni odmerek 550 mg/m<sup>2</sup>.

Dejavniki tveganja za srčno toksičnost vključujejo aktivno ali mirujočo kardiovaskularno bolezen, predhodno ali sočasno radioterapijo mediastinalnega/perikardialnega področja, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni in sočasno uporabo zdravil, ki lahko zavirajo kontraktilnost srca, ali kardiotsičnih snovi (npr. trastuzumab) in starost nad 70 let. Antraciklinov, vključno z doksorubicinom, ne smemo dajati v kombinaciji z drugimi kardiotsičnimi učinkovinami, razen če natančno spremljamo bolnikovo srčno delovanje (glejte poglavje 4.5). Bolniki, ki prejemajo antracikline po prekinitvi zdravljenja z drugimi kardiotsičnimi učinkovinami, zlasti tistimi z dolgim razpolovnim časom, kot je trastuzumab, so prav tako lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za razvoj kardiotsičnosti. Poročani razpolovni čas trastuzumaba je spremenljiv. Trastuzumab lahko ostane v obtoku do 7 mesecev. Zato se morajo zdravniki izogibati zdravljenju na osnovi antraciklinov do 7 mesecev po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom, kadar je to mogoče. Če to ni mogoče, je treba skrbno spremljati delovanje bolnikovega srca.

Pri bolnikih, ki prejemajo visoke kumulativne odmerke, in pri tistih z dejavniki tveganja je treba skrbno spremljati delovanje srca. Vendar se lahko kardiotsičnost doksorubicina pojavi

pri nižjih kumulativnih odmerkih ne glede na to, ali so prisotni dejavniki tveganja za srce ali ne.

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem srca je treba skrbno pretehtati korist nadaljnjega zdravljenja glede na možno tveganje.

#### Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih obstaja povečano tveganje za razvoj zakasnjene kardiotsičnosti po odmerku doksorubicina. Pri bolnicah je lahko tveganje večje kot pri bolnikih. Za spremljanje tega učinka se priporoča izvajanje rednih naknadnih ocen delovanja srca.

Verjetno je, da se toksičnost doksorubicina in drugih antraciklinov ali antracenedionov seštevajo.

#### Delovanje jeter

Glavna pot izločanja doksorubicina je skozi hepatobiliarni sistem. Skupni bilirubin v serumu je treba oceniti pred zdravljenjem z doksorubicinom in med njim, pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter pa je treba odmerke zmanjšati. Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi bilirubina je lahko očistek zdravila počasnejši in zato splošna toksičnost povečana. Pri teh bolnikih se priporočajo manjši odmerki (glejte poglavje 4.2). Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo prejemati doksorubicina (glejte poglavje 4.3).

#### Hematološka toksičnost in toksičnost kostnega mozga

Tako kot druge citotoksične učinkovine lahko doksorubicin povzroči mielosupresijo. Hematološke profile je treba oceniti pred in med vsakim ciklom terapij z doksorubicinom, vključno s celotno in diferencialno belo krvno sliko, številom rdečih krvničk ter številom krvnih ploščic. Hematološka toksičnost doksorubicina se kaže zlasti v od odmerka odvisni, reverzibilni levkopeniji in/ali granulocitopeniji (nevtropeniji), in je najpogostejša toksičnost tega zdravila, ki omejuje odmerke. Levkopenija in nevtropenija sta lahko hudi (in sta na splošno hujši pri režimih z visokimi odmerki).

Levkopenija in nevtropenija običajno dosežeta najnižjo točko med 10. in 14. dnem po uporabi zdravila; v večini primerov se število belih krvničk/nevtrofilcev vrne na normalne vrednosti do 21. dne pri bolnikih z normalno sposobnostjo regeneracije kostnega mozga.

Če pride do resne supresije kostnega mozga, bo morda potrebna ustrezna podpora kostnemu mozgu (periferne matične celice in/ali kolonije stimulirajoči faktorji [CSF – colony stimulating factors]). Pojavita se lahko tudi trombocitopenija in anemija. Klinične posledice hude mielosupresije vključujejo povišano telesno temperaturo, okužbe, sepsa/septikemijo, septični šok, krvavitev, hipoksijo tkiva ali smrt. Če se pojavi febrilna nevtropenija, je treba nemudoma dati intravenske antibiotike.

#### Sekundarna levkemija

Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini (vključno z doksorubicinom), so poročali o sekundarni levkemiji s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je bolj pogosta, če se ta zdravila uporabljajo v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili, ki povzročajo okvare DNK, če so bili bolniki pred tem močno izpostavljeni citotoksičnim zdravilom ali če so bili odmerki antraciklinov stopnjevani. Te levkemije imajo običajno 1- do 3-letno obdobje latentnosti.

#### Intravezikalna aplikacija

Intravezikalna aplikacija doksorubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (tj. dizurija, pogosto uriniranje, nokturija, strangurija, hematurija, nekroza stene mehurja). Posebna pozornost je potrebna v primeru težav s katetrom (tj. uretralna obstrukcija, ki jo povzroči invazija intravezikalnega tumorja). Intravezikalno dajanje je kontraindicirano pri tumorjih, ki so prebili steno mehurja (stopnje več kot T1).

Pri bolnikih z invazivnimi tumorji, ki so prebili steno mehurja, pri okužbah sečevodov in vnetjih je intravezikalna pot dajanja prepovedana.

### *Ekstravazacija*

Paravenozno napačno injiciranje povzroči lokalno nekrozo in tromboflebitis. Za paravenozno dajanje je značilen pekoč občutek na predelu, kjer je vstavljena infundirna igla. Če pride do ekstravazacije, je treba infundiranje ali injiciranje takoj ustaviti; iglo pustite še kratek čas vstavljeno, nato pa jo po kratki aspiraciji odstranite. V primeru ekstravazacije začnite z intravenskim infundiranjem deksrazoksana najkasneje 6 ur po ekstravazaciji (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za deksrazoksana za odmerjanje in nadaljnje informacije). V primeru, da je deksrazoksana kontraindiciran, se priporoča uporaba 99-odstotnega dimetilsulfoksida (DMSO) lokalno na predel dvakratne velikosti površine prizadetega predela (4 kapljice na 10 cm<sup>2</sup> kožne površine) in ponavljanje tega postopka trikrat dnevno v obdobju, ki ni krajše od 14 dni. Po potrebi premislite o odstranitvi debrisa. Zaradi antagonističnih mehanizmov morate predel po uporabi DMSO ohladiti (vazokonstrikcija proti vazodilataciji), npr. za ublažitev bolečine. Ne uporabljajte DMSO pri bolnikih, ki prejemajo deksrazoksana za zdravljenje z antraciklini povzročene ekstravazacije. Druge ukrepe literatura obravnava različno, zato nimajo znane vrednosti.

### Radioterapija

Poročali so tudi o toksičnosti zaradi obsevanja (miokard, sluznica, koža in jetra). Pri bolnikih, ki so predhodno prejemali radioterapijo, se sočasno zdravijo z radioterapijo ali slednjo načrtujejo, je potrebna posebna previdnost. Pri teh bolnikih je velika nevarnost lokalnih reakcij predhodno obsevanih predelov kože (spominska reakcija oz. »recall«), če se uporablja doksorubicinijev klorid. V tej zvezi so poročali o hudi, včasih smrtni, hepatotoksičnosti (poškodovba jeter). Predhodno obsevanje mediastinuma poveča kardiotoksičnost doksorubicina. Še zlasti v tem primeru ni dovoljeno preseči kumulativnega odmerka 400 mg/m<sup>2</sup>.

### Kancerogeneza, mutageneza, zmanjšanje plodnosti (glejte poglavje 4.6)

Doksorubicin ima lahko genotoksične učinke. Doksorubicin lahko povzroči neplodnost v času dajanja zdravila. Pri ženskah lahko doksorubicin povzroči amenorejo. Čeprav kaže, da se po prekinitvi zdravljenja vrne ovulacija in menstruacija, se lahko pojavi prezgodnja menopavza. Doksorubicin je v študijah na živalih pokazal škodljive učinke na moških reprodukcijskih organih, kar je povzročilo atrofijo testisov, difuzno degeneracijo semenskih tubulov in hipospermijo.

Doksorubicin je mutagen in lahko povzroči kromosomske poškodbe spermijev pri človeku. Oligospermija ali azospermija sta lahko stalni; vendar so poročali tudi, da se v nekaterih primerih nastajanje in gibljivost spermijev vrne na normalno raven. To se lahko pojavi več let po koncu zdravljenja. Moški, ki se zdravijo z doksorubicinom, morajo uporabljati učinkovite metode kontracepcije.

### Embriofetalna toksičnost

Doksorubicin lahko povzroči genotoksičnost. Med zdravljenjem z doksorubicinom in v obdobju po njem morajo bolniki moškega in ženskega spola uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolnikom, ki po koncu zdravljenja želijo imeti otroke, je treba svetovati, naj poiščejo genetsko svetovanje, če je to na voljo (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

### Gastrointestinalna toksičnost

Med zdravljenjem z doksorubicinom se pri bolnikih lahko pojavi mukozitis (večinoma stomatitis, redkeje ezofagitis). Klinični znaki in simptomi mukozitisa vključujejo bolečino ali občutek draženja, eritem, erozije/razjede (pogosto po celotnem stranskem delu jezika in na podjezični sluznici), krvavitve in okužbe. Stomatitis se običajno pojavi kmalu po zaužitju

zdravila in se v hujših primerih lahko v nekaj dneh razvije v razjede na sluznici, vendar običajno izzveni okoli tretjega tedna zdravljenja. Pojavijo se lahko slabost, bruhanje in občasno driska ter bolečine v trebuhu. Hudi primeri bruhanja in driske lahko povzročijo dehidracijo.

Slabost in bruhanje je mogoče preprečiti ali omiliti z ustreznim antiemetičnim zdravljenjem. Pri bolnikih z akutno nelimfoblastno levkemijo, zdravljenih s 3-dnevnim ciklom doksorubicina v kombinaciji s citarabinom, so opisali pojav razjed in nekroze debelega črevesa, zlasti slepega črevesa. Te lahko povzročijo krvavitve ali hude, včasih smrtne okužbe.

#### Terapije proti raku

Doksorubicin lahko okrepi toksičnost drugih zdravljenj proti raku. Poročali so o poslabšanju s ciklofosfamidom povzročenega hemoragičnega cistitisa in okrepitev hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Kot pri drugih citotoksičnih zdravilih so pri uporabi doksorubicina poročali o tromboflebitisu in pojavu trombembolizma, vključno s pljučnim embolizmom (v nekaterih primerih smrtnim) (glejte poglavje 4.8).

#### Cepiva

Uporaba tega zdravila na splošno ni priporočljiva v kombinaciji z živimi, oslavljenimi cepivi. Izogniti se je treba stiku z ljudmi, ki so bile pred kratkim cepljeni proti otroški paralizi. Uporaba živih ali oslavljenih cepiv pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov, vključno z doksorubicinom, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Uporaba uničenih ali inaktiviranih cepiv je mogoča, vendar je lahko odziv na takšna zdravila zmanjšan.

#### Drugo

Sistemski očistek doksorubicina se zmanjša pri debelih bolnikih (tj. > 130 % idealne telesne mase); takšne bolnike je treba skrbno spremljati pri zdravljenju s polnim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

#### Sindrom razpada tumorja

Doksorubicin lahko povzroči hiperurikemijo kot posledico obsežnega katabolizma purina, ki spremlja z zdravili povzročeno hitro lizo neoplastičnih celic (sindrom tumorske lize) (glejte poglavje 4.8). Po začetnem zdravljenju je treba ovrednotiti ravni sečne kisline v krvi, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina. Hidracija, alkalinizacija urina in profilaksa z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije lahko možne zaplete sindroma tumorske lize zmanjšajo na najmanjšo možno mero.

Doksorubicinjev klorid lahko povzroči rdeče obarvan urin. Bolnikom je treba povedati, da to ne predstavlja tveganja za zdravje.

Ob razvoju depresije kostnega mozga ali pri razjedah v ustih odmerka ni dovoljeno ponoviti. Pred slednjimi se lahko pojavijo zgodnji simptomi v obliki pekočega občutka, zato se ponovitev v prisotnosti teh simptomov odsvetuje.

#### Kožne reakcije in preobčutljivostne reakcije

Pogosto se pojavi alopecija in prekinjena rast brade. Ta neželeni učinek je običajno reverzibilen, s popolno ponovno rastjo vseh dlak v dveh do treh mesecih po koncu zdravljenja.

Pojavijo se lahko tudi zardevanje, hiperpigmentacija kože in nohtov, fotosenzitivnost in preobčutljivost obsevane kože (povratna reakcija zaradi izpostavitve sevanju).

V redkih primerih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije. Pri bolnikih, zdravljenih z doksorubicinom, so poročali o urtikariji in anafilaksiji; znaki ali simptomi teh reakcij lahko vključujejo vse od kožnega izpuščaja in pruritusa do zvišane telesne temperature, mrzlice in



šoka. Poročali so tudi o »sindromu roka-noga« (palmoplantarna eritrodisestezija ali akralni eritem).

### Natrij

To zdravilo vsebuje 0,15 mmol (3,5 mg) natrija na ml. To morajo upoštevati bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Različne velikosti pakiranj tega zdravila vsebujejo naslednje količine natrija:

|              |                                                                                                                                                             |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-ml viala   | Ta velikost pakiranja vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.                                                          |
| 10-ml viala  | Ta velikost pakiranja vsebuje 35,42 mg natrija, kar je enako 1,77 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.   |
| 25-ml viala  | Ta velikost pakiranja vsebuje 88,55 mg natrija, kar je enako 4,43 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.   |
| 50-ml viala  | Ta velikost pakiranja vsebuje 177,10 mg natrija, kar je enako 8,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.  |
| 100-ml viala | Ta velikost pakiranja vsebuje 354,20 mg natrija, kar je enako 17,71 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. |

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

Kardiotoksičnost doksorubicina okrepi predhodna ali sočasna uporaba drugih antraciklinov ali potencialno kardiotoksičnih zdravil (npr. 5-fluorouracil, ciklofosfamid ali paklitaksel) ali zdravil, ki vplivajo na srčno funkcijo (kot so kalcijevi antagonisti). Ko se doksorubicin uporablja skupaj z zgoraj omenjenimi zdravili, je potrebno skrbno spremljati srčno funkcijo.

Uporaba trastuzumaba v kombinaciji z antraciklini (kot je doksorubicin) je povezana z velikim kardiotoksičnim tveganjem. Trastuzumaba in antraciklinov se trenutno ne sme uporabljati v kombinaciji, razen v dobro nadzorovanih kliničnih študijah s spremljanjem delovanja srca (glejte poglavje 4.4).

Hepatotoksičnost doksorubicina lahko še okrepijo druga hepatotoksična zdravila (npr. 6-merkaptopurin).

Doksorubicin se presnavlja prek citokroma P450 (CYP450) in je substrat za transportno beljakovino Pgp. Sočasna uporaba zaviralcev CYP450 in/ali Pgp lahko povzroči zvišane koncentracije doksorubicina v plazmi in s tem večjo toksičnost. Nasprotno pa lahko sočasna uporaba induktorjev CYP450 kot so rifampicin, barbiturati in šentjanževka, zniža koncentracije doksorubicina v plazmi in tako zmanjša njegovo učinkovitost.

Ciklosporin, zaviralec CYP3A4 in Pgp, zviša AUC doksorubicina za 55 % in AUC doksorubicinola za 350 %. Pri tej kombinaciji bo morda treba prilagoditi odmerke.

Objavljena literatura kaže, da dodajanje ciklosporina doksorubicinu povzroči hujšo in dolgotrajnejšo toksičnost kot toksičnost doksorubicina samega. Opisani so bili tudi koma in/ali epileptični napadi.

Pokazalo se je, da tudi cimetidin zmanjšuje plazemski očistek in zviša AUC doksorubicina.

Paklitaksel, uporabljen tik pred doksorubicinom, lahko zmanjša očistek in zviša koncentracije doksorubicina v plazmi. Nekateri podatki kažejo, da je ta medsebojni vpliv manj očiten, če se doksorubicin uporabi pred paklitakselom.

Barbiturati lahko pospešijo očistek doksorubicina v plazmi, medtem ko sočasno dajanje fenitoina lahko povzroči nižje ravni fenitoina v plazmi.

Pri sočasni uporabi doksorubicina in ritonavirja so poročali o zvišanih koncentracijah doksorubicina v serumu.

Toksični učinek zdravljenja z doksorubicinom se lahko okrepi v kombinaciji z drugimi citostatiki (npr. citarabin, cisplatin, ciklofosfamid). V povezavi s kombiniranim zdravljenjem s citarabinom se lahko pojavijo nekroze debelega črevesa z obsežnimi krvavitvami in hude okužbe.

Klozapin lahko poveča tveganje in stopnjo hematološke toksičnosti doksorubicina.

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

Ker se doksorubicin hitro presnavlja in izloča pretežno biliarno, lahko sočasna uporaba znanih hepatotoksičnih kemoterapevtikov (npr. merkaptopurina, metotreksata, streptozocina) potencialno poveča toksičnost doksorubicina kot posledica zmanjšane jetrne očistka zdravila. Če je sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi zdravili obvezno, je odmerjanje doksorubicina treba prilagoditi.

Doksorubicin je močno radiosenzibilizirajoče zdravilo (radiosenzibilizator) in lahko izzove spominske reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Vsakršna predhodna, sočasna ali naknadna radioterapija lahko poveča kardiotoksičnost ali hepatotoksičnost doksorubicina. To velja tudi za sočasno zdravljenje s kardiotoksičnimi ali hepatotoksičnimi zdravili.

Doksorubicin lahko poslabša hemoragični cistitis, povzročen s predhodnim zdravljenjem s ciklofosfamidom.

Zdravljenje z doksorubicinom lahko poviša raven sečne kisline v serumu, zato bo morda treba prilagoditi zdravila za nižanje ravni sečne kisline.

Doksorubicin lahko zmanjša peroralno 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.

V klinični študiji so zabeležili zvišanje AUC doksorubicina za 21 %, če je bil dan skupaj s sorafenibom 400 mg dvakrat na dan. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Sočasno uporabo doksorubicina in varfarina lahko spremlja povečano tveganje za visok INR in posledično krvavitev. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka varfarina ob natančnem spremljanju INR.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### **Nosečnost**

Na podlagi citostatičnega načina delovanja domnevamo, da doksorubicin povzroča prirojene malformacije, če ga dajemo med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Doxorubicin Accord se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z doksorubicinom.

##### Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zanosijo in naj med zdravljenjem ter vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Moškim s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z doksorubicinom in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

### **Dojenje**

Doksorubicin se izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Ker je uporaba doksorubicina med dojenjem kontraindicirana, je treba med zdravljenjem z doksorubicinom in vsaj dva tedna po zadnjem odmerku prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

### **Plodnost**

Ker je doksorubicin genotoksičen, lahko škodljivo vpliva na plodnost. Moškim, ki se zdravijo z doksorubicinom, se svetuje, da se pred zdravljenjem posvetujejo glede kriokonzervacije (ali krioprezervacije) sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti zaradi zdravljenja z doksorubicinom.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zaradi pogostega pojava navzee in bruhanja je treba bolnikom odsvetovati vožnjo avta in upravljanje strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

Zdravljenje z doksorubicinom pogosto povzroča neželene učinke, med katerimi so nekateri tako resni, da je treba bolnike zaradi njih skrbno nadzorovati. Na pogostnost in vrsto neželenih učinkov vplivata hitrost dajanja in odmerek. Supresija kostnega mozga je akutni neželeni učinek, ki omejuje odmerek, vendar je povečini prehodna. Klinične posledice hude toksičnosti za kostni mozeg/hematološke toksičnosti doksorubicina lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, okužbe, sepsa/septikemijo, septični šok, krvavitve, hipoksijo tkiva ali smrt. Pri skoraj vseh bolnikih se pojavijo navzea, bruhanje in alopecija.

V povezavi z zdravljenjem z doksorubicinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ )

zelo redki ( $< 1/10\,000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

| <b>Preglednica neželenih učinkov</b>                                               |                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                                           |                                                                                                                                                      |
| Zelo pogosti                                                                       | okužba                                                                                                                                               |
| Pogosti                                                                            | sepsa                                                                                                                                                |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                                                                                                                                      |
| Redki                                                                              | sekundarna akutna mieloična levkemija pri kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNK (glejte poglavje 4.4), sindrom tumorske lize |

|                                              |                                                                                     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Neznana                                      | akutna limfocitna levkemija, akutna mielogenska levkemija                           |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> |                                                                                     |
| Neznana                                      | hepatotoksičnost, prehodno zvišanje jetrnih encimov                                 |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>  |                                                                                     |
| Zelo pogosti                                 | levkopenija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija                                |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>             |                                                                                     |
| Neznana                                      | anafilaktične reakcije                                                              |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>        |                                                                                     |
| Zelo pogosti                                 | zmanjšan apetit                                                                     |
| Neznana                                      | dehidracija, hiperurikemija                                                         |
| <b>Očesne bolezni</b>                        |                                                                                     |
| Pogosti                                      | konjunktivitis                                                                      |
| Neznana                                      | keratitis, povečano solzenje                                                        |
| <b>Srčne bolezni</b>                         |                                                                                     |
| Zelo pogosti                                 | kardiotoksičnost                                                                    |
| Pogosti                                      | kongestivno srčno popuščanje, sinusna tahikardija                                   |
| Neznana                                      | atrioventrikularni blok, tahiaritmija, kračni blok                                  |
| <b>Žilne bolezni</b>                         |                                                                                     |
| Redki                                        | embolija                                                                            |
| Neznana                                      | šok, krvavitev, tromboflebitis, flebitis, navali vročine                            |
| <b>Bolezni prebavil</b>                      |                                                                                     |
| Zelo pogosti                                 | mukozitis/stomatitis, driska, bruhanje, navzea                                      |
| Pogosti                                      | ezofagitis, bolečine v trebuhu                                                      |
| Neznana                                      | gastrointestinalna krvavitev, erozivni gastritis, kolitis, sprememba barve sluznice |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>              |                                                                                     |
| Zelo pogosti                                 | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske alopecije                            |
| Pogosti                                      | urtikarija, izpuščaj, hiperpigmentacija kože, hiperpigmentacija nohtov              |

|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neznana                                                                                                                                                                              | fotosenzibilnostna reakcija, preobčutljivost obsevane kože (povratna reakcija zaradi izpostavitve sevanju), pruritus, kožne bolezni |
| <b>Bolezni sečil</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                     |
| Pogosti                                                                                                                                                                              | lokalne reakcije (kemični cistitis) se lahko pojavijo pri intravezikalnem zdravljenju                                               |
| Neznana                                                                                                                                                                              | kromaturija <sup>a</sup> , akutna ledvična insuficienca                                                                             |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                     |
| Neznana                                                                                                                                                                              | bronhospazem                                                                                                                        |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                                                                                                                                                   |                                                                                                                                     |
| Neznana                                                                                                                                                                              | amenoreja, azoospermija, oligospermija                                                                                              |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                                                                                                                               |                                                                                                                                     |
| Zelo pogosti                                                                                                                                                                         | pireksija, astenija, mrzlica                                                                                                        |
| Pogosti                                                                                                                                                                              | reakcija na mestu infundiranja                                                                                                      |
| Neznana                                                                                                                                                                              | slabo počutje                                                                                                                       |
| <b>Preiskave</b>                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |
| Zelo pogosti                                                                                                                                                                         | zmanjšan iztiski delež, nenormalen elektrokardiogram, nenormalne transaminaze, povečana teža <sup>b</sup>                           |
| <sup>a</sup> En ali dva dni po dajanju.<br><sup>b</sup> Poročali pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, ki so prejemale adjuvantno terapijo z doksorubicinom (preskušanje NSABP B-15). |                                                                                                                                     |

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na naslednji naslov:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicina lahko povzroči mielosupresijo (zlasti levkopenijo in trombocitopenijo), na splošno 10 – 15 dni po prevelikem odmerjanju, toksične učinke na prebavila (zlasti mukozitis) in akutne srčne spremembe, ki se lahko pojavijo v roku 24 ur. Zdravljenje vključuje intravenske antibiotike, transfuzijo granulocitov in trombocitov, izolacijo bolnika ter zdravljenje učinkov na srce. Razmisliti je treba o premestitvi bolnika v sterilno sobo in uporabo hemopoetskega rastnega faktorja.

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicina povzroči tudi gastrointestinalne toksične učinke (večinoma mukozitis). Ti se običajno pojavijo hitro po dajanju zdravila, večina bolnikov pa si opomore v treh tednih.

Kronično preveliko odmerjanje s kumulativnim odmerkom nad 550 mg/m<sup>2</sup> poveča tveganje za kardiomiopatijo in lahko povzroči kongestivno srčno popuščanje (CHF – congestive heart failure).

Zakasnelo srčno popuščanje se lahko pojavi z drugimi antraciklini do šest mesecev po prevelikem odmerjanju. Bolnike je treba skrbno opazovati in v primeru znakov srčne odpovedi zdraviti po konvencionalnih smernicah s pripravki digitalisa, diuretiki, perifernimi vazodilatatorji in zaviralci ACE.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklini in povezane snovi  
Oznaka ATC: L01DB01

Doksorubicin je antraciklinski antibiotik. Mehanizem delovanja ni povsem pojasnjen. Domneva se, da doksorubicinijev klorid deluje proti novotvorbam prek citotoksičnih mehanizmov, zlasti interkalacije v DNK, zaviranja topoizomerase II in tvorjenja reaktivnih kisikovih vrst (reactive oxygen species – ROS). Vse to ima škodljiv vpliv na sintezo DNK: Interkalacija molekul doksorubicina povzroči zaviranje polimeraze RNA in polimeraze DNK, ker moti prepoznavanje baznih parov in posebnosti zaporedja. Zaviranje topoizomerase II povzroči prekinitev enojne in dvojne vijačnice DNK. Razklenitev DNK povzroči tudi kemična reakcija z izjemno reaktivnimi kisikovimi vrstami, kot je hidroksilni radikal OH<sup>•</sup>. Posledica so mutageneza in kromosomske aberacije.

Kaže, da je specifičnost toksičnosti doksorubicina v prvi vrsti povezana s proliferativno aktivnostjo normalnega tkiva. Zato so glavna normalna tkiva, ki so pri zdravljenju prizadeta, kostni mozeg, prebavila in spolne žleze.

Razvoj odpornosti predstavlja pomemben vzrok neuspešnosti zdravljenja z doksorubicinom in drugimi antraciklini. Pri premagovanju odpornosti celic na doksorubicin se uporabljajo antagonisti kalcija, kot je verapamil, saj je glavni cilj celična membrana. Verapamil zavira počasne kalcijeve kanalčke in lahko okrepi celični privzem doksorubicina. Kombinacijo doksorubicina in verapamila povezujejo s hudimi kardiotoksičnimi učinki.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dajanju doksorubicina v obliki kontinuirane intravenske infuzije (v 48 do 96 urah ali v 21 dneh) so največje koncentracije v plazmi na splošno zmanjšane glede na trajanje infuzije.

Po intravezikalni instilaciji doksorubicin prodre v površinske plasti mehurja sluznice. Plazemske koncentracije običajno ostanejo pod 2 ng/ml.

#### Porazdelitev

Po intravenskem injiciranju se doksorubicin hitro izloči iz krvi in se obširno porazdeli v tkivih, vključno s tkivom pljuč, jeter, srca, vranice, bezgavk, kostnega mozga in ledvic. Volumen porazdelitve je približno 25 litrov. Stopnja vezave na beljakovine je 60–70 %.

Doksorubicin ne prehaja skozi krvno-možgansko bariero, čeprav so lahko morda zaradi metastaz v možganih ali levkemične cerebralne diseminacije dosežene višje ravni v likvorju. Doksorubicin se hitro porazdeli v ascites, kjer doseže višje koncentracije kot v plazmi. Doksorubicin se izloča v mleko.

#### Biotransformacija in izločanje

Izločanje doksorubicina iz krvi je trifazno s povprečnimi razpolovnimi časi 12 minut (porazdelitev), 3,3 ure in približno 30 ur. Doksorubicin se v jetih hitro presnovi. Glavni presnovek je farmakološko aktiven doksorubicinol. Drugi presnovi so doksorubicin aglikon, glukuronid in sulfatni konjugat. Približno 40 do 50 % odmerka se izloči v žolču v 7 dneh, od česar se približno polovica izloči v obliki nespremenjenega zdravila, ostanek pa v obliki presnovkov. Le 5–15 % apliciranega odmerka se izloči v urinu.

#### Posebne populacije

Ker se doksorubicin izloča pretežno skozi jetra, je lahko posledica okvarjenega delovanja jeter počasnejše izločanje in s tem daljše zadrževanje in kopičenje v plazmi in tkivu. Praviloma se priporoča zmanjšanje odmerka.

Čeprav je izločanje skozi ledvice manj pomembna pot izločanja doksorubicina, lahko huda okvara ledvic vpliva na skupno izločanje, zato bo morda treba odmerek prilagoditi.

V študiji z bolniki, ki so imeli prekomerno telesno maso (>130 % idealne telesne mase), se je očistek doksorubicina zmanjšal in razpolovni čas podaljšal v primerjavi s kontrolno skupino z normalno telesno maso. Morda bo treba pri bolnikih, ki imajo prekomerno telesno maso, prilagoditi odmerek.

Pri bolnikih z rakom se doksorubicin reducira do adriamicinola, tj. aktivne citotoksične učinkovine. Zdi se, da redukcijo katalizirajo citoplazemske aldo/keto-reduktaze, odvisne od NADPH, ki jih najdemo v vseh tkivih in imajo pomembno vlogo pri določanju celotne farmakokinetike doksorubicina.

Mikrosomske glikozidaze, ki so prisotne v večini tkiv, razcepijo doksorubicin in adriamicinol na neaktivne aglikone. Pri aglikonih nato poteče 0-demetilacija, čemur sledi konjugacija s sulfatnimi ali glukuronidnimi estri ter izločanje v žolč.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila Doxorubicin Accord ne smemo mešati s heparinom, saj lahko nastane oborina. Prav tako ga ne smemo mešati s 5-fluororacilom, saj lahko nastopi degradacija. Preprečiti je treba podaljšan stik s katerokoli raztopino z alkalnim pH, saj bo to povzročilo hidrolizo zdravila. Dokler ne bodo na voljo podatki o kompatibilnosti, zdravila Doxorubicin Accord ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprte vial: 18 mesecev

Odprte vial: Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju vial.

Pripravljena raztopina za infundiranje:

Dokazana je bila kemična in fizična stabilnost za uporabo v 0,9 % (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injiciranje in 5 % (50 mg/ml) raztopini dekstroze za injiciranje do 28 dni pri 2 – 8 °C in do 7 dni pri 25 °C, če se pripravi v steklenem vsebniku, zaščitenem pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če je postopek redčenja potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Za 5 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 5 ml cevaste vial iz stekla vrste I z zamaškom, iz klorbutilne gume, zapečaten z rožnato aluminijasto zaporko na poteg.

Za 10 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 10 ml cevaste vial iz stekla vrste I z zamaškom, iz klorbutilne gume, zapečaten z rožnato aluminijasto zaporko na poteg.

Za 25 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 30 ml vial iz vlitega stekla vrste I z zamaškom, iz klorbutilne gume, zapečaten z rožnato aluminijasto zaporko na poteg.

Za 50 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 50 ml vial iz vlitega stekla vrste I z zamaškom, iz klorbutilne gume, zapečaten z rožnato aluminijasto zaporko na poteg.

Za 100 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 100 ml vial iz vlitega stekla vrste I z zamaškom, iz klorbutilne gume, zapečaten z rožnato aluminijasto zaporko na poteg.



Velikosti pakiranja:

- 1 × 5 ml viala
- 1 × 10 ml viala
- 1 × 25 ml viala
- 1 × 50 ml viala
- 1 × 100 ml viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Doksorubicin je močno citotoksično zdravilo, ki ga sme predpisati, pripraviti in aplicirati le strokovnjak, usposobljen za varno uporabo tega zdravila. Pri rokovanju z doksorubicinom, pri njegovi pripravi in odstranjevanju upoštevajte smernice v nadaljevanju.

### Priprava

1. Osebe je treba usposobiti za uporabo primernih tehnik za rokovanje z zdravilom.
2. Nosečnice ne smejo delati s tem zdravilom.
3. Osebe, ki rokuje z doksorubicinom, mora nositi zaščitna oblačila: zaščitna očala, haljo, rokavice za enkratno uporabo in zaščitno masko.
4. Vse pripomočke, ki se uporabljajo za čiščenje, tudi rokavice, je treba odvreči v vreče za odstranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah (700 °C).
5. Ves čistilni material je treba odstraniti, kot je opisano zgoraj.
6. Po odstranitvi rokavic si vedno umijte roke.

### Kontaminacija

1. V primeru stika s kožo ali sluznico prizadet predel temeljito sperite z milom in vodo ali raztopino natrijevega hidrogenkarbonata. Vendar kože ne drgnite s ščetko. Za blaženje prehodnega zbadanja v koži lahko uporabite blago kremo.
2. V primeru stika z očesom/očmi, umaknite veko/veki in prizadeto oko vsaj 15 minut obilno spirajte z vodo ali običajno 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Nato pojdite na zdravniški pregled k zdravniku ali okulistu.
3. Če se zdravilo razlije, preko njega prelijte raztopino 1-odstotnega natrijevega hipoklorita ali, preprosteje, fosfatni pufer (pH >8), dokler ni zdravilo odstranjeno. Uporabite krpo/gobo, ki jo hranite na za to določenem prostoru. Dvakrat sperite z vodo. Vsa oblačila odložite v plastično vrečo, ki jo zatesnite za sežig.

### Apliciranje:

Intravensko (i.v.) apliciranje zdravila Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje mora biti zelo skrbno, zato se priporoča, da se zdravilo aplicira prek infuzijskega sistema prosto tekočega intravenskega 0,9 % (9 mg/ml) natrijevega klorida (9 mg/ml) ali 5 % (50 mg/ml) dekstroze v roku 2 do 15 minut. Na ta način v največji meri zmanjšate tveganje za razvoj tromboze in perivenske eksavazacije, ki povzročata hud celulitis, vezikacijo in nekrozo tkiva, ter tudi sperete žilo po apliciranju.

Ostanke zdravila in ves material, uporabljen za redčenje in apliciranje, je treba uničiti v skladu s standardnimi postopki bolnišnice, ki se uporabljajo za citotoksična zdravila, ob upoštevanju veljavne zakonodaje, ki ureja odstranjevanje nevarnih odpadkov.

### Odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Upoštevajte smernice za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
Warszawa, 02-677  
Poljska

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

H/10/00491/001-005

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

Datum prve odobritve: 02.12.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 18.06.2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 11. 2023