

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ADRIBLASTINA 2 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida, kar ustreza 1,87 mg doksorubicina.

5 ml raztopine za injiciranje (ena viala) vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida, kar ustreza 9,37 mg doksorubicina.

25 ml raztopine za injiciranje (ena viala) vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida, kar ustreza 46,85 mg doksorubicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, rdeča raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Adriblastina ima pozitivne učinke, vključno z regresijo pri različnih rakavih boleznih, kot so rak dojke, pljuč, ščitnice, jajčnikov, napredovali rak mehurja, osteosarkom in sarkomi mehkih tkiv, Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom, nevroblastom, Wilmsov tumor, akutna limfoblastna levkemija in akutna mieloidna levkemija.

Ugodni rezultati so bili doseženi tudi pri drugih vrstah čvrstih tumorjev, vendar je za opredelitev specifičnih indikacij raziskovalnih ugotovitev še premalo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Doksorubicin se običajno daje z intravensko injekcijo. Celotni odmerek doksorubicina na cikel se lahko razlikuje glede na njegovo uporabo v specifični shemi zdravljenja (npr. kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili) in glede na indikacijo.

Če se doksorubicin uporablja kot samostojno zdravilo, je priporočeni odmerek za odrasle 60 do 75 mg/m² telesne površine. Celotni začetni odmerek za cikel je mogoče dati v enkratnem odmerku, ga razdeliti na 3 zaporedne dneve ali ga dati 1. in 8. dan. Če je okrevanje po toksičnih učinkih zdravila (zlasti depresiji kostnega mozga in stomatitisu) normalno, je mogoče cikle zdravljenja ponavljati na 3 do 4 tedne. Za učinkovito se je izkazala tudi uporaba doksorubicina v tedenski shemi z odmerkom od 10 do 20 mg/m². Če se doksorubicin uporablja v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, katerih toksični učinki se morda prekrivajo z njegovimi, je priporočeni odmerek na cikel od 30 do 60 mg/m².

Prilagoditve odmerka

Okvara jeter. Odmerek je priporočljivo zmanjšati bolnikom, ki imajo naslednje vrednosti bilirubina v serumu:

- bilirubin 1,2 do 3 mg/dl: 50 % priporočenega začetnega odmerka
- bilirubin > 3 mg/dl: 25 % priporočenega začetnega odmerka

Doksorubicina ne smejo dobiti bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Druge posebne populacije. Manjši začetni odmerki ali daljši presledki med cikli so lahko potrebni za predhodno intenzivno zdravljenje bolnike, otroke, starejše bolnike, bolnike s prekomerno telesno maso in bolnike z neoplastično infiltracijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za čim manjše tveganje tromboze in paravenske ekstrapazacije je treba doksorubicin dati v sistem prosto tekoče intravenske infuzije (raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopina glukoze 50 mg/ml), ne manj kot v 3 minutah in ne več kot v 10 minutah. Injiciranje z neposrednim potiskom ni priporočljivo, ker obstaja tveganje ekstrapazacije. Do te lahko pride celo v primeru, da po aspiraciji z iglo ustrezno priteče kri (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino (doksorubicin), druge antracikline ali antracendione, ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- persistentna mielosupresija
- huda okvara jeter
- huda insuficienca miokarda
- nedaven miokardni infarkt
- hude aritmije
- predhodna zdravljenja z največjimi kumulativnimi odmerki doksorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina in/ali drugih antraciklinov oz. antracendionov (glejte poglavje 4.4)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno. Doksorubicin je treba uporabljati le pod nadzorom usposobljenih zdravnikov, ki imajo izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil.

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

Sistemi očistek doksorubicina pri bolnikih s prekomerno telesno maso (tj. bolniki s telesno maso > 130 % idealne mase) je zmanjšan (glejte poglavje 4.2).

Delovanje srca. Zdravljenje z antraciklini je povezano s tveganjem kardiotoksičnih učinkov, ki se lahko pojavijo zgodaj (tj. so akutni) ali pozno (tj. so zapozneli).

Zgodnji (akutni) učinki. Zgodnji kardiotoksični učinki doksorubicina obsegajo predvsem sinusno tahikardijo in/ali nepravilnosti na elektrokardiogramu (EKG), npr. nespecifične spremembe segmenta ST-T. Opisane so tudi tahiaritmije, vključno z ventrikularnimi ekstrasistolami in ventrikularno tahikardijo, bradikardija ter atrioventrikularni in kračni blok. Ti učinki ponavadi ne napovedujejo poznejšega nastanka poznih kardiotoksičnih učinkov, so redko klinično pomembni in na splošno niso razlog za prekinitve zdravljenja z doksorubicinom.

Pozni (zapozneli) učinki. Zapozneli kardiotoksični učinki se ponavadi pojavijo pozno med zdravljenjem z doksorubicinom ali v 2 do 3 mesecih po koncu takšnega zdravljenja, a opisani so tudi še poznejši učinki, več mesecev do več let po dokončanem zdravljenju. Zapoznena 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. Opisani so tudi subakutni učinki, npr. perikarditis/miokarditis. Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika antraciklinske kardiomiopatije in je tisti toksični učinek zdravila, ki omejuje kumulativni odmerek.

Delovanje srca je treba oceniti pred zdravljenjem z doksorubicinom in ga je treba nadzirati ves čas zdravljenja, da bi čimbolj zmanjšali tveganje hude okvare srca. Tveganje je mogoče zmanjšati z rednim spremljanjem LVEF med zdravljenjem in s takojšnjim prenehanjem uporabe doksorubicina ob prvem znaku okvarjenega delovanja. Med ustreznimi kvantitativnimi preiskavami 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 izrazitejše kardiotoksične učinke. Ocenjevanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Metoda ocenjevanja mora biti enaka ves čas spremljanja.

Verjetnost za pojav kongestivnega srčnega popuščanja, ki jo pri kumulativnem odmerku 300 mg/m^2 ocenjujejo na okoli 1 do 2 %, se počasi povečuje do celotnega kumulativnega odmerka od 450 do 550 mg/m^2 . Potem se tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja strmo poveča, zato je priporočljivo, da največji kumulativni odmerek ne preseže 550 mg/m^2 .

Med dejavniki tveganja za kardiotoksične učinke so aktivna ali mirujoča srčno-žilna bolezen, predhodna ali sočasna radioterapija v predelu mediastinuma/perikarda, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni in sočasna uporaba zdravil, ki lahko zmanjšajo krčljivost srca, ali kardiotoksičnih zdravil (npr. trastuzumaba). Antraciklinov (vključno z doksorubicinom) se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, razen v primeru natančnega kontroliranja delovanja bolnikovega srca. Tveganje kardiotoksičnih učinkov je lahko večje tudi pri bolnikih, ki dobivajo antracikline po koncu zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, zlasti takšnimi, ki imajo dolg razpolovni čas (npr. trastuzumab). Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28,5 dneva in lahko ostane v obtoku do 24 tednov. Če je mogoče, naj zato zdravniki ne uporabljajo zdravljenja na podlagi antraciklinov do 24 tednov po koncu uporabe trastuzumaba. Če so antraciklini uporabljeni pred iztekom tega časa, je priporočljivo natančno kontrolirati delovanje srca.

Delovanje srca je treba posebej natančno kontrolirati bolnikom, ki dobijo velike kumulativne odmerke, in bolnikom z dejavniki tveganja. Vendar se lahko kardiotoksični učinki doksorubicina pojavijo tudi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to, ali so pri bolniku prisotni srčni dejavniki tveganja ali ne.

Tveganje kardiotoksičnih učinkov po uporabi doksorubicina je večje pri otrocih in mladostnikih. Ženske so morda bolj ogrožene kot moški. Za spremljanje tega učinka je priporočljivo opravljati redne kontrole srca.

Toksičnost doksorubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov je verjetno aditivna.

Hematotoksični učinki. Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi doksorubicin povzroči mielosupresijo. Hematološko stanje je treba oceniti pred vsakim ciklusom zdravljenja z doksorubicinom in med njim; ocena mora obsegati tudi 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 ponavadi dosežeta najnižjo točko od 10 do 14 dni po uporabi zdravila; bela krvna slika in število nevtrofilcev se

večinoma normalizirata do 21. dne. 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. Med zdravljenjem z antraciklini, vključno z doksorubicinom, je opisana sekundarna levkemija, s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša, če so takšna zdravila uporabljena v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA, v kombinaciji z obsevanjem, če so uporabljena pri bolnikih, ki so bili pred tem intenzivno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili, in po povečanju odmerka antraciklinov. Te levkemije imajo lahko latentno dobo od 1 do 3 let.

Prebavila. Doksorubicin je emetogen. Mukozitis/stomatitis se praviloma pojavi zgodaj po uporabi zdravila ter lahko v hudih primerih v nekaj dneh napreduje v razjede sluznice. Večina bolnikov si po tem neželenem učinku opomore do tretjega tedna zdravljenja.

Delovanje jeter. Glavna pot za odstranjevanje doksorubicina je hepatobiliarni sistem. Pred zdravljenjem z doksorubicinom in med njim je treba kontrolirati celotni bilirubin v serumu. Bolniki z zvišanim bilirubinom imajo lahko manjši očistek zdravila in toksični učinki se v celoti lahko povečajo. Pri takšnih bolnikih so priporočljivi manjši odmerki (glejte poglavje 4.2). Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo dobiti doksorubicina (glejte poglavje 4.3).

Učinki na mestu injiciranja. Injiciranje v majhno žilo ali večkratno injiciranje v isto veno lahko povzroči flebosklerozo. Tveganje flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja je mogoče minimizirati z upoštevanjem priporočenih postopkov za dajanje zdravila (glejte poglavje 4.2).

Ekstravazacija. Ekstravazacija doksorubicina med intravenskim injiciranjem lahko povzroči lokalno bolečino, hude poškodbe tkiva (nastajanje vezikul, hudo flegmono) in nekrozo. Če se med intravenskim dajanjem doksorubicina pojavijo znaki ali simptomi ekstravazacije, je treba infundiranje nemudoma prekiniti.

Sindrom tumorske lize. Doksorubicin lahko povzroči hiperurikemijo. Ta se pojavi zaradi čezmernega katabolizma purinov, ki spremlja hitro, z zdravilom povzročeno lizo neoplastičnih celic ("sindrom tumorske lize"). Po uvodnem zdravljenju je treba kontrolirati krvno koncentracijo sečne kisline, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina. Možne zaplete sindroma tumorske lize je mogoče minimizirati s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije.

Imunosupresivni učinki/večja dovzetnost za okužbe. Pri bolnikih, ki so imunsko oslabei zaradi kemoterapevtikov, vključno z doksorubicinom, lahko uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv povzroči hude okužbe, tudi s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki dobivajo doksorubicin, se je treba izogniti cepljenju z živimi cepivi. Uporabiti je mogoče mrtva ali oslabljena (inaktivirana) cepiva, toda odziv na takšna cepiva je lahko manjši.

Drugo. Doksorubicin lahko poveča toksičnost drugih zdravil proti raku. Opisani so primeri poslabšanja hemoragičnega cistitisa, povzročenega s ciklofosfamidom, in večje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Opisani so tudi toksični učinki (na miokard, sluznice, kožo in jetra), povezani z obsevanjem.

Tako kot med uporabo drugih citotoksičnih zdravil so bili tudi med uporabo doksorubicina opisani tromboflebitis in tromboembolični pojavi, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom).

Bolnike je treba opozoriti, da lahko zdravilo 1-2 dni po uporabi povzroči rdeče obarvanje urina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksorubicin je pomemben substrat citokroma P450 CYP3A4 in CYP2D6 in P-glikoproteina (P-gp). Poročali so o klinično pomembnih medsebojnih delovanjih med zaviralci CYP3A4, CYP2D6 in/ali P-gp (npr. verapamil), kar ima za posledico povečanje koncentracije in kliničnega učinka doksorubicina. Induktorji CYP3A4 (npr. fenobarbital, fenitoin, šentjanževka) in induktorji P-gp lahko zmanjšajo koncentracijo doksorubicina.

Dodajanje ciklosporina doksorubicinu lahko povzroči povečanje površine pod krivuljo koncentracija-čas (AUC), tako pri doksorubicinu kot pri doksorubicinolu, morda zaradi zmanjšane odstranitve prvotne oblike zdravila in zmanjšane presnavljanja doksorubicinola. Poročila iz literature kažejo, da ima dodajanje ciklosporina doksorubicinu za posledico izrazitejše in trajnejše škodljive vplive na kri v primerjavi z vplivi, ki so jih opazili pri doksorubicinu samem. Pri sočasnem dajanju ciklosporina in doksorubicina so poročali tudi o komatoznih stanjih in epileptičnih napadih.

Doksorubicin se v glavnem uporablja v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. Pojavijo se lahko aditivni toksični učinki, zlasti učinki na kostni mozeg, hematološki učinki in učinki na prebavila (glejte poglavje 4.4). Če bolnik dobiva doksorubicin v kombinirani kemoterapiji z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo kardiotoksične učinke, ali če ga dobiva hkrati z drugimi kardiološkimi spojinami (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov), je treba ves čas zdravljenja kontrolirati delovanje srca. Spremembe delovanja jeter zaradi sočasno uporabljenih zdravil lahko vplivajo na presnovo, farmakokinetiko, terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost doksorubicina.

Če je paklitaksel uporabljen pred doksorubicinom, lahko povzroči povečanje koncentracije doksorubicina in/ali njegovih presnovkov v plazmi. Nekateri podatki kažejo, da je ta učinek majhen, če je antraciklin uporabljen pred paklitakselom.

Med sočasnim zdravljenjem s 400 mg sorafeniba dvakrat na dan so opazili tako porast AUC (21-47 %) kot nobene spremembe AUC doksorubicina. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

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 prenehanju zdravljenja obnovita, vendar lahko pride do prezgodnje menopavze. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zanosijo ter da naj med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Pri moških je doksorubicin mutagen in lahko povzroči kromosomsko okvaro humanih spermijev. Oligospermija ali azoospermija sta lahko stalni, vendar so poročali, da se je število spermijev v nekaterih primerih vrnilo v normalno območje. To se lahko zgodi več let po koncu zdravljenja. Moški, ki dobivajo doksorubicin, morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Pri nosečnicah uporabljeni doksorubicin je bil povezan s škodljivimi učinki na plod. Če ženska dobi doksorubicin med nosečnostjo ali če med uporabo tega zdravila zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod.

Dojenje

Doksorubicin se izloča v materino mleko. Ženske med zdravljenjem z doksorubicinom ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliva doksorubicina na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji niso sistematično ovrednotili.

4.8 Neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z doksorubicinom so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Organski sistem	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	okužba, sepsa/septikemija
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	akutna limfocitna levkemija, akutna mielogena levkemija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	mielosupresija, levkopenija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	občasno so poročali o primerih alergije z zvišano telesno temperaturo, drgetanjem in/ali urtikarijo; opisana je možnost anafilaktičnega šoka
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija, dehidracija, hiperurikemija
<i>Očesne bolezni</i>	konjunktivitis/keratitis, solzenje
<i>Srčne bolezni</i>	kardiotoksičnost: sinusna tahikardija, tahiaritmije, atrioventrikularni in kračni blok, kongestivno srčno popuščanje
<i>Žilne bolezni</i>	krvavitev, vročinski oblivi, flebitis, tromboflebitis, trombembolija, šok
<i>Bolezni prebavil</i>	mukozitis/stomatitis: približno 5 do 10 dni po začetku zdravljenja se lahko pojavi stomatitis; značilne zanj so boleče razjede, zlasti ob straneh jezika in na podjezični sluznici; stomatitis je pogostejši in izrazitejši, če se zdravilo Adriblastina uporablja po shemi tri dni zapored; navzea/bruhanje, hiperpigmentacija ustne sluznice, ezofagitis, bolečine v trebuhu, želodčne erozije, gastrointestinalne krvavitve, driska, kolitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	najpogostejši neželeni učinek je alopecija, ki se pojavi pri približno 86 % zdravljenih bolnikov; pri moških jo spremlja prenehanje rasti brade, ki pa je po koncu zdravljenja reverzibilno; lokalna toksičnost, izpuščaj/srbenje, kožne spremembe, hiperpigmentacija kože in nohtov, fotosenzibilnost, preobčutljivost obsevane kože ("reakcija pomnjenja obsevanja"), urtikarija, akralni eritem, palmarno-plantarna eritrodisestezija
<i>Bolezni sečil</i>	rdeče obarvanje urina 1 do 2 dneva po uporabi
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	amenoreja, oligospermija, azospermija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	splošno slabo počutje/astenija, zvišana telesna temperatura, mrzlica; huda flegmona, nekroza tkiva po nenamernem paravenskem injiciranju

<i>Preiskave</i>	nepravilnosti EKG, asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata, spremembe vrednosti transaminaz
------------------	--

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicina povzroči hudo mielosupresijo (predvsem levkopenijo in trombocitopenijo), toksične učinke na prebavilih (predvsem mukozitis) in akutne srčne zaplete.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine – antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine

Oznaka ATC: L01DB01

Doksorubicin je citotoksičen antraciklinski antibiotik, izoliran iz kultur *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Citotoksični učinek doksorubicina na maligne celice in njegovi toksični učinki na različne organe so domnevno povezani z interkalacijo doksorubicina med nukleotidne baze in njegovo vezavo na lipide celične membrane. Interkalacija zavre replikacijo nukleotidov in delovanje DNA- in RNA-polimeraz. Interakcija doksorubicina s topoizomerazo II, ki povzroči cepljive komplekse DNA, je očitno pomemben mehanizem citocidnega delovanja doksorubicina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične raziskave z označenim, intravensko uporabljenim zdravilom Adriblastina so pokazale hitro zmanjšanje koncentracije doksorubicina v plazmi; spremljalo ga je počasno izločanje v urinu in žolču, kar je mogoče pripisati obsežni distribuciji v tkiva.

S fluorometrijo izmerjeno izločanje v urinu je v petih dneh znašalo okrog 5 % uporabljenega odmerka. Izločanje z žolčem, ki je glavna pot odstranjevanja, znaša v sedmih dneh od 40 do 50 % uporabljenega odmerka.

Zmanjšano delovanje jeter povzroči upočasnjeno izločanje doksorubicina in s tem njegovo kopičenje v plazmi in tkivih. Doksorubicin ne prehaja skozi hematoencefalno bariero.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in mutagenost

Doksorubicin se je v skupini testov *in vitro* ter *in vivo* izkazal za genotoksičnega. Pri podganah so poročali o večji incidenci tumorjev na mlečnih žlezah, pri psicah pa so ugotovili trend k zapoznitvi ali ustavitvi dozorevanja folikla.

Reprodukcijska in razvojna toksičnost

Embriotoksični potencial doksorubicina je potrjen *in vitro* in *in vivo*. Doksorubicin, uporabljen pri samicah podgan pred in med parjenjem, nosečnostjo in dojenjem, je bil toksičen za samice-matere in za plodove.

Doksorubicin je bil v študijah na živalih toksičen za moške reproduktivne organe in je povzročil atrofijo mod, difuzno degeneracijo semenskih cevk in hipospermijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- natrijev klorid
- voda za injekcije
- klorovodikova kislina (E507) za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Doksorubicina se ne sme mešati z drugimi zdravili.

Doksorubicina se ne sme mešati s heparinom, ker sta zdravili kemično inkompatibilni in v določenih razmerjih tvorita oborino.

Doksorubicina se ne sme mešati s fluorouracilom (npr. v isti vrečki za intravensko infuzijo ali na Y-strani linije za intravensko infundiranje), ker so poročali, da sta ti zdravili inkompatibilni do take mere, da bi lahko prišlo do nastajanja oborine. Če je potrebno sočasno zdravljenje z doksorubicinom in fluorouracilom, je priporočljivo linijo za intravensko infundiranje v vmesnem času med dajanjem teh dveh zdravil izprati.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z eno stekleno vialo (steklo tipa I), zamašena z zamaškom prevlečenim s teflonom iz sive klorobutilne gume, zapečaten z aluminijasto zaporko z vstavljenim polipropilenskim diskom.

Na voljo je pakiranje po 5 ml oziroma 25 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Adriblastina se sme aplicirati intravensko, po kanalu za intravensko infundiranje ob vzporedni infuziji raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopine glukoze 50 mg/ml.

Upoštevati je treba naslednje varnostne ukrepe, ki veljajo za vse citostatike:

- osebe mora biti usposobljeno za pravilno pripravo zdravila Adriblastina in ravnanje z njim;
- nosečnice je treba izključiti iz teh opravil;
- vsi člani osebja, ki imajo opravka z zdravilom Adriblastina, morajo nositi zaščitna oblačila: očala, halje, maske in rokavice za enkratno uporabo;
- vse predmete, uporabljene za aplikacijo in čiščenje, vključno z rokavicami, je treba po uporabi dati v vreče za enkratno uporabo, ki so namenjene za visokorizične odpadke in za sežig pri zelo visokih temperaturah;
- če zdravilo Adriblastina po nesreči pride v stik s kožo ali očmi, kožo nemudoma dobro očistite z obilico vode in mila, oči pa prav tako nemudoma izperite z raztopino natrijevega bikarbonata. Prizadete predele mora natančno opazovati specialist;
- v primeru, da po nesreči pride do kontaminacije predmetov z zdravilom Adriblastina, predmete namočite v raztopino natrijevega hipoklorita (1 %) in jih nato dobro splaknite z obilico vode. Vse materiale, uporabljene za čiščenje, je treba zavreči, kot je opisano zgoraj.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

5363-I-1622/11 (5 ml)
5363-I-1623/11 (25 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.06.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 01.09.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.10.2012