

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Doksorubicin Agila Specialties 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravila Doksorubicin Agila Specialties 2 mg/ml vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.

5 ml zdravila Doksorubicin Agila Specialties 2 mg/ml vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida.

10 ml zdravila Doksorubicin Agila Specialties 2 mg/ml vsebuje 20 mg doksorubicinijevega klorida.

25 ml zdravila Doksorubicin Agila Specialties 2 mg/ml vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida.

100 ml zdravila Doksorubicin Agila Specialties 2 mg/ml vsebuje 200 mg doksorubicinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 3,54 mg natrija na 1 ml koncentrata (0,154 mmol/l)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra rdeče-oranžna raztopina, pH = 2,5–3,5.

Osmolarnost raztopine je med 240 in 370 mOsm/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Drobnocelični pljučni rak (SCLC)
- Rak dojke
- Ponavljajoči se rak jajčnikov
- Intravezikalno zdravljenje za preprečevanje ponovitev površinske oblike raka sečnega mehurja po transuretralni resekciji
- Sistemsko zdravljenje lokalno napredovalega ali metastaziranega raka sečnega mehurja
- Neadjuvantna in adjuvantna terapija osteosarkoma
- Napredovali sarkom mehkega tkiva pri odraslih
- Ewingov sarkom

- Hodgkinov limfom
- Visoko malignen ne-Hodgkinov limfom
- Indukcijska in konsolidacijska terapija akutne limfatične levkemije
- Akutna mieloblastna levkemija
- Napredovali multipli mielom
- Napredovali ali ponavljajoči se rak endometrija
- Wilmsov tumor (v stadiju II pri visoko malignih različicah, vsi napredovali stadiji [III–IV])
- Napredovali papilarni/folikularni rak ščitnice
- Anaplastični rak ščitnice
- Napredovali nevroblastom

Doksorubicin se pogosto uporablja v kombiniranih kemoterapevtskih režimih z drugimi citotoksičnimi zdravili.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Doksorubicin Agila Specialties se sme dajati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika z obsežnimi 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 posameznega bolnika.

Doksorubicin se daje samo intravensko ali intravezikalno.

### ***Intravensko dajanje:***

Doksorubicin se lahko daje intravensko v obliki nekajminutnega bolusa, kot kratka infuzija v trajanju do 1 ure ali kot neprekinjena infuzija v trajanju do 24 ur (glejte tudi poglavje 6.3). Pri monoterapiji se lahko odmerek razdeli in daje v 2–3 zaporednih dneh. Raztopina se daje prek cevke prosto tekoče intravenske infuzije 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine dekstroze za injiciranje v trajanju od 2 do 15 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 tudi v prisotnosti ustrezne vrnitve krvi po igelni aspiraciji (glejte tudi poglavje 6.6).

Odmerjanje doksorubicina je odvisno od režima odmerjanja, splošnega stanja in predhodnega zdravljenja bolnika. Načrt dajanja odmerkov doksorubicina se razlikuje glede na indikacijo (trdi tumorji ali akutna levkemija) in v skladu z uporabo v specifičnih režimih zdravljenja (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Na tej podlagi se priporoča odmerek 60–75  $\text{mg}/\text{m}^2$  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 davnorubicin, idarubicin in/ali epirubicin, je treba odmerek doksorubicina zmanjšati na 30–60 mg/m<sup>2</sup> vsake 3–4 tedne.

Pri bolnikih, ki ne morejo prejeti polnega odmerka (npr. v primeru imunosupresije, starosti), je alternativni odmerek 15–20 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na teden.

V izogib **kardiomiopatiji** se priporoča, da kumulativni skupni odmerek (v celem življenju) doksorubicina (vključno s podobnimi zdravili, kot je davnorubicin) ne preseže 450–550 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Pri bolnikih s sočasnim srčnim obolenjem, ki prejemajo mediastinalno in/ali srčno obsevanje, bolnikih, ki so se predhodno zdravili z alkilirajočimi zdravili ali so se sočasno zdravili s potencialno kardiotoksičnimi 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 največji skupni odmerek 400 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Pri teh bolnikih je treba nadzirati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z oslabljeno jetrno funkcijo je treba odmerek zmanjšati glede na naslednjo tabelo:

<b>Bilirubin v serumu</b>	<b>Priporočeni odmerek</b>
20–50 mikromolov/l	½ običajnega odmerka
> 50–85 mikromolov/l	¼ običajnega odmerka

Doksorubicin je kontraindiciran pri bolnikih z resnimi motnjami jetrne funkcije (> 85 mikromolov/l) (glejte poglavje 4.3).

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z ledvično insuficienco (ocena glomerulne filtracije (GFR) < 10 ml/min) je treba dati samo 75 % izračunanega odmerka.

#### *Pediatrična populacija*

Zaradi znatnega tveganja, da doksorubicin povzroči kardiotoksičnost v otroštvu, je treba upoštevati največje kumulativne odmerke, odvisne od bolnikove starosti. Običajno je pri otrocih (mlajših od 12 let) največji kumulativni odmerek 300 mg/m<sup>2</sup>, pri mladostnikih (starejših od 12 let) pa 450 mg/m<sup>2</sup>. Največji kumulativni odmerek za dojenčke še ni določen, vendar domnevajo, da je v tej skupini toleranca za zdravilo še manjša.

Za otroke je treba odmerek zmanjšati, ker imajo povečano tveganje za kardiotoksičnost, zlasti zapoznelo. Pričakovati je treba, da se bo pojavila toksičnost za kostni mozeg, z najnižjimi vrednostmi 10 do 14 dni po začetku zdravljenja.

#### *Bolniki s prekomerno telesno maso*

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

#### ***Intravezikalno dajanje:***

Zdravilo Doksorubicin Agila Specialties se lahko uporablja z intravezikalnim dajanjem za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja in za preprečevanje ponovitve po transuretralni resekciji (T.U.R). Priporočeni odmerek za intravezikalno zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja je 30–50 mg v 25–50 ml fiziološke raztopine z dajanjem. Optimalna koncentracija je približno 1 mg/ml. Raztopina mora ostati v sečnem mehurju 1–2 uri. V tem času je treba bolnika vsakih 15 minut obrniti za 90°. Da bi se izognili neželeni razredčitvi z urinom, se bolniku naroči, naj 12 ur pred dajanjem ne pije ničesar (s tem bi se morala tvorba seča zmanjšati na približno 50 ml/h). Dajanjem se lahko ponovi v časovnem presledku od 1 tedna do 1 meseca, odvisno od tega, ali je zdravljenje terapevtsko ali profilaktično.

**Opomba:**

Odmerjanje S-liposomskega doksorubicina se razlikuje od odmerjanja (običajnega) doksorubicina kot pri zdravilu Doksorubicin Agila Specialties. Ti formulaciji se ne smeta izmenjavati.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na doksorubicin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Preobčutljivost za druge antracikline ali antracenedione.

*Kontraindikacije za intravensko dajanje:*

- persistentna mielosupresija ali hud stomatitis, ki ga povzroči predhodno zdravljenje z drugimi citotoksičnimi zdravili in/ali obsevanje,
- splošna okužba,
- huda okvara jetrne funkcije,
- huda aritmija, okvara srčne funkcije, predhodni miokardni infarkt, akutna vnetna bolezen srca,
- predhodno zdravljenje z največjim kumulativnim odmerkom antraciklinov,
- zvišana nagnjenost h krvavitvam,
- dojenje.

*Kontraindikacije za intravezikalno dajanje:*

- invazivni tumorji, ki so prebili steno mehurja (stopnje več kot T1),
- okužbe sečil,
- vnetje sečnega mehurja,
- težavna uvedba sečnega katetra (npr. stenoza sečnice),
- hematurija,
- dojenje.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Doksorubicin se sme dajati samo pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi kemoterapevtikov za zdravljenje raka.

Bolniki morajo najprej okrevati od posledic akutne toksičnosti predhodnega citotoksičnega zdravljenja (kot so stomatitis, nevtropenija, trombocitopenija in splošne 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 bolnika, odmerka in sočasno uporabljenih zdravil):

- radiografija pljuč in prsnega koša ter EKG,
- redna kontrola srčne funkcije (LVEF, npr. z EKG-jem, ultrazvočno kardiografijo in slikanjem 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 jetrne funkcije z običajnimi preiskavami, kot so AST, ALT, ALP in bilirubin, ter meritve ledvične funkcije.

### ***Nadzor iztisnega deleža levega prekata (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 okrog 100 mg/m<sup>2</sup>.

### ***Srčna funkcija***

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 kardiotoksičnost doksorubicina predstavljajo zlasti sinusna tahikardija in/ali abnormalnosti na EKG-ju, 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. Sploščenje in razširjenje kompleksa QRS čez običajne meje lahko kažeta na kardiomiopatijo, izzvano z doksorubicinijevim kloridom. Praviloma pri bolnikih z normalno izhodiščno vrednostjo LVEF (= 50 %) 10-odstotno zmanjšanje absolutne vrednosti ali padeč pod 50-odstotni prag kaže na srčno disfunkcijo. V takih primerih je treba zdravljenje z doksorubicinijevim kloridom skrbno pretehtati.

*Pozni (tj. zakasneli) dogodki:* Zakasnela kardiotoksičnost se običajno razvije pozno v teku zdravljenja z doksorubicinom ali v 2 do 3 mesecih po končanju zdravljenja, vendar so poročali tudi o poznejših dogodkih, ki so se pojavili več mesecev do let po končanem zdravljenju. Zakasnela kardiomiopatija se kaže z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja (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. Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika kardiomiopatije, ki jo povzročijo antraciklini, in predstavlja kumulativno toksičnost zdravila, ki omejuje odmere.

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 srčne funkcije (ocenitev LVEF) vključuje

večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO). Izhodiščna ocenitev srca z EKG-jem 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>. Če obstajajo pri bolniku drugi potencialni dejavniki tveganja za kardiotsičnost (anamneza kardiovaskularnih bolezni, prejšnje zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni, predhodna ali sočasna radioterapija v predelu medpljučja/osrčnika in sočasna uporaba zdravil, ki lahko zavirajo krčljivost srca, vključno s ciklofosfamidom in 5-fluoruracilom), se kardiotsičnost zaradi doksorubicina lahko pojavi pri nižjih kumulativnih odmerkih, zato je potreben skrben nadzor srčne funkcije.

Verjetno je, da se toksičnost doksorubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov sešteva.

### ***Jetrna funkcija***

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 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).

### ***Bolezni prebavil***

Priporoča se antiemetična profilaksa.

Doksorubicina ne uporabljajte ob vnetjih, razjedah ali driski.

### ***Hematološka toksičnost***

Doksorubicin lahko povzroči mielosupresijo (glejte poglavje 4.8). Če je prisotna huda mielosupresija, se doksorubicin ne sme uporabljati; v tem primeru je treba zmanjšati odmerek ali odložiti uporabo zdravila.

Bolnike je treba pozorno spremljati, tako da se zagotovi hitro in učinkovito zdravljenje hude okužbe in/ali krvavitve. Obstoječe okužbe se morajo pozdraviti, preden se začne terapija z doksorubicinom.

Hematološke profile je treba oceniti pred vsakim ciklom terapij z doksorubicinom in med njim, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Hematološka toksičnost doksorubicina se kaže zlasti v odmerka odvisni, reverzibilni levkopeniji in/ali granulocitopeniji (nevtropeniji) in je najpogostejša akutna toksičnost tega zdravila, ki omejuje odmerek.

Levkopenija in nevtropenija običajno dosežeta najnižjo točko med 10. in 14. dnevom po uporabi zdravila; v večini primerov se število belih krvničk/nevtrofilcev vrne na normalne vrednosti do 21. dne. Če se krvne vrednosti ne normalizirajo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali večjih časovnih presledkih med njimi. 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.

***Sekundarna levkemija***

Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, 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.

***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.

***Karcinogeneza, mutagenesa in oslabitev plodnosti***

V poskusih *in vitro* ter *in vivo* je bil doksorubicin genotoksičen in mutagen, lahko pa povzroči tudi neplodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

***Intravezikalno dajanje***

Intravezikalno dajanje doksorubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (tj. disurijo, pogosto uriniranje, nokturijo, strangurijo, hematurijo, nekrozo stene mehurja). Posebna pozornost je potrebna v primeru težav s katetrom (tj. uretralne obstrukcije, 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 mehurja je intravezikalna pot dajanja prepovedana.

***Radioterapija***

Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli radioterapijo, se sočasno zdravijo z radioterapijo ali slednjo načrtujejo, je potrebna posebna previdnost. Pri teh bolnikih obstaja veliko tveganje za lokalne reakcije v predhodno obsevanih predelih (spominska reakcija), če se uporablja zdravilo Doksorubicin Agila Specialties. V tej zvezi so poročali o hudi, včasih smrtni hepatotoksičnosti (poškodba jeter). Predhodno obsevanje mediastinuma poveča kardiotoksičnost doksorubicina. Še zlasti v tem primeru ni dovoljeno preseči kumulativnega odmerka 400 mg/m<sup>2</sup>.

***Terapije proti raku***

Doksorubicin lahko okrepi toksičnost drugih terapij proti raku. Poročali so o poslabšanju s ciklofosfamidom povzročene hemoragične cistitisa in o okrepitvi 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***

Cepljenje se ne priporoča (glejte poglavje 4.5). V obdobju zdravljenja z doksorubicinijevim kloridom bolniki ne smejo biti v stiku z ljudmi, ki so se nedavno cepili proti otroški paralizi.

### **Drugo**

Sistemske očistke doksorubicina se zmanjša pri bolnikih s prekomerno telesno maso (tj. > 130 % idealne telesne mase) (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba povedati, da se lahko urin obarva rdeče, še zlasti v prvem vzorcu po aplikaciji, vendar to ni razlog za alarm.

Občutek zbadanja ali pekoč občutek na mestu apliciranja lahko kaže na manjšo stopnjo ekstravazacije. Če obstaja sum na ekstravazacijo ali če do nje pride, je treba injiciranje prekiniti in začeti znova v drugi krvni žili. 24-urno hlajenje prizadetega predela lahko zmanjša nelagodje. Bolnika je treba več tednov skrbno spremljati. Morda bo potreben operativni poseg (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Doksorubicin Agila Specialties vsebuje 3,54 mg (< 1 mmol) natrija na 1 ml koncentrata. To je treba upoštevati pri bolnikih z dieto z nadzorovanim vnosom natrija.

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

Doksorubicin je močan substrat citokroma P450, CYP3A4 in CYP2D6, ter P-glikoproteina (P-gp). Poročali so o klinično pomembnih interakcijah z zaviralci encimov CYP3A4 in CYP2D6 in/ali P-gp (npr. verapamil), ki privedejo do povečane koncentracije in kliničnega učinka doksorubicina. Induktorji encima CYP3A4 (npr. fenobarbital, fenitoin, šentjanževka) in induktorji P-glikoproteina lahko zmanjšajo koncentracijo doksorubicina.

Kardiotoksičnost doksorubicina okrepi predhodna ali sočasna uporaba drugih antraciklinov ali drugih 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 treba skrbno spremljati srčno funkcijo.

Uporaba trastuzumaba v kombinaciji z antraciklini (kot je doksorubicin) je povezana z velikim tveganjem za kardiotoksičnost. Trastuzumab in antraciklini se zaenkrat ne smejo uporabiti v kombinaciji, razen v dobro nadziranih kliničnih študijah, kjer se nadzira srčna funkcija. Če se antraciklini uporabljajo po končanem zdravljenju s trastuzumabom, je lahko posledica večje tveganje za kardiotoksičnost. Če je možno, mora biti med končanem zdravljenju s trastuzumabom in začetkom zdravljenja z antraciklini dovolj dolg časovni presledek (do 22 tednov). Skrbno nadziranje srčne funkcije je obvezno.

(Predhodno) zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na delovanje kostnega mozga (npr. citostatične učinkovine, sulfonamidi, kloramfenikol, fenitoin, derivati amidopirina, antiretrovirusna zdravila), lahko vodi do hudih hematopoetskih motenj. Morda bo treba spremeniti odmere doksorubicina. V kombinaciji z drugimi citostatiki (npr. citarabinom, cisplatinom in ciklofosfamidom) se lahko toksični učinki terapije z doksorubicinom povečajo.

Druga hepatotoksična zdravila (npr. 6-merkaptopurin) lahko povečajo hepatotoksičnost doksorubicina.



Ciklosporin, zaviralec encima CYP3A4 in P-glikoproteina, zviša AUC doksorubicina za 55 % in AUC doksorubicinola za 350 %. Pri tej kombinaciji se predvidi 40-odstotno zmanjšanje odmerka doksorubicina.

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.

Pri uporabi v kombinaciji z doksorubicinom se absorpcija zdravil za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepina, fenitoina in valproata) zmanjša.

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

V kombinaciji z drugimi citostatiki (npr. citarabinom, cisplatinom in ciklofosfamidom) se lahko toksični učinki terapije z doksorubicinom povečajo. 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 zmanjšanega jetrnega očistka zdravila. Če je sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi zdravili obvezno, je treba odmerjanje doksorubicina 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 ciklofosfamidi.

Zdravljenje z doksorubicinom lahko poviša raven sečne kisline v serumu, zato bo morda treba prilagoditi odmerke zdravil 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.

Doksorubicin se veže na heparin in 5-FU. Možni posledici sta nastanek oborine in izguba učinkovitosti obeh substanc. Več podrobnosti je v poglavju 6.2.

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

##### ***Ženske v rodni dobi***

V poskusih *in vitro* ter *in vivo* je bil doksorubicin genotoksičen in mutagen (glejte poglavje 5.3).

##### ***Kontracepcija pri moških in ženskah***

Moški in ženske, ki so spolno aktivni in se zdravijo z doksorubicinom, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Moški in ženske morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito še do 6 mesecev po zdravljenju.

##### ***Nosečnost:***

Doksorubicin se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Na splošno se smejo citostatiki uporabljati med nosečnostjo samo ob natančni indikaciji in po pretehtanju razmerja med koristjo za mater in morebitnim tveganjem za plod. Študije na živalih so pokazale, da ima doksorubicin toksične učinke na zarodek oziroma plod in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3).

##### ***Dojenje:***

Poročali so, da se doksorubicin pri ljudeh izloča v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z doksorubicinom je treba dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

##### ***Plodnost***

Pri ženskah lahko doksorubicin povzroči neplodnost v času jemanja zdravila. Doksorubicin lahko povzroči amenorejo (glejte poglavje 4.8). Čeprav kaže, da se po prekinitvi zdravljenja vrne ovulacija in menstruacija, se lahko pojavi prezgodnja menopavza.

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 število spermijev vrne na normalno raven. To se lahko pojavi več let po koncu zdravljenja.

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

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

#### **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 toksičnosti doksorubicina za kostni mozeg oziroma hematološke toksičnosti 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.

Intravezikalno dajanje lahko povzroči naslednje neželene učinke: hematurijo, iritacijo sečnega mehurja in sečnice, strangurijo in polakisurijo. Te reakcije so ponavadi zmerne in kratkotrajne.

Intravezikalno dajanje doksorubicina lahko včasih povzroči hemoragični cistitis, kar povzroči zmanjšanje zmogljivosti sečnega mehurja.

Ekstravazacija lahko povzroči hud celulitis, nastanek mehurjev, tromboflebitis, limfangitis in lokalno nekrozo tkiva, zaradi katere je lahko potreben kirurški poseg (vključno s transplantacijo kože).

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

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	<u>Pogosti:</u> sepsa, septikemija
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	<u>Občasni:</u> akutna limfocitna levkemija, akutna mielogenska levkemija <u>Redki:</u> sekundarna levkemija pri kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA (glejte poglavje 4.4), sindrom tumorske lize
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<u>Zelo pogosti:</u> mielosupresija, vključno z levkopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo, anemijo <sup>(*)</sup>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<u>Redki:</u> anafilaktične reakcije
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	<u>Zelo redki:</u> vročinski oblivi
<i>Očesne bolezni</i>	<u>Redki:</u> konjunktivitis <u>Neznana:</u> povečana tvorba solz

<i>Srčne bolezni</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> kardiotoksičnost<sup>(**)</sup></p> <p><u>Pogosti:</u> smrtno nevarna kongestivna (dilatativna) kardiomiopatija (po kumulativnem odmerku 550 mg/m<sup>2</sup>), sinusna tahikardija, ventrikularna tahikardija, tahiaritmija, supraventrikularne in ventrikularne ekstrasistole, bradikardija, aritmija, asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata</p> <p><u>Zelo redki:</u> nespecifične spremembe EKG-ja (spremembe ST, nizka napetost, dolgi QT-intervali), posamezni primeri smrtno nevarnih aritmij, akutna odpoved levega prekata, perikarditis, sindrom perikarditis-miokarditis s smrtnim izidom, atrioventrikularni blok, kračni blok</p>
<i>Žilne bolezni</i>	<p><u>Pogosti:</u> krvavitev</p> <p><u>Občasni:</u> flebitis</p> <p><u>Zelo redki:</u> trombembolizem</p>
<i>Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora</i>	<p><u>Neznana:</u> bronhospazem, radiacijski pnevmonitis</p>
<i>Bolezni prebavil</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> prebavne motnje<sup>(***)</sup>, driska, navzea, bruhanje, mukozitis, stomatitis, ezofagitis</p> <p><u>Pogosti:</u> anoreksija</p> <p><u>Občasni:</u> gastrointestinalna krvavitev, razjede sluznice v ustih, žrelu, požiralniku in prebavilih se lahko pojavijo v kombinaciji s citarabinom, poročali so zlasti o razjedah in nekrozi kolona, še posebej cekuma (glejte poglavje 4.5)</p> <p><u>Zelo redki:</u> hiperpigmentacija sluznice v ustih</p>
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<p><u>Neznana:</u> hepatotoksičnost (včasih napreduje v cirozo), prehodno zvišanje jetrnih encimov</p>

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> alopecija (odvisna od odmerka in v večini primerov reverzibilna), pordelost, fotosenzibilizacija</p> <p><u>Pogosti:</u> lokalne preobčutljivostne reakcije v obsevanem predelu ("spominska reakcija"), srbenje</p> <p><u>Redki:</u> urtikarija, eksantem, hiperpigmentacija kože in nohtov, onikoliza, ekstravazacija (lahko povzroči hudo obliko celulitisa, nastanek mehurjev, tromboflebitis, limfangitis in lokalno nekrozo tkiva)</p> <p><u>Zelo redki:</u> akralni eritemi, pojav mehurjev, palmarno-plantarna eritrodisestezija</p> <p><u>Neznana:</u> aktinična keratoza</p>
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	<p><u>Neznana:</u> artralgija</p>
<i>Bolezni sečil</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> rdeča obarvanost urina</p> <p><u>Pogosti:</u> dizurija, kemični cistitis po intravezikalni aplikaciji (s težavami s sečili, kot so iritacija sečnega mehurja, iritacija sečnice, dizurija, strangurija, polakisurija, hematurija, krči sečnega mehurja, hemoragični cistitis)</p> <p><u>Zelo redki:</u> akutna odpoved ledvic (posamezni primeri), hiperurikemija in posledična urična nefropatija kot posledica hitrega razgrajevanja tumorja</p>
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	<p><u>Zelo redki:</u> amenoreja, oligospermija, azoospermija</p>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> povišana telesna temperatura</p> <p><u>Občasni:</u> dehidracija</p> <p><u>Redki:</u> drgetanje, omotica, reakcije na mestu injiciranja (lokalne eritemske reakcije vzdolž vene, bolečina, flebitis, fleboskleroza)</p> <p><u>Neznana:</u> slabo počutje/oslabelost</p>
<i>Kirurški in drugi medicinski posegi</i>	<p><u>Neznana:</u> radiacijska poškodba (kože, pljuč, požiralnika, sluznice prebavil, srca), ki je že skoraj ozdravljena, se lahko po uporabi doksorubicina znova pojavi</p>

(\*) Mielosupresija je eden od neželenih učinkov, ki omejujejo odmerek, in se lahko pojavi v hudi obliki. V glavnem se kaže v zmanjšanju števila levkocitov. O levkopeniji so poročali pri skoraj 75 % bolnikov z ustrežno zalogo kostnega mozga, ki so prejeli 60 mg/m<sup>2</sup> telesne površine vsakih 21 dni. Manj pogosto so poročali tudi o trombocitopeniji, nevtropeniji in anemiji. Prav tako so v povezavi s pojavom supresije kostnega mozga poročali o superinfekcijah (zelo pogosto) in krvavitvi. Mielosupresija je običajno najizrazitejša 10 do 14 dni po dajanju doksorubicina in v večini primerov poneha med 21. in 28. dnevom. Če se pojavita trombocitopenija ali anemija, nastopita v istem obdobju, vendar običajno nista tako hudi. (Glejte poglavje 4.4.)

(\*\*) Doksorubicin je kardiotoksičen. Tveganje, da se pokažejo kardiotoksični neželeni učinki, je povečano med obsevanjem mediastinuma in po njem, po predhodnem zdravljenju s potencialno kardiotoksičnimi zdravili (npr. antraciklini in ciklofosfamidom), pri starejših bolnikih (starejših od 60 let) in pri tistih z izraženo arterijsko hipertenzijo. (Glejte poglavje 4.4.)

Kardiotoksični učinek doksorubicina se lahko pokaže na dva načina:

#### *Akutni*

Akutni neželeni učinki se večinoma pojavijo v prvih 24 do 48 urah po začetku terapije in niso odvisni od odmerka. Značilni simptomi so: začasna aritmija (pogosto), zlasti sinusna tahikardija (pogosto), ter supraventrikularne in ventrikularne ekstrasistole. Nakazuje jih (zelo redko) nespecifične spremembe EKG-ja (spremembe ST, nizka napetost in dolgi QT-intervali).

Te spremembe so večinoma reverzibilne in ne predstavljajo kontraindikacije za ponavljajočo se uporabo doksorubicina. Vendar se lahko med uporabo doksorubicina ali nekaj ur po njej pojavijo smrtno nevarne aritmije; poročali so o posameznih primerih akutne odpovedi levega prekata, perikarditisa ali smrtnega sindroma perikarditis-miokarditis.

#### *Zapozneli*

Zapozneli neželeni učinki so znak kumulativne toksičnosti za organe, odvisne od odmerka, ki je večinoma ireverzibilna in pogosto smrtno nevarna. Pogosto se kažejo kot kongestivna (dilatacijska) kardiomiopatija z znaki odpovedi levega prekata, ki se pojavi v nekaj mesecih po koncu terapije. Kardiotoksičnost se lahko prvič pokaže šele več let po koncu terapije; njena pojavnost narašča s skupnim kumulativnim odmerkom. (Glejte poglavje 4.4.)

(\*\*\*) Doksorubicin ima velik emetogeni potencial; prvi dan zdravljenja, pa tudi pozneje, pri približno 80 % bolnikov nastopita sorazmerno huda navzea in bruhanje. (Glejte poglavje 4.4.)

#### 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicina lahko povzroči mielosupresijo (zlasti levkopenijo in trombocitopenijo), na splošno 10–14 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 ter zdravljenje prebavnih simptomov in učinkov na srce. Razmisliti je treba o premestitvi bolnika v sterilno sobo in uporabi hemopoetskega rastnega faktorja.

Pokazalo se je, da so enkratni odmerki po 250 mg in 500 mg doksorubicina smrtni.

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

Terapija s hemodializo verjetno ne bo koristna pri zastrupitvi z doksorubicinom, ker ima doksorubicin zelo velik volumen porazdelitve, ledvice pa izločijo samo 5 % odmerka.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine;  
oznaka ATC: L01D B01.

Doksorubicin je antraciklinski antibiotik. Mehanizem delovanja ni povsem pojasnjen. Domneva se, da zdravilo Doksorubicin Agila Specialties deluje proti novotvorbam prek citotoksičnih mehanizmov, zlasti interkalacije v DNA, zaviranja topoizomeraze II in tvorjenja reaktivnih kisikovih zvrsti (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 topoizomeraze II povzroči prekinitve enojne in dvojne vijačnice DNK. Razklenitev DNK povzroči tudi kemična reakcija z izjemno reaktivnimi kisikovimi zvrstmi, 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

### *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 l/kg. Stopnja vezave na beljakovine je 60–70 %.

Doksorubicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, 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 materino mleko.

### *Izločanje*

Izločanje doksorubicina iz krvi je trifazno s povprečnimi razpolovnimi časi 12 minut (porazdelitev), 3,3 ure in približno 30 ur. Doksorubicin se v jetrih hitro presnovi. Glavni presnovek je farmakološko aktiven doksorubicinol. Drugi presnovki so deoksirubicinijev 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 okvare jetrne funkcije počasnejše izločanje in s tem daljše zadrževanje in kopičenje v plazmi in tkivu.

Čeprav je izločanje skozi ledvice manj pomembna pot izločanja doksorubicina, lahko huda okvara ledvic vpliva na skupno izločanje.

V študiji z bolniki s 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.

## 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 (E507) (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti



Doksorubicin se ne sme mešati s heparinom, saj lahko nastane oborina. Prav tako se ne sme mešati s 5-fluorouracilom, saj lahko nastopi degradacija. Preprečiti je treba podaljšan stik s katero koli raztopino z alkalnim pH, saj bi to povzročilo hidrolizo zdravila.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

***Neodprta viala:***

2 leti.

***Po prvem odprtju:***

Uporabite takoj po prvem odprtju.

***Po razredčitvi:***

Zdravilo, razredčeno z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida

Dokazano je, da raztopina, razredčena na koncentracijo 0,1 mg/ml do 1,0 mg/ml, 24 ur obdrži kemijsko in fizikalno stabilnost, primerno za uporabo, če je shranjena pri temperaturi 2–8 °C in zaščitena pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če se z metodo razredčitve izključi tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Zdravilo, razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze

Dokazano je, da raztopina, razredčena na koncentracijo 0,1 mg/ml do 1,0 mg/ml, 24 ur obdrži kemijsko in fizikalno stabilnost, primerno za uporabo, če je shranjena pri temperaturi 2–8 °C in zaščitena pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če se z metodo razredčitve izključi tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Doksorubicin Agila Specialties 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v vialah iz stekla vrste I z zamaškom iz brombutilne gume in električno modro aluminijasto zaporko na poteg (za 5-mililitrske, 10-mililitrske in 30-mililitrske viale) ali modro aluminijasto zaporko na poteg za 100-mililitrske viale, ki vsebujejo rdeče-oranžno, bistro, sterilno raztopino.

Količina v prodajnem paketu: škatle z eno vialo po 5, 10, 25 ali 100 ml.

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.

Razredčena raztopina je bistra in rdeče-oranžna.

Potrebna je dodatna razredčitev ustreznega volumna koncentrata bodisi z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida bodisi s 5-odstotno raztopino glukoze za končno koncentracijo med 0,1 mg/ml in 1 mg/ml.

Za priporočila glede odmerjanja in postopka uporabe glejte poglavje 4.2.  
Samo za enkratno uporabo.

Pri rokovanju z doksorubicinom, pri njegovi pripravi in odstranjevanju upoštevajte smernice v nadaljevanju.

### Priprava

1. Citotoksična zdravila sme za uporabo pripraviti le osebe, ki je usposobljeno za varno rokovanje s takimi pripravki. Preden začnete, si oglejte lokalne smernice za citotoksična zdravila.
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 aplikacijo ali 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 prizadeti predel temeljito sperite z milom in vodo ali raztopino natrijevega bikarbonata. Vendar kože ne drgnite s ščetko. Za blaženje prehodnega zbadanja v koži lahko uporabite blago kremo.
2. V primeru stika z očesom/očesoma umaknite veko/veki in prizadeto oko/očesi vsaj 15 minut obilno spirajte z vodo ali običajno 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Nato pojdite na zdravniški pregled k zdravniku ali okulistu.
3. V primeru razlitja ali uhajanja uporabite 1-odstotno raztopino natrijevega hipoklorita ali fosfatni pufer (pH > 8), dokler se raztopina ne razbarva. Uporabite krpo/gobo, ki jo hranite na za to določenem mestu. Dvakrat sperite z vodo. Vsa oblačila odložite v plastično vrečko, ki jo zatesnite za sežig.

### 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**

Agila Specialties UK Limited,  
New Bridge Street House,  
30-34 New Bridge Street,  
London EC4V 6BJ,  
Združeno kraljestvo

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

H/15/02060/001-004

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

Datum prve pridobitve: 27.10.2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

4.9.2014