POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doksorubicin Sandoz 2 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida, kar ustreza 1,88 mg doksorubicina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3,5 mg natrija (0,15 mmol).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje
Doksorubicin Sandoz 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, živo rdeča raztopina brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Doksorubicinijev klorid se uporablja za naslednje indikacije: sarkomi mehkih tkiv in kostni sarkomi, Hodgkinova bolezen in ne-Hodgkinovi limfomi, akutna limfoblastna levkemija, akutna mieloblastna levkemija, rak ščitnice, dojke, jajčnikov, rak sečnega mehurja, drobnocelični pljučni rak in nevroblastom.
Učinkovitost je bila dokazana tudi pri zdravljenju multiplega mieloma, raka endometrija, materničnega vratu, Wilmsovega tumorja, raka glave in vratu, želodca, trebušne slinavke, prostate, testisov in jeter.
Posamezna poročila kažejo tudi na učinkovitost intravezikalno danega doksorubicina pri površinski obliki raka sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Zdravilo Doksorubicin Sandoz se daje kot:
- počasna intravenska injekcija v 3–5 minutah (bolus) ob vzporedno prosto tekoči intravenski infuziji 0,9 mg/ml raztopine natrijevega klorida, 5 mg/ml glukoze ali natrijevega klorida in glukoze
- kot 15- do 30-minutna infuzija v raztopini 0,9 mg/ml natrijevega klorida, 5 mg/ml glukoze ali natrijevega klorida in glukoze
- kontinuirana 24-urna infuzija v raztopini 0,9 mg/ml natrijevega klorida, 5 mg/ml glukoze ali natrijevega klorida in glukoze preko centralnega venskega kanala

- intravezikalno
- intraarterijsko

Zdravilo Doksorubicin Sandoz se ne sme dajati intratekalno, intramuskularno ali subkutano.

Odmerjanje pri odraslih
Odmerjanje doksorubicina je odvisno od vrste raka, delovanja jeter in sočasnega zdravljenja z drugimi citostatiki.

Monoterapija
Običajno zdravljenje z doksorubicinom poteka v tritedenskih intervalih. Priporočeni odmerek za zdravljenje samo z doksorubicinom je 60–75 mg/m^2 v obliki intravenske injekcije, enkrat na tri tedne. Alternativni razpored odmerjanja je 20 mg/m^2 intravensko tri dni zapored, enkrat na tri tedne. Zdravljenje z doksorubicinom v tedenskih odmerkih je enako učinkovito kot standardno zdravljenje v tritedenskih intervalih, toksični učinek na srce pa je pri tedenskih odmerkih manjši. Priporočen odmerek za tedenske aplikacije je 20 mg/m^2 na teden, čeprav so objektivni odgovor na zdravljenje ugotovili tudi že pri odmerkih med 6 in 12 mg/m^2.
Pri intravezikalnem dajanju se običajno daje 50 mg doksorubicina tedensko 4 tedne, nato 1-krat mesečno (glej točko Površinski rak sečnega mehurja). Redkeje se doksorubicin daje intraarterijsko.

Kombinirana terapija
Kadar se doksorubicin uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki, ki imajo enake neželene učinke, moramo odmerek doksorubicina zmanjšati.

Maksimalni kumulativni odmerek
Maksimalni kumulativni odmerek se mora znižati iz 450 mg/m^2 na 400 mg/m^2 pri bolnikih, ki so bili obsevani v mediastinalnem območju, če imajo pridruženo bolezen srca ali če so zdravljeni z drugimi kardiotoksičnimi, neantraciklinskimi onkolitičnimi zdravili.

Prilagajanje odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov

- Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter odmerek doksorubicina prilagodimo glede na vrednost bilirubina v krvi:

bilirubin	odmerek doksorubicina (% običajnega odmerka)
1–2 x nad normalo	50 %
2–4 x nad normalo	25 %
> 4 x nad normalo	zdravila ne damo

Pri bolnikih z ascitesom odmerek prilagodimo na idealno telesno težo.

- Okvarjeno delovanje ledvic:

Pri blagi in zmerni okvari delovanja ledvic odmerka ni potrebno prilagajati, pri hudi okvari (očistek kreatinina < 10 ml/min oz. 0,17 ml/sek) damo 75 % odmerek.
Dodatni odmerek po hemodializi ni potreben.

- Bolniki z večjim tveganjem za okvaro srca:

Za bolnike z večjim tveganjem za okvaro srca je primernejše zdravljenje v obliki 24-urne kontinuirane infuzije kot v obliki bolusne injekcije. Bolusna injekcija namreč povzroči visok vrh

koncentracije zdravila v krvi in je zato verjetno bolj kardiotoksična. Pri kontinuirani infuziji je učinek zdravljenja enak, pojav okvare srca pa manj pogost. Pri teh bolnikih je potrebno spremljati funkcijo delovanja srca pred vsakim ciklom kemoterapije (EKG, ultrazvok srca).
Tveganje za okvaro srca in razvoj kardiomiopatije se postopno povečuje z večanjem celokupnega odmerka. Pri bolnikih z znano boleznijo srca je maksimalni kumulativni odmerek nižji od 400 mg/m^2.

- Površinski rak sečnega mehurja

Pri površinski obliki raka sečnega mehurja se doksorubicin lahko aplicira intravezikalno. Pri tem načinu zdravljenja se preko sterilnega katetra vtoči 50 mg doksorubicina, razredčenega v 50 ml 0,9 mg/ml raztopine natrijevega klorida. Prvi 4 odmerki se dajo tedensko, nato enkrat mesečno. Optimalno trajanje zdravljenja še ni določeno; traja pa od 6 do 12 mesecev.
Omejitve glede maksimalnega kumulativnega odmerka za intravezikalno dajanje ne veljajo, ker je sistemska absorpcija doksorubicina zanemarljiva.

Odmerjanje pri otrocih
Tudi pri otroških rakih se doksorubicin daje v različnih odmerkih odvisno od vrste raka, načina in sheme zdravljenja. Priporočeni odmerki so 35–75 mg/m^2 v obliki intravenske injekcije v 3-tedenskih intervalih, 20–30 mg/m^2 enkrat tedensko ali 60–90 mg/m^2 v obliki kontinuirane 96-urne intravenske infuzije. Tveganje za okvaro srca in še posebno za kasno okvaro srca je pri otrocih zvečano, pojavi se že pri nižjih kumulativnih odmerkih, zato priporočamo kontrolne preglede srca med zdravljenjem in še vrsto let po njem. Mielosupresija, ki je najbolj izražena 10–14 dni po zdravljenju z doksorubicinom, je pri otrocih zaradi velike rezerve kostnega mozga kratkotrajnejša kot pri odraslih.

Način uporabe
Navodila za pripravo zdravila: glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, kemijsko sorodne spojine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Doksorubicin je kontraindiciran pri bolnikih s hujšo mielosupresijo (npr. če je povzročena s predhodnim protitumorskim zdravljenjem).

Doksorubicin je kontraindiciran pri predhodno prisotnem ali akutnem srčnem popuščanju, kardiomiopatiji in drugih kardiovaskularnih boleznih, če so nestabilne (aritmije, angina pektoris, hipertenzija).

Doksorubicin je kontraindiciran pri hudi okvari delovanja jeter.

Doksorubicin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so že v preteklosti prejeli maksimalni kumulativni odmerek doksorubicina ali daunorubicina.

Nadaljevanje zdravljenja v prisotnosti bukalnih razjed se ne priporoča; pred pojavom razjed se lahko pri predhodnem pregledu pojavi pekoči občutek na notranji strani lic.

Doksorubicina se ne sme uporabljati intravezikalno za zdravljenje raka sečnega mehurja pri bolnikih s stenozo sečnice, ki jih ni mogoče katetrizirati.
Intravezikalna pot uporabe se ne sme izvajati pri bolnikih z invazivnimi tumorji, ki vraščajo v steno sečnega mehurja, pri okužbi sečil in pri vnetju mehurja.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Doksorubicin se sme dajati samo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s citostatiki. Priporočljivo je, da je bolnik v bolnišnični oskrbi vsaj v začetni fazi zdravljenja, da ga redno opazujemo in laboratorijsko spremljamo. Pred uvedbo zdravljenja z doksorubicinom je treba z laboratorijskimi preiskavami preveriti delovanje srca in jeter ter krvno sliko.

Navzea, bruhanje in mukozitis so pogosto hudi neželeni učinki in zahtevajo ustrezno zdravljenje.

Doksorubicina se ne sme aplicirati intramuskularno ali subkutano.

Previdnost je potrebna pri obsevanih bolnikih.

Po zdravljenju z doksorubicinom, zlasti v kombinaciji z drugimi citostatiki, je večje tveganje za zbolevanje za drugimi raki, zlasti akutno levkemijo.

Ekstravazacija
Ekstravazacija citostatika povzroči hudo in progresivno nekrozo tkiva. Simptoma ekstravazacije sta bolečina in/ali pekoč občutek na mestu intravenskega dajanja doksorubicina. Če se pojavi sum na ekstravazacijo, je treba injiciranje takoj prekiniti in nadaljevati v drugo veno. Prizadeto mesto je treba hladiti z ledenimi obkladki. Pri takojšnjem hlajenju prizadetega območja in redni topikalni aplikaciji dimetilsulfoksida so poročali o različnih uspehih. O učinkovitosti izpiranja z normalno raztopino natrijevega klorida, lokalni infiltraciji kortikosteroidov, uporabi 8,4 % raztopine natrijevega hidrogenkarbonata in dimetilsulfoksida pri ekstravazaciji doksorubicina so poročila različna. Lokalno nanašanje 1 % hidrokortizonske kreme je lahko koristno. V primeru obsežne nekroze je potreben posvet s plastičnim kirurgom ter razmisliti o obširni eksciziji prizadetega predela.

Kardiotoksičnost
Obstaja ugotovljeno tveganje za razvoj zaradi antraciklinov povzročene kardiomiopatije, ki je odvisna od kumulativnega odmerka, zato se kumulativnega odmerka 450–550 mg/m^2 ne sme preseči. Pri višjih odmerkih se tveganje za nastop srčne odpovedi znatno poveča. Kardiotoksičnost lahko zmanjšamo, tako da vzdržujemo odmerek pod vrednostjo maksimalnega odmerka. Kardiotoksičnost doksorubicina se lahko kaže kot tahikardija, spremembe v EKG-ju ali kot srčno popuščanje, ki se lahko pojavi naenkrat tudi več mesecev ali let po prenehanju zdravljenja brez poprejšnjih sprememb v EKG-ju. Tveganje za razvoj srčne odpovedi ostane pri bolnikih, zdravljenih z doksorubicinom, prisotno vse življenje. Srčna odpoved zaradi doksorubicina je lahko neodzivna na konvencionalno zdravljenje.

Tveganje za kardiotoksičnost je večje pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani v mediastinalnem ali perikardialnem predelu, bolnikih, ki so sočasno ali so bili predhodno zdravljeni z drugimi antraciklini in/ali antracendioni, pri bolnikih z znano srčno boleznijo, pri starejših bolnikih (starih nad 70 let) in pri otrocih, mlajših od 15 let. Kardiotoksičnost se lahko pojavi pri odmerkih, nižjih od priporočene kumulativne meje. Pri skupnem kumulativnem odmerku za posameznega bolnika je treba upoštevati predhodno ali sočasno zdravljenje s katerim koli potencialno kardiotoksičnim zdravilom ali zdravljenjem, kot so intravenski visoki odmerki ciklofosfamida, mitomicin C ali dakarbazin, drugi antraciklini, kot je daunorubicin, ali obsevanje v mediastinalnem ali perikardialnem predelu.

Med apliciranjem doksorubicina ali v roku naslednjih nekaj ur so poročali o pojavu akutnih hudih aritmij.

Spremembe v EKG-ju se lahko kažejo kot znižanje voltaže kompleksa QRS, podaljšanje sistoličnega časovnega intervala ali znižanje iztisnega deleža.

Skrajna previdnost je potrebna pri bolnikih s predhodno prisotno srčno boleznijo, kot so nedavni srčni infarkt, srčna odpoved, kardiomiopatija, perikarditis ali disritmije, ter pri bolnikih, ki so prejemali druga kardiotoksična zdravila, kot je ciklofosfamid (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje srčne funkcije: Opisan večji toksični učinek doksorubicina na srce je tudi pri sočasnem zdravljenju z monoklonskimi protitelesi trastuzumab, zato sočasno obeh zdravil ne uporabljamo.
Delovanje srca je treba oceniti pred začetkom zdravljenja, ga skrbno spremljati med zdravljenjem ter oceniti po zdravljenju z doksorubicinom. Pred vsakim zdravljenjem in po njem je priporočljivo opraviti EKG. Spremembe v EKG-ju, kot so znižan ali negativni val T, znižanje spojnice S-T ali aritmije, so običajno znaki akutnega, a reverzibilnega toksičnega učinka in niso indikacija za prekinitev zdravljenja z doksorubicinom. Trajno znižanje amplitude kompleksa QRS in podaljšanje sistoličnega intervala kažeta bolj specifično na kardiotoksičnost, povzročeno z antraciklini. Če se voltaža kompleksa QRS zniža za 30 % ali pri frakcijskem skrajšanju za 5 % je priporočljivo prekiniti z zdravljenjem.

Optimalna metoda za napovedovanje kardiomiopatije je ugotovitev zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF), ki se določi z ultrazvokom ali scintigrafijo srca. Preiskavo LVEF je treba izvesti pred zdravljenjem ter jo ponoviti po vsakem kumulativnem odmerku 100 mg/m^2 in pri vsakem kliničnem znaku srčnega popuščanja. Praviloma je znak prizadetosti delovanja srca absolutno zmanjšanje vrednosti LVEF za >10 % ali zmanjšanje pod 50 % pri bolnikih, ki so imeli normalne izhodiščne vrednosti. Pri takih bolnikih je treba skrbno pretehtati nadaljnje zdravljenje z doksorubicinom.

Mielosupresija
Zaradi visoke incidence zaviranja kostnega mozga je potrebno skrbno hematološko spremljanje. Obstaja znatno tveganje za nevtropenijo in trombocitopenijo, anemija pa se pojavlja redkeje.
Največji padec krvnih celic je med 10. in 14. dnem po aplikaciji doksorubicina. Krvne vrednosti se običajno povrnejo na normalo v 21 dneh po aplikaciji. Zdravljenje z doksorubicinom se ne sme začeti ali nadaljevati, če je število večjedrnih granulocitov pod 2000/mm^3. Pri zdravljenju akutnih levkemij je ta meja postavljena nižje, odvisno od okoliščin.

Huda mielosupresija lahko povzroči krvavitve ali superinfekcije in je indikacija za znižanje odmerkov ali ukinitev zdravljenja z doksorubicinom.

Zaradi potencialno imunosupresivnega delovanja priporočamo upoštevanje ukrepov za preprečevanje okužb.

Hiperurikemija
Kot pri drugih citostatikih tudi pri zdravljenju s kemoterapevtskimi shemami, ki vključujejo doksorubicin, lahko zaradi lize celic pride do hiperurikemije, ki povzroči akutno putiko ali uratno nefropatijo.

Okvarjeno delovanje jeter

Ker se doksorubicin pretežno izloča preko jeter, okvarjeno delovanje jeter in jetrna odpoved upočasnita izločanje doksorubicina in zvečata celokupno toksičnost. Zato je priporočljivo izvajanje testov jetrne funkcije (ALT, AST, alkalna fosfataza in bilirubin) pred zdravljenjem in med njim.

Nadzor sečne kisline v serumu
Spremljati je treba krvno koncentracijo sečne kisline; treba je zagotoviti zadostni vnos tekočine (dnevno najmanj 3 l/m^2). Če je potrebno, se bolniku da zaviralec ksantinske oksidaze (alopurinol).

Kontracepcija
V času zdravljenja z doksorubicinom in še najmanj 6 mesecev po njem morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Sprememba barve urina
Bolnike je treba opozoriti, da lahko doksorubicin rdeče obarva urin, zlasti prvi vzorec urina po dajanju doksorubicina, vendar to ni vzrok za preplah.

Intravezikalno dajanje:
Intravezikalna pot uporabe se ne sme izvajati pri bolnikih z invazivnimi tumorji, ki vraščajo v steno sečnega mehurja, pri okužbi sečil in pri vnetju mehurja (glejte poglavje 4.3).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Doksorubicin Sandoz
Odmerki, manjši od 6 ml, vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

7-mililitrski ali višji odmerki (kumulativni odmerki 450 – 550 mg/m^2) vsebujejo 1,4 g – 1,7 g natrija, kar je enako 70 – 85 % 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

Pri bolnikih, ki so že prejemali ali prejemajo sočasno še druga kardiotoksična zdravila ali citostatike (zlasti mielotoksične), je potrebna previdnost pri dajanju doksorubicina, saj se poveča kardiotoksičnost.

Vrh plazemske koncentracije doksorubicina, končni razpolovni čas in volumen porazdelitve se povečajo ob sočasnem dajanju verapamila.

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

Ker se doksorubicin hitro presnavlja in izloča pretežno preko žolčnega sistema, lahko sočasna uporaba hepatotoksičnih citostatikov (npr. metotreksata) potencialno poveča toksičnost doksorubicina, kar je posledica zmanjšanega očistka zdravila v jetrih.

Visok odmerek ciklosporina in doksorubicina poveča koncentracije obeh zdravil v plazmi. Posledica tega sta večja mielotoksičnost in imunosupresija.

Inhibitorji citokroma P-450 (npr. cimetidin in ranitidin) lahko upočasnijo presnovo doksorubicina, zato so neželeni učinki lahko bolj izraženi. Induktorji encima citokrom P-450 (npr. rifampicin in barbiturati) lahko pospešijo presnovo doksorubicina, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek.

Doksorubicin potencira učinek obsevanja in lahko povzroči hude simptome v obsevanem področju, tudi če se ga da po že zaključenem obsevalnem zdravljenju.

Docetaksel in doksorubicin: povišana incidenca nevtropenije.

Sočasno zdravljenje s ciklofosfamidom, paklitakselom, docetakselom, rituksimabom, trastuzumabom ali zosukvidarom lahko poveča toksičnost doksorubicina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Obstaja sum, da doksorubicin povzroča hude prirojene napake, če se ga daje med nosečnostjo.
Študije na živalih so pokazale, da je doksorubicin teratogen in embriotoksičen (glejte poglavje 5.3).
Zdravilo Doksorubicin Sandoz je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje
Doksorubicin se izloča v materino mleko. Uporaba med dojenjem je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost
Ženske in moški morajo med zdravljenjem in še šest mesecev po zdravljenju uporabljati zanesljive metode kontracepcije (glejte poglavje 4.4.).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Doksorubicin Sandoz ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.
Bolniki, pri katerih se pojavi kateri koli učinek, ki bi lahko zmanjšal sposobnost vožnje (zaspanost, slabost ali bruhanje), se morajo izogibati vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so zelo pogosti (pri več kot 10 % bolnikov). Neželena učinka, ki omejujeta odmerek, sta mielosupresija in kardiotoksičnost, ki se pojavljata pogosto (> 10 % in 1–10 %) bolnikov.

Zelo pogosti (≥1/10)
Pogosti (≥1/100 do <1/10)
Občasni (≥1/1.000 do <1/100)
Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)
Zelo redki (<1/10.000)
Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini glede na pogostnost so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)
Občasni
Pri pediatričnih bolnikih obstaja večje tveganje za pojav neoplastičnih bolezni, zlasti akutne mieloične levkemije (AML).
Redki

Opisani so redki primeri sekundarne akutne mieloične levkemije, s prelevkemično fazo ali brez nje, pri bolnikih, predhodno zdravljenih z doksorubicinom v kombinaciji z drugimi citostatiki, ki poškodujejo DNK. Do pojava levkemije je prišlo po kratkem (1–3-letnem) latentnem obdobju.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema (glejte tudi poglavje 4.4)
Zelo pogosti
Mielosupresija vključuje prehodno levkopenijo, nevtropenijo, vročino, povečano tveganje za okužbe, anemijo in trombocitopenijo. Najbolj je mielosupresija izražena med 10. in 14. dnem po zdravljenju z doksorubicinom.

Bolezni endokrinega sistema
Neznana pogostnost
Pediatrični bolniki: Zaradi intenzivne kemoterapije lahko pride do motenj v rasti v predpubertetnem obdobju in do motenj v delovanju endokrinega sistema.

Presnovne in prehranske motnje
Zelo pogosti
Hiperurikemija.

Očesne bolezni
Redki
Konjuktivitis, solzenje.

Srčne bolezni
Zelo pogosti
Kardiotoksičnost se kaže kot aritmija neposredno po dajanju zdravila, s spremembami v EKG-ju, vključno s srčnim zastojem, sploščenim zobcem T in znižanjem spojnice S-T, ki lahko trajajo do 2 tedna po aplikaciji zdravila. Lahko se pojavita perikariditis in miokarditis.
Tveganje za razvoj kardiomiopatije narašča z večanjem odmerka. Kumulativni odmerek 450–550 mg/m^2 se ne sme preseči, vendar se lahko ireverzibilno srčno popuščanje pojavi celo pri odmerku 240 mg/m^2.
Starost nad 70 in pod 15 let je treba upoštevati kot dejavnik tveganja. Prav tako so poročali, da sočasno ali predhodno zdravljenje z mitomicinom C, ciklofosfamidom ali dakarbazinom okrepi z doksorubicinom povzročeno kardiomiopatijo (glejte poglavje 4.4).
Kardiotoksičnost se lahko pojavi z nekajtedenskim zamikom, lahko tudi po več mesecih ali celo letih po prenehanju zdravljenja z doksorubicinom. Tveganje za razvoj srčnega popuščanja ostane pri rakavih bolnikih, zdravljenih z doksorubicinom, prisotno vse življenje.

Žilne bolezni
Zelo redki
Poročali so o tromboflebitisu.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Zelo redki
Poročali so o posameznih primerih toksičnega učinka na dihala (tahipneja, dispneja/plevralni izliv, obliterirajoči bronhiolitis z organizirajočo pljučnico (BOOP), bronhocentrična granulomatoza/življenjsko ogrožajoča depresija dihanja, postpnevmonektomijskemu podoben sindrom, intersticijska pljučnica, radiacijska pljučnica, pljučna embolija). Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano citostatično zdravljenje (npr. kombinacijo doksorubicina z gemcitabinom,

bleomicinom, taksani ali rituksimabom) sočasno z obsevanjem ali brez njega, in pri bolnikih z večjo dovzetnostjo je potrebna pozornost zaradi možnosti pojava pulmonalne toksičnosti.

Bolezni prebavil
Zelo pogosti
Slabost, bruhanje, vnetje sluznic (kot so stomatitis, ezofagitis in proktitis) in driska se lahko pojavijo 5 do 10 dni po dajanju doksorubicina. Poškodbe sluznice gastrointestinalnega trakta lahko vodijo v pojav razjed, hemoragičnih nekroz in perforacije.
Vnetje sluznice se prične s pekočim občutkom v ustih in grlu 5–10 dni po zdravljenju. Z napredovanjem vnetja se pojavijo razjede in nevarnost sekundarne okužbe. Vnetje sluznic lahko prizadene tudi sluznico nožnice, rektuma in požiralnika.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Pogosti
Poročali so o blagem prehodnem povečanju jetrnih encimov. Sočasno obsevanje jeter pa lahko povzroči hudo okvaro jeter, ki lahko napreduje v cirozo.

Bolezni kože in podkožja
Zelo pogosti
Reverzibilna alopecija pri večini bolnikov, hiperpigmentacija nohtnih korenov, nagubanost kože, oniholiza.
Doksorubicin je zelo dražeč in ekstravazacija na mestu infundiranja povzroči lokalno bolečino, draženje, vnetje, tromboflebitis ter celo hude razjede in nekrozo kože.
Opisane so tudi posamezne sistemske preobčutljivostne reakcije (izpuščaj, srbenje, koprivnica, angioedem, zvišana temperatura in anafilaksija).
Doksorubicin vpliva na normalno reakcijo tkiv na obsevanje in jo ojača. Tako zdravljenje z doksorubicinom lahko povzroči pozno kožno reakcijo ("recall") v predhodno obsevanem področju.

Bolezni sečil
Pogosti
Intravezikalno dajanje doksorubicina lahko povzroči naslednje neželene učinke: hematurijo, draženje mehurja in uretre, strangurijo in poliurijo. Te reakcije so običajno zmerno hude in kratkotrajne. Intravezikalna aplikacija doksorubicina včasih povzroči hemoragični cistitis; to lahko zmanjša kapaciteto mehurja. Doksorubicin povzroča rdeče obarvanje urina.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Redki
Pri prehitrem injiciranju lahko pride do občutka vročine v obrazu.

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:
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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja so posledica povečanega/podaljšanega farmakološkega delovanja. Poročajo o smrtnih primerih po enkratnem odmerku 250 mg in 500 mg doksorubicina. V prvih 24 urah lahko pride do akutne degeneracije miokarda. Huda mielosupresija je najbolj izražena med 10. in 15. dnem po dajanju doksorubicina. Srčno popuščanje se lahko razvije v 6 mesecih po prevelikem odmerjanju.

Čim prej je treba uporabiti ustrezne ukrepe, kot je aplikacija srčnih glikozidov in diuretikov.

Včasih je potrebno zdravljenje potencialnih krvavitev in okužb zaradi hude mielo- ali imunosupresije. Morda bodo potrebne transfuzije krvi in zaščitna izolacija.

Hemodializa ne koristi, ker se doksorubicin pretežno izloča preko žolčnega sistema in črevesja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine
Oznaka ATC: L01DB01

Protitumorska učinkovitost doksorubicina je bila ugotovljena tako na številnih živalskih modelih kot pri ljudeh, a natančen mehanizem protitumorskega delovanja doksorubicina in drugih antraciklinov še vedno ni znan. Menijo, da so pomembni trije biokemični mehanizmi: interkalacija DNK, vezava na membrane in metabolična aktivacija preko redukcije.

Pomemben vzrok za neuspeh zdravljenja z doksorubicinom in drugimi antraciklini je razvoj rezistence. Ker je glavni vzrok rezistence za antracikline v celični membrani, so poskušali preseči celično rezistenco z uporabo kalcijevih antagonistov, kot je verapamil, ki zavre počasne kalcijeve kanalčke in tako zveča zadrževanje doksorubicina v celicah. Chang s sodelavci (1989) je v *in vitro* raziskavi na treh celičnih linijah raka trebušne slinavke ugotovil, da verapamil potencira citotoksičnost doksorubicina.

Potrebno je izpostaviti, da je kombinacija doksorubicina in verapamila dokazano povezana s hudimi neželenimi učinki pri živalih (Sridhar s sodelavci, 1992).
Vloge doksorubicinola, glavnega presnovka, ki se pojavi v človeški plazmi po redukciji pri znotrajcelični akumulaciji/zadrževanju doksorubicina, niso potrdili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemski očistek doksorubicina po intravenskem dajanju je hiter ($t_{1/2}$ = 10 min) in vezava v tkivih visoka. Končni razpolovni čas je približno 30 ur.
Doksorubicin se pretežno presnovi v doksorubicinol in v manjši meri v aglikon, konjugira se v glukuronid in sulfat. V glavnem se izloči z žolčem in blatom. Približno 10 % odmerka se izloči preko ledvic. V 50–80 % se veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je 800–3500 L/m^2.
Doksorubicin se po peroralnem dajanju ne absorbira, prav tako ne prehaja krvno-možganske bariere. Zmanjšano delovanje jeter zmanjša očistek doksorubicina in njegovih presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po enkratni bolusni injekciji doksorubicina podganam, mišim in zajcem so bile vrednosti LD_{50} 12,6; 9,4 in 6 mg/kg.

Po enkratnem intravenskem odmerku 2,5 in 5 mg/kg so pri starih in mladih podganah opazili zmanjšanje telesne teže in krajši čas preživetja.

Podatki na živalih kažejo na večjo toksičnost pri starejših podganah.

Zaradi interakcije z DNK in citotoksičnih lastnosti je doksorubicin mutagen, *in vitro* povzroči poškodbe kromosomov človeških limfocitov, prav tako je kancerogen pri živalih. Poleg tega je tudi teratogen in embriociden. Pri miših in podganah i. v. in i. p. dani odmerki do 1 mg/kg od 7. do 13. gestacijskega dne niso imeli teratogenega učinka, dajanje višjega odmerka, 2 mg/kg i. p. dalj časa, pa je pri podganah povzročilo atrezijo požiralnika in tankega črevesa ter srčno-žilne anomalije. Pri zajčjih samicah, ki so prejemale i. v. odmerke do 0,6 mg/kg, je med 16. in 18. dnem prišlo do splavov, ob tem pa niso ugotavljali anomalij plodov. Pri podganah, ki so prejemale 1 ali 1,5 mg/kg doksorubicina med 6.–9. ali 10.–12. gestacijskim dnem, je prišlo do postnatalne okvare ledvic.

Mikroskopski pregledi srca bolnikov dokazujejo hudo kardiomiopatijo. Večino opisanih sprememb na srcu so reproducirali na živalskih modelih miši, podgan, zajcev, psov in opic. Nastanek in značilnosti lezij pri podganah in zajcih so zelo podobne tistim pri ljudeh, čeprav pri podganah do kardiomiopatije pride pri nižjih celokupnih odmerkih kot pri zajcih. Patogenezo kardiomiopatije je težko določiti zaradi pojava številnih kompleksnih biokemičnih učinkov na srcu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina (E 507)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Treba se je izogibati stiku s katero koli raztopino z alkalnim pH-jem, saj povzroči hidrolizo zdravila.
Zdravilo Doksorubicin Sandoz se ne sme mešati z zdravili, za katera niso bile predhodno izvedene študije kompatibilnosti.
Doksorubicina se ne sme mešati s heparinom in 5-fluorouracilom, ker povzročita tvorbo oborine.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprte viale
2 leti

Viala po prvem odprtju
Uporabite takoj po odprtju.

Rok uporabnosti po redčenju
Raztopino vzemite iz viale tik pred uporabo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in razmere shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in normalno ne sme presegati 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih razmerah. Preskušanja razredčenih raztopin do 24 ur pri 2–8 °C, z zaščito pred svetlobo ali brez nje, niso pokazali znatnih sprememb.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje zdravila v hladilniku lahko povzroči tvorbo gela. Gel se bo ponovno spremenil v nekoliko viskozno do tekočo raztopino po 2 do največ 4 urah shranjevanja pri kontrolirani sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rumenorjava viala iz stekla tipa I, ki ustreza Ph.Eur., z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko. Viale so pakirane z zaščitnim plastičnim ovojem (Onco-Safe ali krčljiv ovoj) ali so brez njega ter vložene v škatlo. Zaščitni ovoj nima stika z zdravilom in zagotavlja dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Velikost pakiranj:
Škatla z 1 vialo s 5 ml koncentrata, ki vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida.
Škatla z 1 vialo s 25 ml koncentrata, ki vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida.
Škatla z 1 vialo s 50 ml koncentrata, ki vsebuje 100 mg doksorubicinijevega klorida.
Škatla z 1 vialo s 100 ml koncentrata, ki vsebuje 200 mg doksorubicinijevega klorida.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Upoštevajte navodila za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Priporočamo naslednje zaščitne ukrepe:

- Osebje mora biti usposobljeno za ustrezno ravnanje z zdravilom.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.

- Osebje, ki pripravlja doksorubicin, mora biti ustrezno zaščiteno: očala, halja ter zaščitne rokavice in maska za enkratno uporabo
- Vse predmete, uporabljene za dajanje zdravila ali čiščenje, vključno z rokavicami, je treba zavreči v vreče za nevarne odpadke, in jih sežgati pri visoki temperaturi (700 °C).

Če se zgodi, da pride doksorubicin v stik s kožo ali očmi, je potrebno takojšnje obilno izpiranje z vodo ali milom in vodo ali raztopino natrijevega hidrogenkarbonata in poiskati zdravniško pomoč.

V primeru razlitja ali puščanja je raztopino potrebno razredčiti z raztopino natrijevega hipoklorita (1% razpoložljiv klorit), najbolje namočiti čez noč in nato sprati z vodo.

Vse predmete, uporabljene za čiščenje, je treba zavreči, kot je opisano zgoraj.

Priporočene infuzijske raztopine so 0,9 mg/ml raztopina natrijevega klorida za intravensko infuzijo, 5 mg/ml raztopina glukoze za intravensko infuzijo ali intravenska infuzija natrijevega klorida in glukoze (glejte poglavje 4.2.).

Ker obstajajo različne sheme odmerjanja, priporočamo uporabo zdravila samo pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju zdravljenja s citostatiki.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/03/00492/001 – 008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 7. 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 1. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 6. 2021