

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doksorubicin Teva 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.
5 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida.
10 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 20 mg doksorubicinijevega klorida.
25 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida.
100 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 200 mg doksorubicinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 3,54 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra rdeča raztopina. pH = 2,7–3,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Doksorubicin Teva je indicirano za zdravljenje:

- raka dojke,
- neoadjuvantna in adjuvantna terapija osteosarkoma,
- napredovalega sarkoma mehkega tkiva pri odraslih,
- drobnoceličnega pljučnega raka (SCLC),
- Hodgkinovega limfoma,
- visoko malignega ne-Hodgkinovega limfoma,
- indukcijska in konsolidacijska terapija akutne limfatične levkemije,
- akutne mieloblastne levkemije,
- napredovalega multiplega mieloma,
- napredovalega ali ponavljajočega se karcinoma endometrija,
- napredovalega papilarnega/folikularnega raka ščitnice ali njegove ponovitve,
- anaplastičnega raka ščitnice,
- sistemsko zdravljenje lokalno napredovalega ali metastaziranega karcinoma sečnega mehurja,
- intravezikalno zdravljenje za preprečevanje ponovitev površinske oblike karcinoma sečnega mehurja po transuretralni resekciji,
- ponavljajočega se karcinoma jajčnikov,
- Wilmsovega tumorja (v stadiju II pri visoko malignih različicah, vsi napredovali stadiji [III – IV]),
- napredovalega nevroblastoma.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Doksorubicinijev klorid se sme dajati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika, izobraženega v izvajanju citotoksične terapije. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno in pogosto spremljati.

Zaradi tveganja za kardiomiopatijo, ki je pogosto smrtna, je treba pred vsako aplikacijo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem za posameznega bolnika.

Pred začetkom zdravljenja se priporoča preverjanje delovanja jeter z običajnimi preiskavami, kot so AST, ALT, alkalna fosfataza in bilirubin, in preverjanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Z ultrazvokom ali scintigrafijo srca je treba opraviti analizo iztisnega deleža levega prekata (LVEF), da se oceni stanje bolnikovega srca. Ta kontrola je potrebna pred začetkom zdravljenja in po vsakem skupnem odmerku okoli 100 mg/m² (glejte poglavje 4.4).

Pri intravenski (i. v.) aplikaciji doksorubicina je potrebna velika previdnost. Priporočeno je, da se zdravilo daje preko kanala, skozi katerega prosto teče fiziološka raztopina ali 5 % raztopina glukoze za intravensko uporabo, v obliki 3-5 minutne aplikacije zdravila. Ta način zmanjša tveganje za razvoj tromboze in perivenske ekstrapazacije, ki povzroči hudo obliko celulitisa, nastanek mehurjev in nekroze tkiva. Doksorubicin se sme aplicirati intravensko v obliki nekajminutnega bolusa, kratke (največ enourne) infuzije ali neprekinjene (največ 96-urne) infuzije. Neposredno intravensko injiciranje se ne priporoča zaradi tveganja za ekstrapazacijo, ki se lahko zgodi kljub ustreznemu vračanju krvi ob aspiraciji z iglo.

Doksorubicin se ne sme dajati po intramuskularni, subkutani, peroralni ali intratekalni poti.

Intravenska aplikacija

Odmerek se ponavadi izračuna na podlagi telesne površine (mg/m²). Odmerjanje doksorubicina se lahko razlikuje glede na indikacijo (solidni tumorji ali akutna levkemija) in glede na uporabo v specifičnem terapevtskem režimu (kot samostojna učinkovina, v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi učinkovinami ali kot del multidisciplinarnih postopkov, ki vključujejo kombinacijo kemoterapije, kirurškega posega, obsevanja in hormonskega zdravljenja).

Monoterapija

Priporočeni odmerek je 60–75 mg/m² telesne površine v enem odmerku ali ločenih odmerkih na 2 do 3 zaporedne dneve, danih intravensko v 21-dnevni intervalih. Odmerki in režim odmerjanja se lahko prilagodijo v skladu s protokolom. Za natančne informacije o odmerjanju upoštevajte trenutno veljavne protokole.

Kombinirana terapija

Kadar se doksorubicinijev klorid uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki, je treba odmerek zmanjšati na 30–60 mg/m² vsake 3 do 4 tedne.

Največji skupni odmerek

Največji skupni odmerek 450–550 mg/m² telesne površine se ne sme preseči (vključno z uporabo podobnih zdravil, npr. daunorubicina).

Pri bolnikih s sočasno boleznijo srca, ki se zdravijo z obsevanjem mediastinuma in/ali srca, bolnikih, ki so se že zdravili z alkilirajočimi učinkovinami, in bolnikih, pri katerih je tveganje posebej veliko (npr. bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki traja dlje kot 5 let; s poškodbo koronarnih arterij, srčnih zaklopk ali srčne mišice v anamnezi; ali pri bolnikih, starejših od 70 let), se ne sme preseči največji skupni odmerek 400 mg/m² telesne površine. Pri teh bolnikih je treba še bolj poglobljeno spremljati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z oslABLJENIM imunskim sistemom

V primeru imunosupresije je treba odmerek zmanjšati; alternativni odmerek je 15–20 mg/m² telesne površine na teden.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

V primeru okvarjenega delovanja jeter je treba odmerek zmanjšati skladno z naslednjo razpredelnico:

raven bilirubina v serumu	priporočeni odmerek
20–50 µmol/l	polovica običajnega odmerka
> 50–85 µmol/l	četrtnina običajnega odmerka
> 85 µmol/l	zdravljenje se mora končati

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Bolniki z ledvično insuficienco (pri katerih je GFR manjša od 10 ml/min) smejo dobiti samo 75 % načrtovanega odmerka.

Bolniki s tveganjem za okvaro srca

Pri bolnikih, s povečanim tveganjem za kardiotsičnost, je treba namesto injiciranja pretehtati možnost 24-urne neprekinjene infuzije posameznega odmerka. Tako bo toksičnost, povezana s srcem, manj pogosta, medtem ko se terapevtska učinkovitost zdravila ne bo zmanjšala. Pri teh bolnikih je treba pred vsakim ciklom zdravljenja izmeriti iztiso frakcijo.

Bolniki z omejeno rezervo kostnega mozga, ki ni posledica razsoja bolezni na kostni mozeg

Odmerke bo morda treba zmanjšati pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z mielosupresivnimi učinkovinami, ker morda nimajo zadostne zaloge kostnega mozga.

Starejši

Starejšim bolnikom bo morda treba zmanjšati odmerek.

Pediatrična populacija

Zaradi znatnega tveganja, da doksorubicin povzroči kardiotsičnost v otroštvu, je treba upoštevati največje skupne odmerke, odvisne od bolnikove starosti. Običajno je pri otrocih (mlajših od 12 let) največji skupni odmerek 300 mg/m², pri mladostnikih (starejših od 12 let) pa 450 mg/m². Največji skupni 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 kardiotsičnost, zlasti zapoznelo. Pričakovati je treba, da se bo pojavila toksičnost za kostni mozeg, z najnižjimi vrednostmi 10 do 14 dni po začetku zdravljenja. Upoštevajte veljavne terapevtske protokole in strokovno literaturo.

Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je morda potrebno razmisliti o zmanjšanjem začetnem odmerku ali podaljšanem intervalu odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Intravezikalna uporaba

Doksorubicinijev klorid se lahko za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja in za preprečevanje ponovitve po transuretralni resekciji (TUR) daje z intravezikalno instilacijo. Priporočeni odmerek za intravezikalno zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja je 30–50 mg v 25–50 ml fiziološke raztopine na instilacijo. Optimalna koncentracija je približno 1 mg/ml. Raztopina mora ostati v sečnem mehurju eno do dve 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 instilacijo ne pije ničesar (s tem bi se morala tvorba seča zmanjšati na približno 50 ml/h). Instilacija se lahko ponavlja v enotedenskih ali enomesečnih intervalih, odvisno od tega, ali je zdravljenje terapevtsko ali profilaktično.

Opomba: odmerjanje S-liposomskega doksorubicina se razlikuje od odmerjanja (običajnega) doksorubicina. Ti formulaciji se ne smeta izmenjavati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge antracikline ali antracendione ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontraindikacije za intravensko uporabo

- izrazita in trajna mielosupresija in/ali hud stomatitis kot posledica preteklega citotoksičnega zdravljenja in/ali obsevanja (vključno z bolniki, ki imajo visoko tveganje za krvavitve),
- akutna sistemska okužba,
- huda okvara delovanja jeter,
- huda aritmija, okvara delovanja srca, akutni miokardni infarkt, miokardni infarkt v anamnezi, akutna vnetna bolezen srca,
- preteklo zdravljenje z največjim dovoljenim skupnim odmerkom doksorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina in/ali drugih antraciklinov in antracendionov (glejte poglavje 4.4),
- dojenje.

Kontraindikacije za intravezikalno uporabo

- invazivni tumorji, ki so prodrli v sečni mehur (stadij nad T₁),
- okužbe sečil,
- vnetje sečnega mehurja,
- težave s kateterizacijo,
- hematurija,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna opozorila

Doksorubicin se sme dajati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika, izobraženega v izvajanju citotoksične terapije. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno in pogosto opazovati.

Bolniki si morajo pred začetkom zdravljenja z doksorubicinom opomoči od posledic akutne toksičnosti predhodnega citotoksičnega zdravljenja (kot so stomatitis, nevtropenija, trombocitopenija in generalizirane okužbe).

Treba je pozorno opazovati, ali so se morda pojavili klinični zapleti, predvsem pri starejših bolnikih, bolnikih z boleznijo srca v anamnezi ali s supresijo kostnega mozga ali pri bolnikih, ki so se že zdravili z antraciklini ali obsevanjem mediastinuma.

Pred ali med zdravljenjem z doksorubicinom se priporočajo naslednje preiskave (pogostnost teh preiskav je odvisna od bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja, odmerka in sočasne uporabe drugih zdravil):

- rentgenogram prsnega koša ter EKG;
- redno preverjanje delovanja srca (merjenje LVEF, npr. z EKG, UZ in slikanjem MUGA);
- pregled ustne votline in žrela zaradi morebitnih sprememb sluznice;
- krvne preiskave: hematokrit, trombociti, diferencialna bela krvna slika, AST, ALT, LDH, bilirubin, sečna kislina.

Bolnike je treba obvestiti, da je po dajanju zdravila urin lahko rdečkaste barve. Navzea, bruhanje in mukozitis so pogosto zelo hudi, zato jih je treba preprečiti oziroma ustrezno zdraviti.

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

Delovanje srca

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

Zgodnji (tj. akutni) dogodki: Zgodnjo kardiotoksičnost doksorubicina predstavljajo zlasti sinusna tahikardija in/ali nepravilnosti na EKG, kot je nespecifična sprememba valov ST-T. Poročali so tudi o tahiaritmijah, vključno s prezgodnjim skrčenjem prekata in prekatno tahikardijo, bradikardiji ter atrioventrikularnem in kračnem bloku. Ti učinki običajno ne napovedujejo nadaljnjega razvoja zakasnjene kardiotoksičnosti in na splošno niso vzrok za prekinitev zdravljenja z doksorubicinom. Vendar pa sta zmanjšanje amplitude vala QRS ter podaljšanje sistoličnega intervala značilnejša za z antraciklinom povzročeno kardiotoksičnost. Praviloma je znak prizadetosti delovanja srca absolutno zmanjšanje LVEF vrednosti za $\geq 10\%$ ali zmanjšanje pod 50% pri bolnikih, ki so imeli normalne izhodiščne vrednosti. V teh primerih je treba nadaljevanje zdravljenja z doksorubicinom skrbno oceniti.

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

Preden se začne bolnik zdraviti z doksorubicinom je treba oceniti srčno funkcijo in jo nadzirati ves čas zdravljenja, da se zmanjša tveganje za nastanek hude srčne okvare. Tveganje se lahko zmanjša z rednim spremljanjem LVEF v času zdravljenja in s hitro prekinitvijo uporabe doksorubicina pri prvih znakih okvarjene funkcije. Ustrezna kvantitativna metoda za ponavljajoče ocene delovanja srca (ovrednotenje LVEF) vključuje večvhodno radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo (ECHO). Priporoča se izhodiščna ocena delovanja srca z EKG in slikanjem MUGA ali ECHO, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za povečano kardiotoksičnost. Ponavljajoče preverjanje LVEF s slikanji MUGA ali ECHO je treba opravljati še zlasti pri večjih, kumulativnih odmerkih antraciklinov. Tehnika, ki se uporablja za oceno, 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^2 , počasi narašča do skupnega kumulativnega odmerka $450\text{--}550\text{ mg/m}^2$. Nato začne tveganje za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja strmo naraščati, zato prekoračitev največjega kumulativnega odmerka 550 mg/m^2 ni priporočljiva.

Dejavniki tveganja za kardiotoksičnost vključujejo aktivno ali mirujočo bolezen srca in ožilja, predhodno ali sočasno radioterapijo mediastinalnega/perikardialnega področja, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni, sočasno uporabo zdravil, ki lahko zavirajo krčljivost srca, ali kardiotoksičnih učinkovin (npr. trastuzumab) ter starost nad 70 let. Antraciklinov, vključno z doksorubicinom, se ne sme dajati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi učinkovinami, razen če se bolnikovo delovanje srca natančno spremlja (glejte poglavje 4.5). Bolniki, ki prejemajo antracikline po prenehanju zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi učinkovinami, zlasti tistimi z dolgim razpolovnim časom, kot je trastuzumab, so lahko tudi izpostavljeni povečanemu tveganju za razvoj

kardiotoksičnosti. Ugotovljeni razpolovni čas trastuzumaba je spremenljiv. Trastuzumab lahko vztraja v obtoku do 7 mesecev. Zato se morajo zdravniki izogibati zdravljenju na osnovi antraciklinov do 7 mesecev po prenehanju uporabe trastuzumaba, kadar je to mogoče. Če to ni mogoče, je treba skrbno spremljati bolnikovo srčno funkcijo.

Srčno funkcijo je treba skrbno spremljati pri bolnikih, ki prejemajo velike kumulativne odmerke, in pri tistih z dejavniki tveganja. Vendar pa se tudi pri manjših kumulativnih odmerkih lahko pojavi kardiotoksičnost zaradi doksorubicina, ne glede na to, ali so prisotni dejavniki tveganja za srce ali ne.

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

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

Hematološka toksičnost

Doksorubicin lahko povzroči mielosupresijo (glejte poglavje 4.8). Če je prisotna huda mielosupresija se doksorubicin ne sme uporabljati; v tem primeru je potrebno 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.

Pred in med vsakim ciklom zdravljenja z doksorubicinom je treba oceniti hematološke profile, vključno z diferencialnim številom belih krvnih celic (WBC). Hematološka toksičnost doksorubicina se najpogosteje kaže v obliki od odmerka odvisne, reverzibilne levkopenije in/ali granulocitopenije (nevtropenije) in je najpogostejša akutna toksičnost, ki omejuje odmerek tega zdravila. 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. 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 pogostejša, če se ta zdravila uporabljajo v kombinaciji z antineoplastičnimi učinkovinami, ki povzročajo okvare DNK, če so bili bolniki pred tem močno izpostavljeni citotoksičnim učinkovinam ali če so bili odmerki antraciklinov stopnjevani. Te levkemije imajo lahko 1- do 3-letno obdobje latentnosti.

Bolezni prebavil

Doksorubicin povzroča navzeo in bruhanje. Mukozitis/stomatitis se običajno pojavi zgodaj po začetku zdravljenja, in lahko, če je hud, v nekaj dneh napreduje v razjede na sluznici. Večina bolnikov si od tega opomore v tretjem tednu zdravljenja.

Priporoča se antiemetična profilaksa.

Opomba: doksorubicin se ne sme uporabljati, če ima bolnik vnetje, razjede ali diarejo.

Delovanje jeter

Glavna pot izločanja doksorubicina je preko hepatobiliarnega sistema. Pred zdravljenjem z doksorubicinom in med njim je treba preveriti skupni bilirubin v serumu. Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi bilirubina je lahko očistek zdravila počasnejši in zato skupna 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).

Sindrom tumorske lize

Doksorubicin lahko povzroči hiperurikemijo kot posledico obsežnega katabolizma purina, ki spremlja z zdravili povzročeno hitro lizo neoplastičnih celic (sindrom tumorske lize) v primeru velike tumorske obremenitve. Po začetnem zdravljenju je treba ovrednotiti ravni sečne kisline v krvi, kalija,

kalcijevega fosfata in kreatinina. Hidracija, alkalizacija urina in profilaksa z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije lahko zmanjšajo možne zaplete sindroma tumorske lize.

Bolnikom s hudo okvaro delovanja ledvic bo verjetno treba zmanjšati odmerke (glejte poglavje 4.2.).

Kombinacija z drugimi kemoterapijami za zdravljenje raka:

Doksorubicinjev klorid lahko poveča toksičnost drugih kemoterapij za zdravljenje raka (glejte poglavje 4.5). Poročali so o poslabšanju hemoragičnega cistitisa, povzročena s ciklofosfamidom, in povečani hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Poročali so tudi o toksičnosti, povzročeni z obsevanjem (za srčno mišico, sluznice, kožo in jetra).

Tako kot pri drugih citotoksičnih učinkovinah so tudi pri uporabi doksorubicina naključno poročali o tromboflebitisu in tromboemboličnih pojavih, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8).

Kancerogeneza, mutageneza in zmanjšanje plodnosti

V poskusih *in vitro* in *in vivo* je bil doksorubicin genotoksičen in mutagen. Doksorubicin lahko povzroči neplodnost v obdobju uporabe zdravila (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Reakcija na mestu injiciranja

Injiciranje v majhno veno ali ponavljajoče se injiciranje v isto veno lahko povzroči flebosklerozo. Upoštevanje priporočenih postopkov dajanja lahko zmanjša tveganje za flebitis/tromboflebitis na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2).

Ekstravazacija

Perivenska aplikacija povzroči lokalno nekrozo in tromboflebitis. Znak perivenske aplikacije je pekoč občutek v predelu injiciranja.

Če pride do ekstravazacije, je treba infundiranje ali injiciranje takoj končati; igla se za kratek čas pusti na mestu, potem pa se po kratki aspiraciji odstrani.

V primeru ekstravazacije začnite intravensko infundirati deksrazoksan najpozneje v 6 urah po ekstravazaciji (informacije o odmerjanju in druga navodila so v povzetku glavnih značilnosti deksrazoksana). Če je uporaba deksrazoksana kontraindicirana, se priporoča lokalna aplikacija 99 % dimetilsulfoksida (DMSO) na predelu, dvakrat večjem od prizadetega predela (4 kapljice na 10 cm² površine kože), ki se ponavlja trikrat dnevno najmanj 14 dni. Po potrebi se odmrlo tkivo kirurško odstrani. Zaradi antagonističnega mehanizma je treba po aplikaciji DMSO predel hladiti (vazokonstrikcija in vazodilatacija), da bi ublažili bolečino.

Ne uporabljajte DMSO pri bolnikih, ki dobivajo deksrazoksan zaradi ekstravazacije, povzročene z antraciklinom.

Mnenja o drugih ukrepih, ki jih je mogoče najti v strokovni literaturi, si nasprotujejo in niso zanesljiva.

Cepiva

Cepljenje se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Uporaba živih ali živih-oslavljenih cepiv pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov, vključno z doksorubicinom, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Pri bolnikih, ki se zdravijo z doksorubicinom, se je treba cepljenju z živimi cepivi izogniti. Uporaba mrtvih ali inaktiviranih cepiv je mogoča, vendar je lahko odziv na takšna cepiva zmanjšan. V obdobju zdravljenja z doksorubicinijevim kloridom bolniki ne smejo biti v stiku z ljudmi, ki so se nedavno cepili proti poliomielitisu.

Intravezikalna uporaba

Intravezikalna uporaba doksorubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (tj. disurija, pogosto uriniranje, nokturija, strangurija, hematurija, nekroza stene mehurja).

Posebna pozornost je potrebna v primeru težav s katetrom (tj. obstrukcija sečnice zaradi invazije intravezikalnega tumorja). Intravezikalna uporaba je kontraindicirana pri tumorjih, ki so prodrli v mehur (prek T1).

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 18 mg natrija na 5 ml vialo, kar je enako 0,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 35 mg natrija na 10 ml vialo, kar je enako 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 89 mg natrija na 25 ml vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 354 mg natrija na 100 ml vialo, kar je enako 17,7 % 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

Doksorubicin je glavni substrat citokroma P450 CYP3A4 in CYP2D6 ter P-glikoproteina (P-gp). Poročali so o klinično pomembnih interakcijah z zaviralci CYP3A4, CYP2D6 in/ali P-gp (npr. verapamil), kar je povzročilo povečano koncentracijo in klinični učinek doksorubicina. Induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, fenitoin, šentjanževka) in induktorji P-gp pa lahko zmanjšajo koncentracijo doksorubicina v plazmi in s tem zmanjšajo njegovo učinkovitost.

Pri kombiniranju doksorubicinijevega klorida s ciklosporinom je lahko potrebna prilagoditev odmerka. Pri sočasni uporabi s ciklosporinom se očistek doksorubicina zmanjša za približno 50 %. AUC doksorubicina se poveča za 55 %, AUC doksorubicinola pa za 350 %. Pri tej kombinaciji se predlaga 40 % zmanjšanje odmerka doksorubicina. Ciklosporin, podobno kot verapamil, zavira tako CYP3A4 kot P-glikoprotein, kar lahko pojasni interakcijo in posledično povečanje neželenih učinkov. Podatki iz literature kažejo, da dodajanje ciklosporina doksorubicinu povzroči hujšo in daljšo hematološko toksičnost kot pri doksorubicinu samem. Pri sočasni uporabi ciklosporina in doksorubicina so bili opisani tudi koma in epileptični napadi.

Pokazalo se je, da tudi cimetidin zmanjša plazemski očistek in poveča AUC doksorubicina.

Doksorubicin se uporablja predvsem v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi učinkovinami. Lahko se pojavi aditivna toksičnost, zlasti pri učinkih na kostni mozeg/hematoloških in gastrointestinalnih učinkih (glejte poglavje 4.4). Uporaba doksorubicina v kombinirani kemoterapiji z drugimi potencialno kardiotoksičnimi učinkovinami (npr. 5-fluorouracilom, ciklofosfamidom ali paklitakselom) ter sočasna uporaba drugih kardioaktivnih učinkovin (npr. zaviralcev kalcijevih kanalčkov) zahtevata spremljanje delovanja srca med zdravljenjem.

Če bolnik pred uporabo doksorubicina prejme paklitaksel, se lahko poveča koncentracija doksorubicina in/ali njegovih presnovkov v plazmi. Nekateri podatki kažejo, da je to povečanje manjše, če se doksorubicin uporabi pred paklitakselom.

Uporaba trastuzumaba v kombinaciji z antraciklini (kot je doksorubicin) je povezana z visokim tveganjem za kardiotoksične učinke. Trastuzumaba in antraciklinov se trenutno ne sme uporabiti v kombinaciji, razen v dobro nadzorovanih kliničnih preskušanjih s spremljanjem srčne funkcije (glejte poglavje 4.4).

(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 odmerek doksorubicina. V kombinaciji z drugimi citostatiki (npr. citarabinom, cisplatinom in ciklofosfamidom) se lahko toksični učinki terapije z doksorubicinom povečajo. Poročali so o pojavu nekroz debelega črevesa z obsežnimi krvavitvami in hudimi okužbami pri kombiniranem zdravljenju s citarabinom.

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

Doksorubicin je močan povzročitelj preobčutljivosti na obsevanje; ponovne reakcije zaradi izpostavitve obsevanju, ki jih povzroča, so lahko smrtno nevarne. Pretekla, sočasna ali poznejša terapija z obsevanjem lahko poveča kardiotsične in hepatotoksične učinke doksorubicina.

Terapija z doksorubicinom lahko privede do povišane ravni sečne kisline v serumu, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerke učinkovin, ki znižujejo ravni sečne kisline.

Doksorubicin lahko zmanjša biološko uporabnost peroralnih odmerkov digoksina.

Po sočasni uporabi z doksorubicinijevim kloridom se absorpcija zdravil za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepina, fenitoina in valproata) zmanjša.

V obdobju zdravljenja z doksorubicinijevim kloridom se bolniki ne smejo aktivno cepiti in biti v stiku z ljudmi, ki so se nedavno cepili proti poliomielitisu.

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

V kliničnem preskušanju so opazili povečanje AUC doksorubicina (21-47 %) in niso opazili nobenega povečanja, če je bil uporabljen skupaj s sorafenibom 400 mg dvakrat na dan. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Pri ženskah lahko doksorubicin v obdobju uporabe zdravila povzroči neplodnost.

Doksorubicin lahko povzroči amenorejo. Po koncu zdravljenja se ovulacija in menstruacija vrneta, vendar pa se lahko pojavi prezgodnja menopauza.

Moškim, ki se zdravijo z doksorubicinom, je treba svetovati, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še do 6 mesecev po njem ter naj se pred zdravljenjem pozanimajo o možnostih kriokonzervacije (ali kriopreservacije) sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja z doksorubicinom.

Doksorubicin je mutagen in lahko povzroči poškodbe kromosomov v človeških spermatozoidih.

Oligospermija ali azospermija sta lahko trajni; čeprav so v nekaterih primerih poročali, da se je število spermijev povrnilo na normalno raven. To se lahko zgodi več let po končani terapiji. Moški, ki se zdravijo z doksorubicinom, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

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).

Ženske in moški morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske ne smejo zanositi med zdravljenjem in še do 6 mesecev po njem.

Dojenje

Poročali so, da se doksorubicin pri ljudeh izloča v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Ker je uporaba doksorubicina v obdobju dojenja kontraindicirana, je treba med zdravljenjem z doksorubicinom dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, ker se med zdravljenjem pogosto pojavita navzea in bruhanje.

4.8 Neželeni učinki

Zdravljenje z doksorubicinom pogosto povzroči neželene učinke. Nekateri od teh učinkov so dovolj hudi, da je potrebno pozorno spremljanje bolnika. Hitrost aplikacije in odmerek vplivata na pogostnost in vrsto neželenih učinkov. Supresija kostnega mozga je akutni neželeni učinek, ki omejuje odmerek, vendar je večinoma prehodna. Klinične posledice toksičnosti doksorubicina za kostni mozeg oziroma hematološke toksičnosti so lahko povišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitve, hipoksija tkiva ali smrt. Pri skoraj vseh bolnikih se pojavijo navzea in bruhanje ter alopecija.

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

Neželeni učinki so naštetih spodaj, razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: 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 ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: okužba
Pogosti: sepsa/septikemija

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Občasni: akutna limfocitna levkemija
akutna mieloična levkemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antraciklini (vključno z doksorubicinom), so opazili sekundarno levkemijo (včasih) s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija se pojavi pogosteje, če se zdravilo daje v kombinaciji s citostatiki, ki spreminjajo DNK (glejte poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: mielosupresija, vključno z levkopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Mielosupresija je eden od neželenih učinkov, ki omejujejo odmerek, in je lahko huda. Kaže se večinoma kot zmanjšanje števila levkocitov. Levkopenijo so opazili pri skoraj 75 % bolnikov z ustrežno rezervo kostnega mozga, ki so vsakih 21 dni dobivali odmerke 60 mg/m^2 telesne površine (BSA). Poročali so tudi o trombocitopeniji, nevtropeniji in anemiji, vendar manj pogosto. V povezavi s pojavom supresije kostnega mozga so opažali tudi okužbe (zelo pogosto) in krvavitve. Mielosupresija je običajno najizrazitejša 10 do 14 dni po dajanju doksorubicina in v večini primerov poneha med 21. in 28. dnem. Če se pojavita trombocitopenija ali anemija, nastopita v istem obdobju, vendar običajno nista tako hudi (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki: vročinski oblivi

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: zmanjšan apetit

Zelo redki: hiperurikemija

Očesne bolezni

Pogosti: konjunktivitis

Neznana: keratitis, povečana tvorba solz

Srčne bolezni

Zelo pogosti: kardiotsičnost

Pogosti: smrtno nevarna kongestivna (dilatativna) kardiomiopatija (po kumulativnem odmerku 550 mg/m²)

sinusna tahikardija, prekatna tahikardija, tahiaritmija, nadprekatne in prekatne ekstrasistole, bradikardija, aritmija

asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata

Zelo redki: nespecifične spremembe EKG-ja (spremembe ST, nizka napetost, dolgi intervali Q-T)

posamezni primeri smrtno nevarnih aritmij, akutna odpoved levega prekata, perikarditis, sindrom perikarditis-miokarditis s smrtnim izidom
atrioventrikularni blok, kračni blok

Doksorubicin je kardiotsičen. Tveganje, da se pokažejo kardiotsični neželeni učinki, je povečano med obsevanjem mediastinuma in po njem, po predhodnem zdravljenju s potencialno kardiotsičnimi učinkovinami (npr. antraciklini in ciklofosfamidom), pri starejših bolnikih (starejših od 70 let) in pri tistih z izraženo arterijsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.4).

Kardiotsični 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 nadprekatne in prekatne ekstrasistole. Nakazujejo jih (zelo redko) nespecifične spremembe EKG-ja (spremembe ST, nizka napetost in dolgi intervali Q-T).

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.

Zakasneli

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

Žilne bolezni

Pogosti: krvavitev

Občasni: trombembolizem

Neznana: šok
tromboflebitis
flebitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana: bronhospazem

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: prebavne motnje
diareja
navzea in bruhanje
mukozitis, stomatitis, ezofagitis, kolitis

Pogosti: bolečine v trebuhu

Občasni: krvavitev v prebavilih
nekroza debelega črevesa z obilno krvavitvijo in hudimi okužbami pri kombiniranem zdravljenju s citarabinom

Zelo redki: erozije/razjede na želodcu
razjede na sluznicah (usta, žrelo, požiralnik, prebavni trakt)
hiperpigmentacija ustne sluznice

Emetogeni potencial doksorubicina je visok; relativno huda navzea in bruhanje se pojavita pri približno 80 % bolnikov prvi dan terapije, pa tudi kasneje, ko ni zagotovljenega profilaktičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: hepatotoksičnost (ki včasih napreduje v cirozo)
prehodno povišanje ravni jetrnih encimov

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: alopecija (odvisna od odmerka in v večini primerov reverzibilna)
pordelost
fotosenzibilizacija
sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske

Pogosti: lokalne preobčutljivostne reakcije na obsevanem predelu (»povratna reakcija zaradi izpostavitve obsevanju«)
srbenje
koprivnica
izpuščaj (eksantem)
hiperpigmentacija kože in nohtov

Redki: oniholiza
ekstravazacija (lahko povzroči hudo obliko celulitisa, nastanek mehurjev, tromboflebitis, limfangitis in lokalno nekrozo tkiva)

Zelo redki: akralni eritemi
nastanek mehurjev

Neznana: aktinična keratoza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana: artralgijska

Bolezni sečil

Zelo pogosti: rdeča obarvanost urina

Pogosti: 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)

Zelo redki: akutna odpoved ledvic (posamezni primeri)

hiperurikemija in posledična nefropatija kot posledica hitrega razgrajevanja tumorja

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: amenoreja
oligospermija
azoospermija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: povišana telesna temperatura
astenija
mrazenje
Občasni: dehidracija
Redki: omotica
reakcije na mestu injiciranja (lokalne eritemske reakcije vzdolž vene, bolečina, flebitis, fleboskleroza)
Neznana: slabo počutje

Preiskave

Zelo pogosti: zmanjšan iztisni delež, nenormalen EKG, nenormalne ravni transaminaz, povečana telesna masa (poročano pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, ki so prejemale adjuvantno terapijo, ki vsebuje doksorubicin (preskušanje NSABP B-15))

Kirurški in drugi medicinski posegi

Neznana: radiacijska poškodba (kože, pljuč, požiralnika, sluznice prebavil, srca), ki je že skoraj ozdravljena, se lahko po uporabi doksorubicina znova pojavi

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

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

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

Kronično preveliko odmerjanje s kumulativnim odmerkom nad 550 mg/m² poveča tveganje za kardiomiopatijo in lahko povzroči srčno popuščanje, ki ga je treba zdraviti po konvencionalnih smernicah. Zakasnjeno 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: L01DB01.

Dokсорubicin spada v skupino antraciklinov in je citostatični antibiotik, izoliran iz kultur *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Zdej se izdeluje semisintetično iz daunorubicina. Dokсорubicin je močan tkivni iritant.

Biološko aktivnost dokсорubicina pripisujejo njegovi vezavi na DNK, ki povzroči zaviranje encimskega sistema, ključnega za podvajanje in prepisovanje DNK. Zdi se, da je blokiranje celičnega cikla največje med fazo S in mitozo, vendar so opazili zaviranje tudi med drugimi fazami celičnega cikla.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski aplikaciji poteka izločanje dokсорubicina iz plazme v treh fazah, s končnim razpolovnim časom približno 30 ur. Volumen porazdelitve je približno 25 l/kg. Približno 70 % dokсорubicina se veže na beljakovine v plazmi.

Zdravilo doseže največje koncentracije v pljučih, jetrih, vranici, ledvicah, srcu, tankem črevesu in kostnem mozgu. Dokсорubicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Dokсорubicin se hitro presnavlja. Glavni presnovek je manj aktivni 13-dihidroderivat dokсорubicinol. V 5 dneh se približno 5 % odmerka izloči z urinom, medtem ko se 40–50 % odmerka izloči z žolčem v 7 dneh. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter se dokсорubicin izloča počasneje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in mutagenost

Študije na živalih, opisane v literaturi kažejo, da dokсорubicin vpliva na plodnost, da je toksičen za zarodek in plod ter teratogen. Drugi podatki kažejo, da je dokсорubicin mutagen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (E507)
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Doksorubicin se ne sme mešati s heparinom, ker v tem primeru nastane oborina. Dokler niso na voljo podrobne informacije o kompatibilnosti za mešanje z drugimi pripravki, doksorubicina ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Poročali so o inkompatibilnosti z naslednjimi zdravili:
aminofilin, cefalotin, deksametazon, fluorouracil, hidrokortizon.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
24 mesecev

Po prvem odprtju
Uporabite takoj po prvem odprtju.

Po redčenju

Dokazano je, da raztopina, razredčena na koncentracijo 0,5 mg/ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje, 7 dni obdrži kemijsko in fizikalno stabilnost, primerno za uporabo, če je shranjena pri sobni temperaturi (15 °C-25 °C) in zaščitena pred svetlobo ali pri temperaturi od 2 °C - 8 °C.

Po razredčitvi na koncentracijo 0,05 mg/ml je treba dobljeno raztopino uporabiti takoj po pripravi.

Z mikrobiološkega stališča se priporoča, da se raztopina uporabi takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki običajno ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C - 8 °C, razen če je bila razredčitev opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Doksorubicin Teva 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v vialah po 5 ml (10 mg), 10 ml (20 mg), 25 ml (50 mg) ali 100 ml (200 mg), ki vsebujejo rdečo, bistro, sterilno raztopino.

Primarna ovojna: viala z nominalnim volumnom 5, 10, 25 ali 100 ml, brezbarvne, steklo tipa I (Ph. Eur.), z zamaškom iz klorobutilne gume, z oblogo iz inertnega fluoropolimera (PTFE) na notranji strani, z aluminijastim tesnilom in pokritih z barvnim polipropilenskim kolutom.

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Doksorubicin se lahko aplicira tudi kot intravenska infuzija, razredčen na koncentracijo od 0,05 mg/ml do 0,5 mg/ml v 0,9 % (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za infundiranje ali v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje, in z uporabo infuzijskih vrečk, ki ne vsebujejo PVC-ja.

Osebjem mora biti usposobljeno za pravilno tehniko dela s citotoksičnimi zdravili. Nosečnice s tem zdravilom ne smejo delati. Osebjem, ki dela s tem ali katerikoli drugim citotoksičnim zdravilom, mora uporabljati zaščitno opremo: očala, haljo ter rokavice in masko za enkratno uporabo.

Če pride doksorubicin v stik s kožo ali sluznico, prizadeti predel temeljito sperite z vodo in milom. Če zdravilo pride v stik z očmi, jih sperite z vodo ali sterilno fiziološko raztopino, potem pa se posvetujte z okulistom.

Po uporabi je treba stekleničke in material za injiciranje, tudi rokavice, uničiti v skladu s pravili, ki veljajo za citostatike.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

Razlito ali izpuščeno zdravilo inaktivirajte z 1 % raztopino natrijevega hipoklorita ali, najpreprosteje, s fosfatnim pufrom (pH > 8), dokler raztopina ni očiščena. Vse pripomočke za čiščenje je treba odstraniti, kot je navedeno zgoraj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/10/00493/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 10. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 05. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 09. 2022