

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxorubicin-Ebewe, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 2 mg doksorubicyny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doksorubicyna jest stosowana w następujących wskazaniach:

- mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej;
- ziarnica złośliwa;
- chłoniaki nieziarnicze;
- ostra białaczka limfoblastyczna;
- ostra białaczka szpikowa;
- rak tarczycy;
- rak piersi;
- rak jajnika;
- rak pęcherza moczowego;
- rak drobnokomórkowy płuc;
- neuroblastoma.

Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu: szpiczaka mnogiego, raka endometrium, raka szyjki macicy, guza Wilmsa, guzów głowy i szyi, raka żołądka, raka trzustki, raka gruczołu krokowego, raka jądra i raka wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Doksorubicynę można podawać:

- we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 – 5 minut albo w infuzji dożylnej z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% (m/v), roztworem glukozy o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę.

Wstrzyknięcie leku w bolusie powoduje wystąpienie większego szczytowego stężenia leku w osoczu krwi, co prawdopodobnie ma większe działanie kardi toksyczne.

Dawkowanie u dorosłych

Monoterapia

Dawkowanie zależy od rodzaju guza, czynności serca i wątroby oraz jednoczesnego stosowania chemioterapii.

Zalecana dawka w monoterapii

Najczęściej zalecana dawka doksorubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie.

Maksymalna dawka skumulowana: nie należy przekraczać dawki 550 mg/m² pc.

Stwierdzono, że podawanie doksorubicyny co tydzień jest równie skuteczne, jak podawanie co trzy tygodnie, przy mniejszym działaniu toksycznym na serce. Zaleca się stosowanie w dawce 20 mg/m² pc. co tydzień, jednak obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskiwano już podczas podawania dawek od 6 do 12 mg/m² pc.

Leczenie skojarzone

Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.

Maksymalna dawka skumulowana: jeżeli pacjent jest leczony metodą napromieniania śródpiersia, przyjmuje inne leki onkologiczne o działaniu kardiotoksycznym nienależące do antracyklin lub ma chorobę serca, zaleca się maksymalną dawkę skumulowaną 450 mg/m² pc.

Schemat dawkowania w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie należy zmniejszyć w zależności od stężenia bilirubiny:

- do ½ zwykłej dawki, gdy stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosi od 1,2 do 3,0 mg/dl;
- do ¼ zwykłej dawki, gdy stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosi powyżej 3,0 mg/dl.

Zaburzenia czynności nerek

Na ogół zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki.

Pacjenci z ryzykiem zaburzeń czynności serca

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko działania kardiotoksycznego, zamiast wstrzyknięcia należy rozważyć stosowanie 24-godzinnej infuzji dożylniej. Dzięki temu można zmniejszyć częstość działania kardiotoksycznego bez zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. W tej grupie pacjentów przed każdym cyklem leczenia należy dokonać pomiaru frakcji wyrzutowej.

Ryzyko kardiomiopatii zwiększa się stopniowo z dawką. Nie należy przekraczać dawki 450 – 550 mg/m² pc., skumulowanej w ciągu życia pacjenta.

Należy unikać stosowania dawek skumulowanych powyżej 400 mg m² pc. u pacjentów z wcześniej występującą chorobą serca albo po przebytej radioterapii serca lub śródpiersia. (*Monitorowanie czynności serca* – patrz punkt 4.4)

W skojarzeniu z innymi lekami onkologicznymi doksorubicynę stosuje się w dawkach 50-75 mg/m² pc. Ze względu na addycyjne działanie tych leków może wystąpić znaczne upośledzenie czynności szpiku kostnego.

Dawkowanie u dzieci

U dzieci należy stosować mniejsze dawki ze względu na większe ryzyko działania kardiotoksycznego, a szczególnie opóźnionego działania kardiotoksycznego. Zaleca się przeprowadzanie badań kontrolnych czynności serca. Należy się spodziewać działania toksycznego na szpik kostny z minimalnymi parametrami hematologicznymi (nadir) po 10 – 14 dniach od rozpoczęcia terapii. U dzieci zwykle szybko następuje poprawa ze względu na dużą rezerwę szpiku kostnego w porównaniu z osobami dorosłymi.

Powierzchnowy rak pęcherza moczowego i rak pęcherza *in situ*

Zaleca się dawkowanie 50 mg w 50 ml roztworu fizjologicznego. Płyn podaje się do wnętrza pęcherza moczowego z użyciem jałowego cewnika. Początkowo lek podaje się raz na tydzień, a później raz na miesiąc. Dotychczas nie określono optymalnego czasu trwania leczenia. Zakres wynosi od 6 do 12 miesięcy.

Po podawaniu doksorubicyny dopęcherzowo nie obowiązują takie ograniczenia odnośnie maksymalnej dawki skumulowanej, jak po podaniu dożylnym, ponieważ wchłanianie układowe doksorubicyny jest wówczas znikome.

Po dożylnym podaniu leku należy zwrócić uwagę na to, aby uniknąć wynaczynienia wokół żyły, co może spowodować miejscową martwicę i zakrzepowe zapalenie żyły.

Doksorubicyny nie należy podawać dooponowo, domięśniowo, podskórnio lub w długotrwałej infuzji. Opisywano wytrącanie się doksorubicyny podczas jednoczesnego stosowania z heparyną i 5-fluorouracylem. Dlatego roztworów doksorubicyny nie należy mieszać z innymi lekami.

4.3 Przeciwwskazania

Doksorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z wyraźnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego (np. w następstwie stosowanego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego), u pacjentów z istniejącą wcześniej lub obecną ciężką niewydolnością serca oraz u pacjentów, którzy otrzymali uprzednio maksymalną dawkę skumulowaną doksorubicyny lub daunorubicyny.

Obecność owrzodzenia błony śluzowej policzków. Objaw ten może być poprzedzony uczuciem palenia błony śluzowej policzków. W razie jego wystąpienia nie zaleca się podawania leku.

Ciąża i karmienie piersią.

Nadwrażliwość na doksorubicynę, leki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Doksorubicyny nie należy stosować dopęcherzowo w leczeniu raka pęcherza moczowego u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej, u których nie można wprowadzić cewnika.

Nie należy podejmować prób stosowania leku dopęcherzowo u pacjentów z inwazyjnymi guzami, które naciekają ścianę pęcherza moczowego, z zakażeniem dróg moczowych albo stanami zapalnymi pęcherza moczowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne środki ostrożności

Doksorubicynę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Zaleca się pobyt pacjenta w szpitalu przynajmniej w czasie pierwszej fazy leczenia, ponieważ konieczna jest ścisła obserwacja i kontrolne badania laboratoryjne. Przed leczeniem doksorubicyną należy przeprowadzić testy czynnościowe serca i wątroby oraz badania hematologiczne.

Związane ze stosowaniem leku nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych mają często bardzo ciężki przebieg i należy je odpowiednio leczyć.

Doksorubicyny nie należy podawać dooponowo, domięśniowo lub podskórnio.

Wynaczynienie

Wynaczynienie powoduje ciężką i postępującą martwicę tkanek. Objawem wynaczynienia jest ból i (lub) uczucie palenia w miejscu dożylnego podania doksorubicyny. W razie wynaczynienia należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie i podać lek do innej żyły. W miejscu wynaczynienia należy zastosować okłady z lodu. Opisywano stosowanie (z różnymi wynikami) przepłukiwania roztworem fizjologicznym, miejscowe ostrykiwanie kortykosteroidami lub 8,4% roztworem wodorowęglanu

sodu oraz stosowanie dimetylosulfotlenku. Korzystne może być miejscowe podanie hydrokortyzonu w postaci 1% kremu. Należy zasięgnąć opinii specjalisty z dziedziny chirurgii plastycznej i rozważyć szerokie wycięcie obszaru zajętego zmianami.

Działanie kardi toksyczne

Wiadomo, że stosowanie antracyklin powoduje zwiększenie ryzyka kardiomiopatii zależnej od dawki skumulowanej leku. Dlatego nie należy przekraczać dawki skumulowanej dokсорubicyny, wynoszącej 450 – 550 mg/m² pc. Po podaniu leku w większej dawce znacznie zwiększa się ryzyko rozwoju niewydolności serca. Zmniejszenie dawki skumulowanej jest najważniejszym sposobem uniknięcia działania kardi toksycznego dokсорubicyny. Działanie kardi toksyczne może dawać takie objawy, jak częstoskurcz, zmiany w elektrokardiogramie lub niewydolność serca. Mogą one pojawić się nagle, po wielu miesiącach lub latach od zakończenia leczenia, bez wcześniejszych zmian w EKG. Ryzyko niewydolności serca u pacjentów z nowotworami złośliwymi, którzy byli leczeni dokсорubicyną, utrzymuje się przez całe życie. Niewydolność serca z powodu działania dokсорubicyny może być oporna na tradycyjne metody leczenia.

Ryzyko działania kardi toksycznego jest większe u pacjentów, którzy byli poddani napromienianiu śródpiersia lub osierdza, otrzymywali inne antracykliny i (lub) antracenodiony, u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie, w podeszłym wieku (≥ 70 lat) oraz u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Działanie kardi toksyczne może wystąpić po podaniu leku w dawkach mniejszych od zalecanej granicznej dawki skumulowanej. Całkowita dawka skumulowana dokсорubicyny dla określonego pacjenta powinna uwzględniać wszelkiego rodzaju stosowane wcześniej lub jednocześnie leki lub metody terapii o potencjalnym działaniu kardi toksycznym albo takie schematy leczenia, jak cyklofosfamid podawany dożylnie w dużych dawkach, mitomycyna C lub dakarbazyna, inne antracykliny (np. daunorubicyna) oraz napromienianie śródpiersia lub osierdza.

Podczas podawania dokсорubicyny albo w ciągu kilku godzin po podaniu leku opisywano ostre, ciężkie zaburzenia rytmu serca.

Mogą wystąpić zmiany w elektrokardiogramie, w tym zmniejszenie woltażu zespołu QRS. Niekiedy następuje wydłużenie okresu skurczowego albo zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobami serca, takimi jak niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia, zapalenie osierdza lub zaburzenia rytmu oraz u pacjentów, którzy otrzymali inne środki o działaniu kardi toksycznym, np. cyklofosfamid (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie czynności serca

Czynność serca należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia oraz starannie monitorować przez cały okres leczenia i po zakończeniu podawania dokсорubicyny. Zaleca się wykonanie elektrokardiogramu przed i po każdym podaniu leku. Zmiany w EKG, takie jak obniżenie lub ujemny załamek T, obniżenie odcinka ST lub zaburzenia rytmu, są zwykle objawami ostrego, lecz przemijającego (odwracalnego) działania toksycznego. Nie uważa się ich za wskazanie do przerwania terapii dokсорubicyną. Utrzymujące się zmniejszenie amplitudy zespołu QRS oraz wydłużenie okresu skurczowego uznaje się za cechy silniej wskazujące na działanie kardi toksyczne antracyklin. W razie zmniejszenia woltażu zespołu QRS o 30% lub frakcji skracania (ang. *fractional shortening*, FS) o 5%, należy przerwać podawanie dokсорubicyny.

Optymalną metodą przewidywania wystąpienia kardiomiopatii jest wykrycie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) metodą echokardiografii lub scyntygrafii. Badanie LVEF należy przeprowadzić przed zastosowaniem dokсорubicyny oraz powtarzać każdorazowo po uzyskaniu następnej dawki skumulowanej 100 mg/m² pc., a także w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych niewydolności serca. Należy przyjąć zasadę, że bezwzględne zmniejszenie o powyżej 10% albo obniżenie poniżej 50% u pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi LVEF, jest objawem zaburzenia czynności serca. U takich pacjentów należy starannie ocenić możliwość dalszego stosowania dokсорubicyny.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Częste występowanie zahamowania czynności szpiku kostnego wymaga starannej obserwacji parametrów hematologicznych. Istnieje duże ryzyko neutropenii. Małopłytkowość i niedokrwistość występują rzadziej. Nadir występuje po 10 – 14 dniach od podania leku. Parametry hematologiczne zazwyczaj powracają do wartości prawidłowych w ciągu 21 dni od podania leku. Nie należy rozpoczynać lub kontynuować leczenia dokсорubicyną, jeśli liczba granulocytów wielojądrzastych jest mniejsza niż 2000/mm³. W leczeniu ostrych białaczek, w zależności od okoliczności, granicę tę można ustalić na niższym poziomie.

Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego może prowadzić do krwotoku lub nadkażenia i jest wskazaniem do zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania dokсорubicyny.

Ze względu na możliwość immunosupresji należy zastosować środki zapobiegające wtórnym zakażeniom.

Hiperurykemia

Podobnie jak w przypadku innych chemioterapeutyków, istnieje ryzyko hiperurykemii powodującej napad dny moczanowej lub nefropatię po rozpadzie guza w następstwie zastosowania schematu leczenia zawierającego dokсорubicynę.

Zaburzenie czynności wątroby

Dokсорubicyna jest wydalana głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego. Dlatego zaburzenia czynności lub niewydolność wątroby mogą spowodować opóźnienie wydalania oraz zwiększać ogólne działanie toksyczne. Zaleca się przeprowadzenie testów czynnościowych wątroby (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa i bilirubina) przed oraz podczas leczenia.

Należy monitorować stężenie kwasu moczowego we krwi. Należy zapewnić wystarczającą podaż płynów (min. 3 l/m² pc. na dobę). W razie potrzeby można podać inhibitor oksydazy ksantynowej (allopurynol).

Zarówno mężczyznom, jak i kobietom należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia dokсорubicyną oraz przez co najmniej trzy miesiące po zakończeniu podawania leku.

Zmiana barwy moczu

Należy poinformować pacjentów, że dokсорubicyna może spowodować czerwone zabarwienie moczu, zwłaszcza pierwszej porcji po podaniu leku. Nie wymaga to specjalnego postępowania.

Stosowanie leku drogą dopęcherzową

Nie należy podejmować prób stosowania leku dopęcherzowo u pacjentów z inwazyjnymi guzami, które naciekają ścianę pęcherza moczowego, z zakażeniem dróg moczowych albo stanami zapalnymi pęcherza moczowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność, jeśli dokсорubicyna podawana jest po lub jednocześnie z innymi środkami o działaniu cytotoksycznym albo przeciwnowotworowym (zwłaszcza o działaniu toksycznym na szpik kostny), ze względu na nasilenie działania kardiotoksycznego i hamującego czynność szpiku kostnego.

Maksymalne stężenia dokсорubicyny, końcowy okres półtrwania oraz objętość dystrybucji mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania werapamilu.

Dokсорubicyna może spowodować zaostrzenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, spowodowanego przez wcześniejsze podawanie cyklofosfamid.

Doksorubicyna jest szybko metabolizowana i wydalana głównie przez drogi żółciowe. Jednoczesne podawanie chemioterapeutyków o znanym działaniu hepatotoksycznym (np. metotreksatu) może nasilać działanie toksyczne doksorubicyny w następstwie zmniejszenia klirensu wątrobowego leku.

Podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny w dużych dawkach oraz doksorubicyny następuje zwiększenie stężeń obu leków w surowicy. Może to spowodować zwiększenie działania toksycznego na szpik kostny oraz nadmierne działanie immunosupresyjne.

Inhibitory cytochromu P-450 (np. cymetydyna i ranitydyna) mogą zmniejszać metabolizm doksorubicyny, co skutkuje nasileniem działania toksycznego. Leki pobudzające cytochrom P-450 (np. ryfampicyna i barbiturany) mogą pobudzać metabolizm doksorubicyny, co prowadzi do zmniejszenia jej skuteczności.

Doksorubicyna nasila działanie radioterapii i może spowodować wystąpienie ciężkich objawów dotyczących napromienianego obszaru, nawet gdy jest stosowana po dłuższym czasie od zakończenia radioterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania wpływu na reprodukcję i rozwój płodu u zwierząt wykazały, że doksorubicyna ma działanie teratogenne i embriotoksyczne (patrz punkt 5.3). Doksorubicyna przenika do mleka kobiecego. Doksorubicyny nie należy stosować w czasie ciąży lub karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których występują jakiegokolwiek objawy, które mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów (senność, nudności lub wymioty), nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują bardzo często (u $\geq 1/10$ pacjentów). Działaniami toksycznymi ograniczającymi wielkość dawki są: upośledzenie czynności szpiku kostnego oraz działanie kardiotoksyczne. Występują one u odpowiednio $\geq 1/10$ oraz $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów.

Doksorubicyna może nasilać działanie toksyczne radioterapii i innych leków stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych (streptozocyna, metotreksat, cyklofosfamid).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

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

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych doksorubicyną w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, które uszkadzają DNA, opisywano wystąpienie wtórnej ostrej białaczki szpikowej z lub bez fazy przedbiałaczkowej. Występują także przypadki z krótkim okresem latencji (1 – 3 lata).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Zahamowanie czynności szpiku kostnego obejmuje przemijającą leukopenię, niedokrwistość i małopłytkowość. Nadir występuje po 10 – 14 dniach od podania leku.

Zaburzenia serca

Często – bardzo często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – ($\geq 1/10$)

Działanie kardiotoksyczne może wystąpić jako zaburzenia rytmu serca bezpośrednio po podaniu leku. Zmiany w elektrokardiogramie, w tym spłaszczenie załamka T oraz obniżenie odcinka ST, mogą trwać do dwóch tygodni po podaniu leku.

Ryzyko kardiomiopatii zwiększa się stopniowo podczas zwiększania dawki. Nie należy przekraczać dawki skumulowanej 450 – 550 mg/m² pc. Nieodwracalna zastoinowa niewydolność serca może jednak wystąpić nawet po podaniu dawki skumulowanej 240 mg/m² pc.

Wiek >70 lat lub <15 lat należy uważać za czynnik ryzyka. Ponadto opisywano, że jednoczesne lub wcześniejsze stosowanie mitomycyny C, cyklofosfamid lub dakarbazyny nasila kardiomiopatię wywołaną przez doksorubicynę (patrz punkt 4.4).

Działanie kardiotoksyczne może być opóźnione o kilka tygodni, miesięcy a nawet lat od zakończenia terapii doksorubicyną. Ryzyko rozwoju niewydolności serca u pacjentów z nowotworami złośliwymi, którzy byli leczeni doksorubicyną, utrzymuje się przez całe życie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często (≥1/10)

Nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie odbytnicy) oraz biegunka mogą wystąpić po 5 - 10 dniach od podania leku. Uszkodzenie przewodu pokarmowego może prowadzić do owrzodzenia, krwotoku lub perforacji.

Zapalenie błony śluzowej rozpoczyna się od uczucia palenia w jamie ustnej i gardle po 5 - 10 dniach od zastosowania leku i może postępować w kierunku owrzodzenia, z ryzykiem zakażenia wtórnego.

Zapalenie błony śluzowej może dotyczyć pochwy, odbytnicy i przełyku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często (≥1/100 do <1/10)

Zgłaszano niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Jednoczesne napromienianie wątroby może spowodować ciężkie działanie hepatotoksyczne, niekiedy prowadzące do marskości wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często (≥1/10)

Odwracalne wyłysienie u większości pacjentów, hiperpigmentacja łożysk paznokci, tworzenie się bruzd na skórze, oddzielanie się paznokci od łożyska.

Doksorubicyna ma bardzo silne działanie drażniące. Jej wynacznienie w miejscu infuzji może spowodować miejscowy ból, podrażnienie, zapalenie, zakrzepowe zapalenie żył, a nawet prowadzić do ciężkiego owrzodzenia i martwicy skóry.

Sporadycznie opisywano reakcje nadwrażliwości, takie jak reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, gorączka i reakcja anafilaktyczna).

Doksorubicyna ma wpływ i nasila zwykłą reakcję tkanek na napromienianie. Ponadto, po podaniu doksorubicyny po pewnym czasie od zakończenia napromieniania mogą wystąpić reakcje wtórne („reakcje przypomnienia”).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często (≥1/100 do <1/10)

Po podaniu dopęcherzowym mogą wystąpić następujące działania niepożądane: krwimocz, podrażnienie pęcherza moczowego i cewki moczowej, bolesne oddawanie moczu kroplami i częstomocz. Reakcje te zwykle mają umiarkowane nasilenie i trwają krótko. Podanie dopęcherzowe doksorubicyny może niekiedy powodować krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Może to prowadzić do zmniejszenia pojemności pęcherza. Doksorubicyna powoduje czerwone zabarwienie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)

Zapalenie spojówek, łzawienie.

W przypadku zbyt szybkiego podawania leku we wstrzyknięciu może wystąpić zaczerwienienie twarzy.

Opisywano zakrzepowe zapalenie żył i zapalenie spojówek.

4.9 Przedawkowanie

Prawdopodobnie objawy przedawkowania stanowiłyby nasiloną postać działania farmakologicznego. Opisywano przypadki zgonów po podaniu dawki jednorazowej 250 mg i 500 mg doksorubicyny. Ostre zwyrodnienie mięśnia sercowego może nastąpić w ciągu 24 godzin. Ciężkie upośledzenie czynności szpiku kostnego może wystąpić z maksymalnym nasileniem po 10 - 15 dniach od podania doksorubicyny. Niewydolność serca może wystąpić w okresie do 6 miesięcy po przedawkowaniu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Należy jak najszybciej zastosować odpowiednie postępowanie, takie jak podanie glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych.

Może być konieczne leczenie krwotoku lub zakażeń spowodowanych przez ciężkie upośledzenie czynności szpiku kostnego lub immunosupresję. Niekiedy należy zastosować przetoczenie krwi lub przejściową izolację.

Hemodializa nie przynosi korzyści, ponieważ doksorubicyna jest wydalana głównie przez drogi żółciowe i jelita.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne; kod ATC: L01DB01.

Przeciwnowotworowe działanie doksorubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność doksorubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania doksorubicyny i innych antracyklin. Proponowano trzy podstawowe mechanizmy biochemiczne: wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję.

Ważną przyczyną niepowodzeń w leczeniu doksorubicyną i innymi antracyklinami jest rozwój oporności. W celu przezwyciężenia oporności komórek na doksorubicynę rozważano stosowanie antagonistów wapnia, takich jak werapamil, ponieważ podstawowym punktem uchwytu jest błona komórkowa. Werapamil hamuje wolny kanał wapniowy i może nasilać wychwyt komórkowy doksorubicyny. Wykazano z zastosowaniem trzech linii komórek raka trzustki, że werapamil nasila działania cytotoksyczne doksorubicyny *in vitro*. W badaniach na zwierzętach skojarzone stosowanie doksorubicyny i werapamilu wiązało się z ciężkim działaniem toksycznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym doksorubicyny stwierdza się szybki klirens osoczowy ($t_{1/2} = 10$ min.) oraz znaczne wiązanie z tkankami. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 30 godzin. Doksorubicyna jest częściowo metabolizowana, głównie do doksorubicynolu (oraz w mniejszym stopniu do aglikonu) i sprzęgana z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Główne drogi wydalania to wydalanie z żółcią i z kałem. Około 10% dawki jest wydalone przez nerki. Stopień wiązania doksorubicyny z białkami osocza wynosi 50% - 85%. Objętość dystrybucji wynosi od 800 do 3500 l/m².

Doksorubicyna nie jest wchłaniana po podaniu doustnym. Nie przekracza bariery krew-mózg. Zaburzenia czynności wątroby mogą zmniejszyć klirens doksorubicyny i jej metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu doksorubicyny w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym szczurom, myszom i królikom wartość LD wynosiła odpowiednio: 12,6; 9,4 i 6 mg/kg masy ciała.

U starych i młodych szczurów, którym podano odpowiednio 2,5 lub 5 mg dokсорubicyny na 1 kg mc. w pojedynczej dawce dożylniej, stwierdzono zmniejszenie masy ciała i skrócenie przeżycia.

Badania na starszych szczurach nie wykazały silniejszego działania toksycznego.

Wpływ na DNA i właściwości cytotoksyczne dokсорubicyny świadczą o jej działaniu mutagennym. Wykazano, że dokсорubicyna powoduje uszkodzenie chromosomów limfocytów ludzkich *in vitro* oraz ma działanie rakotwórcze u zwierząt. Wykazuje także działanie teratogenne i powoduje śmierć zarodków. Dożylne lub dootrzewnowe podanie dokсорubicyny w dawkach do 1 mg/kg mc. myszom i szczurom w okresie od 7. do 13. dnia ciąży nie powodowało działania teratogenne. Jednak dootrzewnowe podawanie szczurom dawek 2 mg/kg mc. przez dłuższy okres powodowało u potomstwa zarośnięcie przełyku oraz wady rozwojowe jelit i układu krążenia. U królików, którym podawano 0,6 mg/kg mc. od 16. do 18. dnia ciąży, występowały poronienia, ale nie stwierdzono wad rozwojowych płodów. U potomstwa samic szczura, którym podawano 1 lub 1,5 mg/kg mc. od 6. do 9. lub od 10. do 12. dnia ciąży, stwierdzono uszkodzenie nerek.

Badanie mikroskopowe tkanki serca pacjentów leczonych dokсорubicyną wykazuje objawy ciężkiej kardiomiopatii. Opisano wiele rodzajów zmian, z których większość jest podobna do stwierdzanych w badaniach na zwierzętach (myszach, szczurach, królikach, psach, małpach). Rozwój i charakterystyka zmian u szczurów i królików są bardzo podobne do stwierdzanych u ludzi, jednak kardiomiopatia występuje u szczurów po podaniu mniejszych dawek niż u królików. Określenie patogenezы jest trudne, ponieważ w sercu stwierdzono występowanie licznych złożonych efektów biochemicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny 10% (do ustalenia pH)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z roztworami o odczynie zasadowym, ponieważ spowodowałoby to hydrolizę leku. Nie należy mieszać dokсорubicyny z heparyną i 5-fluorouracylem, gdyż mógłby powstać osad. Nie zaleca się mieszania dokсорubicyny z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

2 lata

Po otwarciu

Koncentrat należy pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiołce produktu odpowiada użytkownik. Produktu pozostałego w fiołce po pierwszym pobraniu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wówczas roztwór przechowywany w lodówce lub w temperaturze pokojowej z dostępem i bez dostępu światła zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu odpowiada użytkownik. Przygotowanych

roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu w stężeniu 1 mg/ml, rozcieńczonego 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła, a także do 28 dni roztworu w stężeniu 0,1 mg/ml rozcieńczonego 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy, przechowywanego w lodówce i do 96 godzin w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym i dla dzieci.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I, zamknięte szarym korkiem z gumy chlorobutylowej, pokrytym teflonem oraz aluminiowym kapsłem, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

- 1 fiołka (5 ml) zawiera 10 mg chlorowodorku dokсорubicyny;
- 1 fiołka (25 ml) zawiera 50 mg chlorowodorku dokсорubicyny;
- 1 fiołka (50 ml) zawiera 100 mg chlorowodorku dokсорubicyny;
- 1 fiołka (100 ml) zawiera 200 mg chlorowodorku dokсорubicyny.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Postępować zgodnie z wytycznymi do produktów cytotoksycznych.

Ze względu na toksyczne właściwości substancji, należy przestrzegać następujących zasad bezpieczeństwa:

- przygotowanie, podawanie i usuwanie pozostałości produktu może być wykonywane jedynie przez przeszkolony personel i, podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych, należy zachować ostrożność, aby na kontakt z lekiem nie narażać kobiet w ciąży;
- osoby przygotowujące dokсорubicynę powinny nosić ubranie ochronne: okulary ochronne, fartuchy, jednorazowe rękawiczki i maski;
- wszystkie sprzęty i materiały użyte do przygotowania leku lub czyszczenia miejsca jego sporządzania, w tym rękawiczki, należy umieszczać w workach na odpady niebezpieczne i spalać w wysokiej temperaturze (700°C).

W razie przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami należy je przemyć bardzo dużą ilością wody lub wody z mydłem albo roztworem wodorowęglanu sodu. Należy skontaktować się z lekarzem.

W razie rozlania roztworu należy go zneutralizować rozcieńczonym podchlorynem sodu (1% roztwór podchlorynu), najlepiej pozostawiając przez noc, a następnie spłukać wodą.

Wszystkie materiały używane do czyszczenia należy zniszczyć w sposób opisany wyżej.

Zaleca się stosowanie następujących roztworów do infuzji: 0,9% roztwór chlorku sodu (m/v), 5% roztwór glukozy (m/v), płyn do infuzji dożylny zawierający chlorek sodu i glukozę (patrz punkt 4.2).

Ze względu na różne istniejące schematy dawkowania zalecane jest stosowanie leku wyłącznie pod kierunkiem lekarza z doświadczeniem w terapii cytotoksycznej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4290

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.05.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO