

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 10 mg chlorowodoru doksorubicyny.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 20 mg chlorowodoru doksorubicyny.

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 50 mg chlorowodoru doksorubicyny.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 100 mg chlorowodoru doksorubicyny.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 200 mg chlorowodoru doksorubicyny.

**Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** zawiera 3,5 mg/ml sodu (0,15 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt jest przezroczystym, czerwonym roztworem o pH w zakresie od 2,5 do 3,5 i stężeniu osmolalnym w zakresie od 270 mOsm/kg do 320 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Doksorubicyna jest wskazana do stosowania w leczeniu następujących chorób nowotworowych;

Przykłady obejmują:

- drobnokomórkowy rak płuca (ang. SCLC– small cell lung cancer)
- rak piersi
- zaawansowany rak jajnika
- rak pęcherza moczowego (dopęcherzowo)
- leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe kostniakomięsaka
- zaawansowany mięsak tkanek miękkich u dorosłych
- mięsak Ewinga
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)
- chłoniak nieziarniczny (ang. Non-Hodgkin's lymphoma)
- ostra białaczka limfatyczna
- ostra białaczka szpikowa
- zaawansowany szpiczak mnogi
- zaawansowany lub nawrotowy rak trzonu macicy
- guz Wilmsa
- zaawansowany rak brodawczakowaty i (lub) pęcherzykowy tarczycy
- rak anaplastyczny tarczycy
- zaawansowany nerwiak niedojrzały

Doksorubicynę często stosuje się w schemacie chemioterapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Doksorubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego, mającego duże doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Pacjenci muszą być także regularnie i dokładnie monitorowani w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Z powodu ryzyka często powodującej zgon **kardiomiopatii**, ryzyko i korzyści dla danego pacjenta powinny być ocenione przed każdym podaniem.

Doksorubicynę podaje się dożylnie i do pęcherza moczowego. Nie wolno jej podawać doustnie, podskórnie, domięśniowo lub dokanałowo. Doksorubicynę można podawać w bolusie trwającym kilka minut, w krótkim wlewie trwającym do godziny lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 godzin.

Roztwór podaje się przez cewnik swobodnie trwającego wlewu dożylnego 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) do wstrzykiwań w ciągu 2 do 15 minut. Technika ta minimalizuje ryzyko zakrzepowego zapalenia żył lub wynaczynienia poza żyłę, które mogą prowadzić do miejscowego, ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, powstawania pęcherzy i martwicy tkanek. Nie zaleca się wykonywania bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego, ze względu na możliwość wynaczynienia, które może wystąpić nawet w przypadku prawidłowego wkłucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi przez igłę.

### **Podanie dożylne**

Dawka doksorubicyny zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego i wcześniejszego leczenia pacjenta. Dawka chlorowodoru doksorubicyny może się różnić w zależności od wskazania (guzy lite lub ostra białaczka) oraz zastosowanego określonego schematu leczenia (lek może być podawany w monoterapii, w skojarzeniu z innymi środkami cytotoksycznymi lub jako część wielodyscyplinarnej procedury, która obejmuje połączenie chemioterapii, zabiegu chirurgicznego i radioterapii oraz leczenia hormonalnego).

### **Monoterapia**

Dawka jest zazwyczaj obliczana na podstawie powierzchni ciała ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Na tej podstawie, w przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii, zalecana dawka wynosi 60-75  $\text{mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała (pc.), co trzy tygodnie.

### **Schemat leczenia skojarzonego**

W przypadku podawania chlorowodoru doksorubicyny jednocześnie z innymi środkami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności, takimi jak duże dawki dożylnego cyklofosfamidu lub związkami pochodnymi antracyklin, takimi jak daunorubicyna, idarubicyna i (lub) epirubicyna, dawkowanie doksorubicyny należy zmniejszyć do 30-60  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc., co 3-4 tygodnie.

U pacjentów, którzy nie mogą otrzymać pełnej dawki leku (np. w przypadku immunosupresji, podeszłego wieku) alternatywne dawkowanie wynosi 15-20  $\text{mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała na tydzień.

### **Podanie do pęcherza moczowego**

Doksorubicyna może być stosowana w postaci wlewki do pęcherza moczowego w leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego lub w profilaktyce wznowy guza po przezcewkowej resekcji u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. W miejscowym leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego zaleca się podanie we wlewie do pęcherza moczowego dawki chlorowodoru doksorubicyny 30-50 mg w 25-50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (soli fizjologicznej) do wstrzykiwań (9 mg/ml). Optymalne stężenie wynosi 1 mg/ml. Zwykle roztwór należy utrzymywać w pęcherzu moczowym przez 1 do 2 godzin. W tym czasie pacjenta należy obracać o 90° co 15 minut. W celu uniknięcia zbędnego rozcieńczenia moczem, pacjent nie powinien przyjmować żadnych płynów przez 12 godzin przed leczeniem (co powinno zmniejszyć objętość wytwarzanego moczu do

około 50 ml/h). Wlewka może być powtarzana w odstępach od jednego tygodnia do jednego miesiąca w zależności od tego czy leczenie jest terapeutyczne czy profilaktyczne.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

W związku z tym, że doksorubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z żółcią, eliminacja produktu leczniczego może ulec opóźnieniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zahamowaniem przepływu żółci, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich skutków wtórnych.

Ogólne zalecenia modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są oparte na stężeniu bilirubiny w surowicy:

Stężenie bilirubiny w surowicy	Dawka zalecana
20-50 mikromoli/l	½ dawki zwykle stosowanej
> 50 mikromoli/l	¼ dawki zwykle stosowanej

Doksorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

U pacjentów z niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) należy podać jedynie 75% planowanej dawki.

W celu uniknięcia kardiomiopatii, zaleca się, aby otrzymana w ciągu życia całkowita, skumulowana dawka doksorubicyny (w tym leków pochodnych, takich jak daunorubicyna) nie przekroczyła 450-550 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. U pacjentów z chorobą serca jednocześnie poddanych napromienianiu śródpiersia **i (lub) mięśnia sercowego, leczonych wcześniej środkami alkilującymi i u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (nadciśnienie tętnicze od ponad 5 lat, z wcześniejszym uszkodzeniem naczyń wieńcowych, zastawek lub mięśnia sercowego, w wieku powyżej 70 lat)**, nie powinno się przekraczać maksymalnej dawki skumulowanej 400 mg/m<sup>2</sup>. U tych pacjentów należy monitorować czynność serca (patrz punkt 4.4).

#### **Dawkowanie u dzieci**

Może być konieczne zmniejszenie dawki u dzieci. Należy zapoznać się z protokołami leczenia i specjalistycznym piśmiennictwem.

#### **Pacjenci otyli**

U pacjentów otyłych konieczne może być rozważenie zmniejszenia dawki początkowej lub wydłużenie odstępów między dawkami (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek doksorubicyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

*Przeciwwskazania do podawania dożylnego:*

- nadwrażliwość na antracenediony lub inne antracykliny
- wyraźne przedłużenie zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) ciężkie zapalenie jamy ustnej spowodowane uprzednim leczeniem środkami cytotoksycznymi i (lub) napromienianiem
- uprzednie leczenie maksymalnymi dawkami skumulowanymi doksorubicyny i (lub) innymi antracyklinami (np. daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna) i antracenedionami (patrz punkt 4.4)
- zakażenie uogólnione

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- ciężkie arytmie, niewydolność serca, przebyty zawał mięśnia sercowego, ostra zapalna choroba serca
- zwiększona skłonność do krwawień
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

#### *Przeciwwskazania do podania do pęcherza moczowego*

- guzy inwazyjne penetrujące ścianę pęcherza moczowego (poza T1)
- zapalenie pęcherza moczowego
- krwimocz
- trudności z wprowadzeniem cewnika do pęcherza moczowego (np. w przypadku występowania dużych guzów pęcherza)
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- zakażenie dróg moczowych

Doksorubicyny nie można podawać w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Doksorubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych dożylnie lub dopęcherzowo. Chlorowodorek doksorubicyny może nasilać toksyczność innych terapii przeciwnowotworowych. Należy przeprowadzać uważną kontrolę czy nie występują możliwe powikłania kliniczne, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego lub pacjentów wcześniej leczonych antracyklinami lub napromienianiem śródpiersia.

Na początku leczenia doksorubicyną pacjenci wymagają ścisłej obserwacji i rozległego monitorowania laboratoryjnego. Dlatego, zaleca się hospitalizację pacjentów, przynajmniej w początkowej fazie leczenia. Podczas okresu przyjmowania leku, doksorubicyna może powodować bezpłodność.

Leczenie pacjentów doksorubicyną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów działania toksycznego zastosowanego wcześniej leczenia cytotoksycznego (takich jak: zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenia).

Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną i w jego trakcie, zaleca się przeprowadzenie następujących badań monitorujących (częstość badań będzie zależeć od ogólnego stanu pacjenta, wielkości dawki i jednocześnie stosowanych leków):

- zdjęcia rentgenowskie płuc i klatki piersiowej oraz badanie EKG
- regularna kontrola czynności serca (ocena frakcji wyrzutowej lewej komory – ang. LVEF poprzez np. badanie EKG (elektrokardiografia), UKG (ultrasonokardiografia) i MUGA (angiokardiografia radioizotopowa)
- codzienne kontrolowanie stanu jamy ustnej i gardła czy nie występują zmiany błony śluzowej
- badania krwi: hematokryt, płytki krwi, morfologia krwi z rozmazem, aminotransferazy glutaminianowo pirogronowa (SGPT) i glutaminianowo szczawiooctowa (SGOT), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), bilirubina i kwas moczowy.

#### Kontrola leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby z zastosowaniem standardowych testów, takich jak badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), alkalicznej fosfatazy, stężenia bilirubiny, a także czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### Kontrola czynności lewej komory

Analizę LVEF z zastosowaniem ultrasonografii lub scyntygrafii serca należy przeprowadzić w celu optymalizacji stanu serca pacjenta. Kontrolę tę należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i po każdym podaniu dawki skumulowanej wynoszącej około 100 mg/m<sup>2</sup> (patrz punkt 4.4).

### Czynność serca

Kardiotoksyczność stanowi ryzyko związane z leczeniem antracyklinami, które może objawiać się w postaci zdarzeń wczesnych (tj. ostrych) lub późnych (tj. opóźnionych).

*Zdarzenia wczesne (ostre):* wczesna kardiotoksyczność doksorubicyny obejmuje głównie przyspieszenie zatokowe i (lub) nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takie jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamka T. Opisywano także częstoskurcze, w tym przedwczesne pobudzenia komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, a także blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi. Objawy te zwykle wskazują na przemijającą ostrą toksyczność. Objawy te zwykle nie wskazują na możliwy rozwój kardiotoksyczności opóźnionej i na ogół nie są wskazaniem do przerwania leczenia doksorubicyną. Spłaszczenie i poszerzenie zespołu załamków elektrokardiogramu QRS poza wartości prawidłowe może wskazywać na kardiomiopatię indukowaną chlorowodorkiem doksorubicyny. Z reguły, u pacjentów z prawidłową wartością wyjściową LVEF (=50%), zmniejszenie całkowitej wartości LVEF o 10% lub jej zmniejszenie do wartości poniżej 50% wartości progowej wskazuje na zaburzenia czynności serca.

W takiej sytuacji należy dokładnie rozważyć leczenie chlorowodorkiem doksorubicyny.

*Zdarzenia późne:* opóźniona kardiotoksyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia doksorubicyną lub w ciągu 2 do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, lecz opisywano także późniejsze zdarzenia kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami subiektywnymi i obiektywnymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk opadowy, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy. Opisywano także działania podostre, takie jak zapalenie osierdzia i (lub) zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej antracyklinami i stanowi działanie toksyczne leku ograniczające dawkę skumulowaną.

Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną u pacjentów należy ocenić czynność serca oraz kontrolować ją w trakcie leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca. Ryzyko to można zmniejszyć, regularnie monitorując LVEF w trakcie leczenia i niezwłocznie przerywając leczenie doksorubicyną po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Właściwe metody ilościowe do powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują angiografię wielobramkową z zastosowaniem radionuklidu (MUGA) lub echokardiografię (ECHO). Podstawowa ocena czynności serca z badaniem EKG lub badaniem MUGA lub ECHO, jest zalecana szczególnie u pacjentów ze zwiększonymi czynnikami ryzyka kardiotoksyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF w badaniach MUGA lub ECHO, zwłaszcza przy wyższych skumulowanych dawkach antracyklin. Ocenę czynności serca należy przeprowadzać z zastosowaniem tej samej techniki badania przez cały okres obserwacji.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca, szacowane na około 1% do 2% przy dawce skumulowanej 300 mg/m<sup>2</sup>, powoli zwiększa się do całkowitej dawki skumulowanej 450-550 mg/m<sup>2</sup>. Następnie ryzyko zastoinowej niewydolności serca wzrasta znacznie; dlatego też nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m<sup>2</sup>. Kardiotoksyczność po zastosowaniu doksorubicyny może wystąpić także przy mniejszych dawkach skumulowanych, jeśli u pacjenta występują inne potencjalne czynniki ryzyka kardiotoksyczności (choroby układu krążenia w wywiadzie, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami, wcześniejsza lub równoczesna radioterapia na okolice śródpiersia i (lub) osierdzia, a także równoczesne stosowanie produktów leczniczych ze zdolnością hamowania kurczliwości serca, w tym cyklofosfamid i 5-fluorouracyl). Dlatego należy dokładnie kontrolować czynność serca.

Dzieci i młodzież znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju opóźnionej radiotoksyczności po podaniu doksorubicyny. Ryzyko to w większym stopniu może dotyczyć kobiet niż mężczyzn.

W celach profilaktycznych zaleca się okresowe badania czynności serca.

U dzieci i młodzieży istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoxyczości po podaniu dokсорubicyny. Ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoxyczości jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności serca.

Prawdopodobnie toksyczność dokсорubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów jest addytywna.

#### Czynność wątroby

Główną drogą eliminacji dokсорubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. Przed rozpoczęciem leczenia dokсорubicyną oraz w jego trakcie należy oceniać całkowite stężenie bilirubiny w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny klirens leku może być wolniejszy ze zwiększeniem ogólnej toksyczności. U pacjentów tych zaleca się stosowanie mniejszych dawek (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni otrzymywać dokсорubicyny (patrz punkt 4.3).

#### Toksyczność hematologiczna

Dokсорubicyna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.8). Przed każdym cyklem leczenia dokсорubicyną oraz podczas każdego cyklu należy wykonywać badania hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek (WBC) w morfologii krwi z rozmazem. Głównym objawem toksyczności hematologicznej dokсорubicyny jest zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) i jest to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działanie toksyczne tego leku. Leukopenia i neutropenia zazwyczaj osiągają nadir pomiędzy 10. do 14. dniem po podaniu leku. Liczba leukocytów i (lub) neutrofilów w większości przypadków wraca do prawidłowych wartości do dnia 21. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami, jeśli parametry krwi nie są prawidłowe. Mogą także wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Do następstw klinicznych ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą gorączka, zakażenia, sepsa i (lub) posocznica, wstrząs septyczny, krwawienie, niedotlenienie tkanek lub zgon.

#### Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych antracyklinami (w tym dokсорubicyną) opisywano wtórną białaczkę z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej, gdy leki te są podawane w połączeniu ze środkami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, gdy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni lekami cytotoxycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać 1-3 lata.

#### Podawanie do pęcherza moczowego

Podanie dokсорubicyny do pęcherza moczowego może spowodować objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (tj. bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, moczenie nocne, stranguria, krwiomocz, martwica ściany pęcherza moczowego). Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (tj. zwężenie cewki moczowej spowodowane przez naciekający guz pęcherza moczowego). Droga podania do pęcherza moczowego jest przeciwwskazana w przypadku występowania guzów penetrujących ściany pęcherza moczowego (poza T1).

Droga podania za pomocą cewnika do pęcherza moczowego nie powinna być stosowana u pacjentów z guzami penetrującymi ścianę pęcherza moczowego, zakażeniem dróg moczowych i stanami zapalnymi pęcherza moczowego.

#### *Kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy*

Stężenie kwasu moczowego w surowicy może zwiększyć się podczas leczenia. W przypadku hiperurykemii należy rozpocząć terapię lekami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego we krwi.

*U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).*

#### *Objawy żołądkowo-jelitowe*

Zaleca się zapobiegawcze stosowanie środków przeciwwymiotnych.

Uwaga: dokсорubicyny nie wolno stosować w przypadku występowania stanów zapalnych, owrzodzeń lub biegunki.

### Wynacznienie

Podanie poza żyłę może prowadzić do miejscowej martwicy i zakrzepowego zapalenia żył. Piekący ból w miejscu podania wlewu może wskazywać na wynacznienie pozajylne. Jeśli nastąpi wynacznienie, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie lub wlew leku; igłę należy pozostawić wkłutą w żyłę na krótki czas, po czym usunąć ją po aspiracji krwi (patrz punkt 4.4). W przypadku wynacznienia należy rozpocząć wlew dożylny deksrazoksanem nie później niż 6 godzin po wynacznieniu (patrz ChPL dla deksrazoksanu; Dawkowanie i Inne informacje). Jeśli deksrazoksan jest przeciwwskazany do stosowania, zaleca się miejscowe zastosowanie 99% dimetylosulfotlenku w miejscu o polu dwa razy większym niż miejsce podania (4 krople na 10 cm<sup>2</sup> powierzchni skóry), po czym powtarzać to trzy razy na dobę przez okres co najmniej 14 dni. Jeśli to konieczne, należy rozważyć opracowanie chirurgiczne rany. Ze względu na antagonistyczne działanie, w miejscu wynacznienia należy położyć okład z lodu po zastosowaniu dimetylosulfotlenku (zwięźnienie naczynia vs. rozszerzenie naczynia), np. w celu złagodzenia bólu. U pacjentów otrzymujących deksrazoksan w celu leczenia wynacznienia indukowanego antracyklinami nie wolno stosować dimetylosulfotlenku. W piśmiennictwie inne środki traktowane są kontrowersyjnie i nie mają określonej wartości.

### Radioterapia

Opisywano również działania toksyczne indukowane napromienianiem (dotyczące mięśnia sercowego, błon śluzowych, skóry i wątroby). Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów poddanych radioterapii w przeszłości, poddawanych radioterapii obecnie lub u pacjentów, u których planuje się zastosowanie radioterapii. U tych pacjentów istnieje szczególne ryzyko wystąpienia miejscowych reakcji w polu naświetlania (ang. recall phenomenon- "reakcja pamięci promieniowania") podczas stosowania chlorowodoru dokсорubicyny. Zgłaszano związane z tym przypadki ciężkiej, czasami kończącej się zgonem hepatotoksyczności (uszkodzenie wątroby). Wcześniejsze napromienianie śródpiersia zwiększa kardiotoxyczność dokсорubicyny. Szczególnie w takim przypadku nie wolno przekraczać dawki skumulowanej 400 mg/m<sup>2</sup>.

### Niepłodność

Dokсорubicyna może wykazywać działanie genotoksyczne. Podczas okresu przyjmowania leku, dokсорubicyna może powodować bezpłodność. U kobiet dokсорubicyna może powodować brak miesiączki. Chociaż owulacja i miesiączka zwykle wracają po zakończeniu leczenia, może dojść do wystąpienia przedwczesnej menopauzy. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Dokсорubicyna wykazuje działanie mutagenne i może indukować uszkodzenie chromosomalne w ludzkich plemnikach. Oligospermia lub azospermia mogą być trwałe; jakkolwiek donoszono, że liczba plemników w nasieniu w niektórych przypadkach wraca do prawidłowego poziomu. Może to nastąpić kilka lat po zakończeniu leczenia. Mężczyźni poddawani leczeniu dokсорubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni dokсорubicyną nie starali się o dziecko podczas trwania leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni też zasięgnąć porady w sprawie przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności po leczeniu dokсорubicyną.

### Leczenie przeciwnowotworowe

Dokсорubicyna może zwiększać toksyczność innego leczenia przeciwnowotworowego. Opisywano zaostrenie indukowanego cyklofosfamidem krwotocznego zapalenia pęcherza oraz nasilenie hepatotoksyczności 6-merkaptopuryny. Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoxycznych, przypadkowo zgłaszano powikłania w trakcie stosowania dokсорubicyny, takie jak zakrzepowe zapalenie żył i powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna (która w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu).

### Szczepionki

Nie jest zazwyczaj zalecane stosowanie tego produktu leczniczego w połączeniu z żywymi, atenuowanymi szczepionkami. Należy unikać kontaktu z osobami niedawno zaszczepionymi przeciw polio (*poliomyelitis*). Podanie żywych lub żywych, atenuowanych szczepionek pacjentom z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, w tym doksorubicyny może spowodować wystąpienie poważnych lub infekcji prowadzących do zgonu. Można zastosować szczepionki żywe lub nieaktywne. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być obniżona.

### Inne

U otyłych pacjentów (tj. o masie ciała > 130% idealnej masy) dochodzi do zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego doksorubicyny (patrz punkt 4.2).

#### Zespół rozpadu guza:

Doksorubicyna może wywoływać hiperurykemię w wyniku nasilonego katabolizmu puryn, który towarzyszy szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych po podaniu cytostatyku (zespół lizy guza) (patrz punkt 4.8). Po rozpoczęciu leczenia (chemioterapii), należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Nawodnienie, alkalizacja moczu oraz profilaktyka z zastosowaniem allopurinolu w celu zapobiegania hiperurykemii mogą ograniczyć do minimum potencjalne powikłania zespołu lizy guza.

Kłucie lub pieczenie w miejscu podania może oznaczać wynaczynienie niewielkiego stopnia. Jeśli podejrzewa się wynaczynienie lub wynaczynienie wystąpi, należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć podawanie do innego naczynia krwionośnego. Chłodzenie okolic miejsca podania przez 24 godziny może zmniejszyć dyskomfort. Pacjenta należy uważnie kontrolować przez kilka tygodni. Konieczne mogą być zabiegi chirurgiczne.

Chlorowodorek doksorubicyny może powodować czerwone zabarwienie moczu. Pacjentów należy poinformować, że nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia.

Dawek nie należy powtarzać w obecności lub w fazie rozwoju depresji szpiku kostnego albo owrzodzeń okolicy ust. Owrzodzenie okolicy ust może być poprzedzone uczuciem pieczenia w okolicy ust. Nie zaleca się powtarzania dawek w obecności tego objawu.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Kardiotoksyczność doksorubicyny zwiększa się po wcześniejszym lub jednoczesnym stosowaniu innych antracyklin lub innych potencjalnie kardiotoksycznych leków (np. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid lub paklitaksel) lub leków wpływających na czynność serca (jak antagoniści wapnia). Podczas stosowania doksorubicyny razem z wymienionymi powyżej środkami, musi być uważnie kontrolowana czynność serca.

Jednoczesne stosowanie trastuzumabu z antracyklinami (takimi jak doksorubicyna) jest związane z wysokim ryzykiem kardiotoksyczności. Na chwilę obecną trastuzumab i antracykliny nie powinny być stosowane w skojarzeniu, z wyjątkiem dobrze kontrolowanych badań klinicznych, w których monitoruje się czynność serca. Stosowanie antracyklin po zakończeniu leczenia trastuzumabem może powodować zwiększenie ryzyka kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi 28-38 dnia i może on pozostać w krwioobiegach przez okres do 27 tygodni. Jeśli to możliwe, należy zachować odpowiednio długi odstęp (do 27 tygodni) między zakończeniem leczenia trastuzumabem a rozpoczęciem leczenia antracyklinami. Konieczne jest dokładne monitorowanie czynności serca.

Działanie toksyczne na wątrobę w wyniku stosowania doksorubicyny może być nasilone przez stosowanie innego leczenia szkodliwego dla wątroby (np. 6-merkaptopuryny).

Doksorubicyna jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450 (CYP450) i jest substratem transportera glikoproteiny P (Pgp). Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP450 i (lub) glikoproteiny

P może prowadzić do zwiększenia stężenia doksorubicyny w osoczu i w ten sposób zwiększać toksyczność. Odwrotnie, jednoczesne stosowanie induktorów CYP450, takich jak ryfampicyna i barbiturany może zmniejszać stężenia doksorubicyny w osoczu i zmniejszać jej skuteczność.

Cyklosporyna, która jest inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P zwiększa wartość AUC doksorubicyny i doksorubicynolu odpowiednio o 55% i 350%. Jednoczesne podawanie może wymagać dostosowania dawki. Wykazano również, że cymetydyna zmniejsza klirens osoczowy i zwiększa AUC doksorubicyny.

Paklitaksel podany na krótko przed doksorubicyną może zmniejszać klirens i zwiększać stężenia doksorubicyny w osoczu. Niektóre dane wskazują na to, że interakcje są mniej wyraźne w przypadku podania doksorubicyny przed paklitaksem.

Barbiturany mogą prowadzić do zwiększenia klirensu doksorubicyny w osoczu, podczas gdy jednoczesne podawanie fenytoiny może prowadzić do zmniejszenia stężeń fenytoiny w osoczu. Zgłoszono występowanie podwyższonych stężeń doksorubicyny w surowicy po jednoczesnym podaniu doksorubicyny i rytonawiru.

Może być zwiększony toksyczny wpływ leczenia doksorubicyną w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi (np. cytarabina, cisplatyna, cyklofosfamid). Martwica jelita grubego z silnym krwawieniem i ciężkie zakażenia mogą wystąpić na skutek leczenia skojarzonego z cytarabiną.

Klozapina może zwiększać ryzyko i ciężkość hematologicznej toksyczności doksorubicyny.

Podczas leczenia doksorubicyną może wystąpić znaczna nefrotoksyczność amfoterycyny B.

Doksorubicyna jest szybko metabolizowana i przeważnie eliminowana przez drogi żółciowe. Jednoczesne podawanie środków chemioterapeutycznych o znanym działaniu toksycznym dla wątroby (np. merkaptopuryna, metotreksat, streptozocyna) może potencjalnie zwiększać toksyczność doksorubicyny, w wyniku zmniejszonego klirensu wątrobowego leku. Dawkowanie doksorubicyny musi być modyfikowane, jeśli konieczne jest jednoczesne zastosowanie leków o działaniu hepatotoksycznym.

Doksorubicyna jest silnym środkiem, zwiększającym wrażliwość na promieniowanie, a "reakcja pamięci promieniowania" (ang. recall phenomenon) wywołwana przez nią może zagrażać życiu. Każda poprzedzająca, jednoczesna lub późniejsza radioterapia może zwiększać kardiotoxyczność lub hepatotoksyczność doksorubicyny. Dotyczy to także jednoczesnego stosowania leków kardiotoxycznych lub hepatotoksycznych.

Doksorubicyna może powodować zaostrzenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego wcześniejszą terapią cyklofosfamidem.

Leczenie doksorubicyną może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy. Dlatego konieczne może być dostosowanie dawki środków obniżających stężenie kwasu moczowego.

Doksorubicyna może zmniejszać dostępność biologiczną digoksyny po podaniu doustnym.

Podczas leczenia doksorubicyną pacjenci nie powinni być szczepieni szczepionkami żywymi i powinni unikać kontaktu z osobami ostatnio szczepionymi szczepionką przeciwko polio.

W badaniu klinicznym po podaniu sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę obserwowano 21% zwiększenie AUC doksorubicyny. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Doksorubicynę wykryto w tkankach płodu (wątrobie, nerkach, płucach) w stężeniach kilkakrotnie większych niż w osoczu matki, co wskazuje na jej przenikanie przez łożysko. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne i toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3), a także działanie wysoce mutagenne w teście Amesa. Leki cytostatyczne powinno się podawać w czasie ciąży tylko według ścisłych zaleceń, i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenia dla płodu.

### Karmienie piersią

Istnieją doniesienia, że doksorubicyna jest wydzielana w mleku ludzkim. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ze względu na to, że chlorowodorek doksorubicyny jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią, podczas leczenia doksorubicyną należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

### Płodność

W zakresie profilu bezpieczeństwa, zaleca się, aby mężczyźni planujący mieć dzieci przechowali nasienie zebrane przed leczeniem i nie planowali mieć dzieci w trakcie oraz przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia doksorubicyną i przez 6 miesięcy po leczeniu.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z powodu częstego występowania nudności i wymiotów, należy odradzać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Leczenie doksorubicyną często powoduje działania niepożądane, a niektóre z tych działań są na tyle poważne, że wymagane jest staranne monitorowanie pacjenta. Szybkość podawania i dawki mają wpływ na częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest ostrym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę, ale jest przeważnie przemijające. Do następstw klinicznych toksycznego działania doksorubicyny na szpik kostny i toksyczności hematologicznej mogą należeć gorączka, zakażenia, sepsa (posocznica), wstrząs septyczny, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon. Nudności i wymioty, jak również łysienie obserwuje się u prawie wszystkich pacjentów.

Doniesiono o występowaniu następujących działań niepożądanych związanych z leczeniem doksorubicyną:

częstość występowania działań niepożądanych określono stosując następującą konwencję:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

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

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Nie znana</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	sepsa, posocznica			
Nowotwory łagodne i złośliwe			Wtórna ostra białaczka szpikowa, gdy lek stosuje się w skojarzeniu	Ostra białaczka limfatyczna i ostra białaczka szpikowa

			z lekami przeciwnowotworowymi, które uszkadzają DNA. (patrz punkt 4.4), zespół lizy guza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia i neutropenia			trombocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	odwodnienie		hiperurykemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			zapalenie spojówek,	zapalenie rogówki, łzawienie
Zaburzenia serca	kardiomiopatia, (2%: np. zmniejszenie LVEF, duszność);			arytmia, niewydolność serca, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, zastoinowa niewydolność serca, kardiotoksyczność może objawiać się poprzez wystąpienie tachykardii w tym częstoskurczu nadkomorowego i zmianami w EKG (np. przyspieszenie zatokowe, tachyarytmia, częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok odnóg). Zaleca się zachowanie ostrożności i rutynowe wykonywanie EKG u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie żył		zakrzepowe zapalenie żył, choroba zakrzepowo-zatorowa, uderzenia gorąca, wstrząs

Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej/zapalenie jamy ustnej, biegunka,	krwawienie z przewodu pokarmowego, ból brzucha, owrzodzenie błon śluzowych jamy ustnej, gardła, przełyku i przewodu pokarmowego mogą wystąpić po jednoczesnym podaniu z cytarabiną, zgłaszano owrzodzenia i martwicę okrężnicy, w szczególności kątnicy (patrz punkt 4.5)		zapalenie przełyku, nadżerka śluzówki żołądka, zapalenie jelita grubego, przebarwienie śluzówki jamy ustnej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				skurcz oskrzeli, popromienne zapalenie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	łyseń	świąd, miejscowa reakcja nadwrażliwości w miejscu wcześniej napromienianym (ang. recall phenomenon "reakcja pamięci promieniowania")	pokrzywka, wysypka, rumień wzdłuż żyły, do której podawano iniekcje, przebarwienie skóry i paznokci, oddzielenie się płytki paznokciowej	niedotlenienie tkanek, rumień obwodowy i zespół dłoniowo-podeszwy, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	reakcje miejscowe (chemiczne zapalenie pęcherza moczowego) mogą wystąpić przy leczeniu dopęcherzowym (np. zaburzone oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, nocne moczenie nadmierne, uczucie pieczenia w cewce moczowej (stranguria), krwiomocz, martwica ściany pęcherza moczowego)			ostra niewydolność nerek,
Zaburzenia układu				brak miesiączki,

rozrodczego i piersi				niedobór plemników, brak plemników (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			reakcje anafilaktyczne, gorączka, zawroty głowy	piekący lub parzący ból w miejscu podania (patrz punkt 4.4). złe samopoczucie/ osłabienie, astenia, drżenie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				hepatotoksyczność, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Procedury medyczne i chirurgiczne				wynacznienie może prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej. Powstawanie pęcherzy i miejscowa martwica tkanek mogą wymagać zabiegu chirurgicznego (w tym przeszczepu skóry) (patrz punkt 4.4).

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Pojedyncze dawki 250 mg i 500 mg doksorubicyny prowadziły do zgonu.

Ostre przedawkowanie doksorubicyny może prowadzić do zahamowania czynności szpiku (szczególnie leukopenii i małopłytkowości), zwykle w następnych 10-15 dniach po przedawkowaniu, i ostrych zmian w sercu, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin. Leczenie obejmuje dożylnie podawanie antybiotyków, przetoczenie granulocytów i płytek krwi, izolację ochronną pacjenta oraz

leczenie objawów ze strony serca. Należy rozważyć przeniesienie pacjenta do jałowego pomieszczenia i zastosowanie krwiotwórczego czynnika wzrostu.

Ostre przedawkowanie doksorubicyny może również prowadzić do działania toksycznego na żołądek i jelita (głównie zapalenia błony śluzowej). Objawy te występują zwykle we wczesnej fazie po podaniu leku i u większości pacjentów ustępują w ciągu trzech tygodni.

Przewlekłe przedawkowanie, ze skumulowaną dawką przekraczającą 550 mg/m<sup>2</sup> pc. zwiększa ryzyko kardiomiopatii i może prowadzić do niewydolności serca.

Późna niewydolność serca może wystąpić do 6 miesięcy po przedawkowaniu. Pacjentów należy uważnie obserwować, a w razie pojawienia się objawów niewydolności serca zastosować standardowe postępowanie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i substancje pochodne  
Kod ATC: L01DB01

Dokсорubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym. Mechanizm działania nie został całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodoru dokсорubicyny odbywa się za pomocą cytotoksycznych mechanizmów, w szczególności zdolności wbudowania w DNA, hamowania enzymu topoizomerazy II, jak również przez tworzenie reaktywnych postaci tlenu (wolnych rodników). Wszystkie te mechanizmy wywierają negatywny wpływ na syntezę DNA: wbudowanie cząsteczki dokсорubicyny do DNA hamuje działanie polimeraz RNA i DNA przez zaburzanie zdolności rozpoznawania zasad i specyficzności ich sekwencji. Hamowanie topoizomerazy-II powoduje pęknięcia w pojedynczych i podwójnych łańcuchach helisy DNA. Rozszczepienie DNA następuje także w reakcji chemicznej z reaktywnymi postaciami tlenu, takimi jak rodnik hydroksylowy OH<sup>•</sup>. W wyniku tego procesu powstają mutacje i aberracje chromosomalne.

Swoistość toksyczności dokсорubicyny wydaje się być związana głównie z aktywnością proliferacyjną prawidłowej tkanki. Szpik kostny, przewód pokarmowy i gruczoły płciowe są głównymi tkankami, zwykle uszkodzonymi.

Ważną przyczyną niepowodzenia leczenia dokсорubicyną i innymi antracyklinami jest rozwinięcie się oporności. W celu zwalczania oporności komórkowej na dokсорubicynę rozważano zastosowanie antagonistów kanałów wapniowych, takich jak werapamil, ponieważ podstawowym miejscem jego działanie jest błona komórkowa. Werapamil hamuje wolny transport w kanale wapniowym i może zwiększać wychwytywanie dokсорubicyny przez komórki. Jednoczesne podawanie dokсорubicyny i werapamilu jest związane z wystąpieniem ciężkich działań kardiotoxycznych.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, dokсорubicyna jest bardzo szybko eliminowana z krwi i rozprowadzana do wielu tkanek, w tym płuc, wątroby, serca, śledziony, węzłów chłonnych, szpiku kostnego i nerek. Objętość dystrybucji wynosi około 25 litrów. Wiązanie z białkami wynosi 60-70%.

Dokсорubicyna nie przenika przez barierę krew mózg, chociaż wyższe stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą być osiągnięte w przypadku przerzutów guzów do mózgu lub rozsiania białaczki do mózgu. Dystrybucja dokсорubicyny do płynu jamy otrzewnej (wodobrzusza) zachodzi szybko, gdzie osiąga wyższe stężenia niż w osoczu. Dokсорubicyna jest wydzielana do mleka matki.

### Eliminacja

Eliminacja doksorubicyny z krwi jest trójfazowa, ze średnimi okresami półtrwania wynoszącymi 12 minut (dystrybucja), 3,3 godziny i około 30 godzin. Doksorubicyna jest bardzo szybko metabolizowana w wątrobie. Głównym metabolitem jest farmakologicznie czynny doksorubicynol. Inne metabolity to aglikon deoksyubicyny, glukuronid i sprzężony siarczan. Około 40 do 50% dawki jest wydalane z żółcią w ciągu 7 dni, z czego około połowa w niezmienionej postaci, a reszta jako metabolity. Tylko 5-15% podanej dawki jest wydalane z moczem.

### Szczególne grupy pacjentów

Ze względu na to, że eliminacja doksorubicyny zachodzi głównie w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby powodują wolniejsze usuwanie, a w konsekwencji zwiększone zatrzymywanie i gromadzenie się leku w osoczu i tkankach. Zwykle zaleca się zmniejszenie dawki.

Chociaż wydalanie przez nerki jest drugorzędną drogą eliminacji doksorubicyny, ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą wpływać na całkowitą eliminację i wymagać zmniejszenia dawki.

W badaniu pacjentów otyłych (o masie ciała > 130% idealnej masy) klirens doksorubicyny był zmniejszony, a okres półtrwania zwiększony w porównaniu do tego w kontrolnej grupie pacjentów z prawidłową masą ciała. U pacjentów otyłych może być konieczne dostosowanie dawki.

U pacjentów onkologicznych doksorubicyna zredukowana jest do adriamycynolu, który jest aktywnym czynnikiem cytotoksycznym. Redukcja ta katalizowana jest przez cytoplazmatyczne NADPH-zależne reduktazy aldo-keetonowe, które występują we wszystkich tkankach i odgrywają istotną rolę w farmakokinetyce doksorubicyny.

Mikrosomalne glikozydazy występujące w większości tkanek przekształcają doksorubicynę i adriamycynol do nieaktywnych aglikonów. Aglikony poddane następnie O-demetylacji i sprzężaniu z siarczanami lub estrami kwasu glukuronowego wydalane są z żółcią.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane z piśmiennictwa dotyczące badań na zwierzętach wykazują, że doksorubicyna wpływa na płodność, wywołuje działanie teratogenne i działanie toksyczne na zarodek i płód. Inne dane wskazują, że doksorubicyna ma właściwości mutagenne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Kwas solny (do uzyskania odpowiedniego poziomu pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Doksorubicyny nie należy mieszać z heparyną, ze względu na możliwość wytrącenia osadu, ani z 5-fluorouracylem, z uwagi na niebezpieczeństwo degradacji. Należy unikać długotrwałego kontaktu z jakimkolwiek roztworem o pH zasadowym, ponieważ skutkiem tego jest hydroliza leku.

Doksorubicyny nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6, do czasu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących zgodności mieszania.

### **6.3 Okres ważności**

Fiolki nieotwarte: 18 miesięcy

Fiolki otwarte: produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu fiolki.

Przygotowane roztwory do wlewu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przygotowanego w zabezpieczonych przed światłem pojemnikach szklanych przez okres do 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez okres do 7 dni w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań i glukozy do wstrzykiwań.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie jest zużyty od razu za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu odpowiada użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka o pojemności 5 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce cylindrycznej o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 10 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce cylindrycznej o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 25 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce o pojemności 30 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 50 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 100 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce o pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym i uszczelnieniem typu flip-off.

Wielkości opakowań:

1 × fiolka o pojemności 5 ml

1 × fiolka o pojemności 10 ml

1 × fiolka o pojemności 25 ml

1 × fiolka o pojemności 50 ml

1 × fiołka o pojemności 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Doksorubicyna jest silnym lekiem cytotoksycznym i powinna być przepisywana, przygotowywana i podawana wyłącznie przez osoby wykwalifikowane w bezpiecznym stosowaniu leku. Należy zastosować następujące procedury dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania doksorubicyny.

### Przygotowanie:

1. Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu i stosowaniu leku.
2. Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy w przygotowywaniu leku.
3. Personel pracujący z doksorubicyną powinien nałożyć odpowiednie ubranie ochronne, w tym okulary ochronne, fartuchy, rękawice jednorazowego użytku i maski.
4. Wszelkie materiały użyte do podawania lub czyszczenia, w tym rękawice, powinny być umieszczone w torbach na śmieci wysokiego ryzyka znieczyszczenia, do spalania w wysokich temperaturach (700°C).
5. Wszelkie materiały użyte do czyszczenia powinny być usunięte w sposób uprzednio przedstawiony.
6. Po zdjęciu rękawic zawsze należy umyć ręce.

### Zanieczyszczenie

1. W razie kontaktu leku ze skórą lub błonami śluzowymi zanieczyszczone miejsce należy przemyć obfitą ilością wody z mydłem lub roztworem wodorowęglanu sodu. Nie należy pocierać skóry przez użycie szczotki do szorowania. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować łagodny krem.
2. W razie kontaktu leku z oczami, należy unieść powiekę (powieki), a zanieczyszczone miejsce płukać obfitą ilością wody przez 15 minut lub zwykłym roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Następnie należy zasięgnąć porady medycznej u lekarza lub okulisty.
3. W razie wycieku lub rozlania leku należy zastosować 1% roztwór podchlorynu sodu lub po prostu bufor fosforanowy (pH > 8) do całkowitego zebrania roztworu. Należy użyć tkaniny lub gąbki przechowywanej w specjalnie wyznaczonym do tego miejscu. Przepłukać dwukrotnie wodą. Wszystkie ścierki należy umieścić w plastikowym worku, po czym zapieczętować go do spalania.

### Sposób podawania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas dożylnego podawania doksorubicyny. Zaleca się podawanie produktu leczniczego przez cewnik we wlewie dożylnym kroplowym 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5% roztworem glukozy (50 mg/ml) w ciągu 2-15 minut. Ta metoda zmniejsza ryzyko rozwoju zakrzepicy i wynaczynienia pozażylnego, które może prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, powstawania pęcherzy i martwicy tkanek, a także zapewnia przepłukanie żyły po podaniu leku.

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem obecnych przepisów dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

### Usuwanie pozostałości leku

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy przestrzegać instrukcji dotyczących przygotowywania i stosowania leków cytotoksycznych.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17953

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

11.03.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**