

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Doxorubicin Pliva 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 2 mg doksorubicinklorida.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 10 mg doksorubicinklorida.

Jedna bočica od 25 ml sadrži 50 mg doksorubicinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Crvenkasta, bistra, sterilna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Doksorubicin je antimitotički i citotoksični lijek. Doksorubicin uspješno dovodi do regresije niza neoplazmi, uključujući akutne leukemije, limfome, sarkome mekog tkiva i osteogene sarkome, maligne bolesti u djece te solidne tumore u odraslih, poglavito karcinom dojke i pluća.

Doksorubicin se često primjenjuje u kombiniranim kemoterapijskim režimima zajedno s drugim citotoksičnim lijekovima. Doksorubicin se ne smije primjenjivati kao antibakterijski lijek.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ukupna doza doksorubicina po ciklusu razlikuje se s obzirom na njegovu primjenu unutar određenog režima liječenja (npr. ako se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima), te s obzirom na indikaciju.

Doksorubicin 0,2% se ne smije zamijeniti liposomalnim doksorubicinom.

Doza se obično izračunava na temelju tjelesne površine. Ako se primjenjuje kao monoterapija, preporučena uobičajena početna doza doksorubicina po ciklusu u odraslih iznosi 60-75 mg/m² tjelesne površine. Ukupna početna doza po ciklusu može se dati odjednom ili podijeljena tijekom tri uzastopna dana ili podijeljena u doze koje se daju prvi i osmi dan terapije. Ako dođe do uobičajenog oporavka od toksičnog učinka lijeka (poglavito depresije koštane srži i stomatitisa), svaki ciklus liječenja može se ponoviti svaka 3 do 4 tjedna. Ako se primjenjuje u kombinaciji s

drugim antitumorskim lijekovima slične toksičnosti, doza doksorubicina možda će se morati smanjiti na 30-60 mg/m² svaka tri tjedna.

Ako se doza izračunava na temelju tjelesne težine, dokazano je da primjena doksorubicina u jednoj dozi svaka tri tjedna u velikoj mjeri smanjuje neugodan toksični učinak, mukozitis. Međutim, neki i dalje smatraju da primjena podijeljene doze tijekom tri uzastopna dana (0,4-0,8 mg/kg ili 20-25 mg/m² svakog dana) polučuje bolji učinak iako na uštrb veće toksičnosti. Ako se doza izračunava na temelju tjelesne težine, svaka tri tjedna bi se trebala primijeniti jednokratna doza od 1,2-2,4 mg/kg.

Pokazalo se da je primjena doksorubicina u tjednom režimu liječenja podjednako učinkovita kao i trotjedni režim liječenja. Preporučena doza iznosi 20 mg/m² tjedno, iako je zabilježen učinak i s dozom od 16 mg/m². Tjednom primjenom smanjuje se kardiotoksični učinak.

Dozu također treba smanjiti u djece, pretilih bolesnika i starijih osoba.

U bolesnika koji su već ranije liječeni ili u onih koji imaju neoplastičnu infiltraciju koštane srži potrebno je razmotriti primjenu nižih početnih doza ili dulje intervale između ciklusa (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Kod oštećenja jetrene funkcije, dozu doksorubicina treba smanjiti sukladno sljedećoj tablici:

Razina bilirubina u serumu	Preporučena doza
20,51-51,28 µmol/ L	50% uobičajene doze
> 51, 28 µmol/ L	25% uobičajene doze

Doksorubicin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima renalne insuficijencije s GFR-om manjim od 10 mL/min, potrebno je primijeniti 75% izračunate doze.

Način primjene

Lijek je namijenjen za intravensku primjenu.

Potreban je oprez pri rukovanju i primjeni lijeka.

Otopina se daje pomoću infuzijskog sustava kroz koji fiziološka otopina slobodno teče, nakon potvrde da je igla ispravno umetnuta, ne manje od 3 minute i ne više od 10 minuta po injekciji. Ovom tehnikom smanjuje se rizik od tromboze ili perivenske ekstravazacije što može dovesti do teškog celulitisa, stvaranja vezikula i nekroze tkiva. Ne preporuča se primjena direktne ubrizgavajuće injekcije zbog opasnosti od ekstravazacije do koje može doći čak i ako je prisutan dostatan povrat krvi nakon aspiracije iglom (vidjeti dio 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;

Preosjetljivost na druge antracikline ili antracenedione;

Dojenje (vidjeti dio 4.6);

Dugotrajna mijelosupresija;

Teško oštećenje jetre;
Teška insuficijencija miokarda;
Nedavni srčani infarkt;
Teške srčane aritmije;
Prethodno liječenje maksimalnom kumulativnom dozom doksorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina i/ili drugih antraciklinima i antracenedionima (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Doksorubicin se smije primjenjivati samo uz strogi nadzor liječnika koji se specijalizirao za primjenu citostatika. Poželjno je da to bude u ustanovi koja ima iskustva s primjenom takvog liječenja.

Bolesnici se moraju oporaviti od akutne toksičnosti prethodnog citotoksičnog liječenja (kao što je stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizirana infekcija) prije početka liječenja doksorubicinom.

Kod pretilih bolesnika (tj. >130 % idealne tjelesne težine) doksorubicin se slabije izlučuje iz organizma (vidjeti dio 4.2).

Kardiotoksičnost Kardiotoksičnost predstavlja rizik liječenja antraciklinima koja se može ispoljiti u obliku ranih (tj. akutnih) ili kasnih (tj. odgođenih) učinaka.

Rani (tj. akutni) kardiotoksični učinci: Rana kardiotoksičnost doksorubicina uglavnom se očituje kao sinusna tahikardija i/ili abnormalnosti u EKG-u kao što su nespecifične promjene ST-T segmenta.

Također su zabilježene tahiaritmije, uključujući prijevremene ventrikularne kontrakcije i ventrikularnu tahikardiju, bradikardija kao i atrioventrikularni blok i blok grane snopa. Ovi poremećaji obično ne znače da će doći do razvoja i kasne (odgođene) kardotoksičnosti i rijetko su od kliničkog značaja, te uglavnom ne zahtijevaju prekid liječenja doksorubicinom.

Kasni (tj. odgođeni) kardiotoksični učinci: Kasna kardiotoksičnost se obično razvija u kasnijim fazama liječenja doksorubicinom ili unutar 2 do 3 mjeseca nakon završetka liječenja, no može se pojaviti i kasnije, nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon završetka liječenja. Odgođena kardiomiopatija očituje se smanjenjem ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF) i/ili znakovima i simptomima kongestivnog zatajivanja srca (KZS) kao što je dispneja, plućni edem, edemi, kardiomegalija i hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralni izljev i galopni ritam. Također su zabilježeni subakutni učinci kao što je perikarditis/miokarditis. Po život opasno kongestivno zatajivanje srca najteži je oblik kardiomiopatije uzrokovane antraciklinima i predstavlja oblik o dozi ovisne kumulativne toksičnosti.

Prije početka liječenja doksorubicinom mora se utvrditi srčana funkcija te ju je potrebno pratiti tijekom cijelog perioda liječenja kako bi se umanjila opasnost od ozbiljnih srčanih oštećenja. Opasnost se može umanjiti redovnim praćenjem funkcije lijeve srčane klijetke (LVEF) tijekom liječenja kako bi se na prvi znak srčane disfunkcije odmah prekinulo liječenje doksorubicinom. Odgovarajuća kvantitativna metoda za ponavljajuću procjenu srčane funkcije (evaluacija LVEF) uključuje ekvilibrijsku radionuklidnu ventrikulografiju (tzv. multi-gated radionuclide angiography - MUGA) ili ehokardiografiju (ECHO). Preporučuje se napraviti osnovne srčane pretrage kao što je EKG, ili čak MUGA sken ili ECHO pregled, osobito u bolesnika s faktorima rizika za pojačanu kardiotoksičnost.

Nužno je ponoviti MUGA i ECHO test funkcije lijeve srčane klijetke (LVEF), osobito pri primjeni viših, kumulativnih doza antraciklina. Tehnika koja je korištena pri prvom pregledu mora se koristiti i u nastavku liječenja.

Vjerojatnost pojavljivanja kongestivnog zatajivanja srca (KSZ) iznosi oko 1 % do 2 % kod kumulativne doze od 300 mg/m² koja se polako povećava na ukupnu kumulativnu dozu od 450-550 mg/m². Nakon toga rizik od KSZ-a se naglo povećava te se ne preporučuje povećavanje doze iznad maksimalne kumulativne doze od 550 mg/m².

Rizični čimbenici kardiotsičnosti uključuju aktivnu ili prikrivenu kardiovaskularnu bolest, prethodnu ili istodobnu radioterapiju u području sredoprja (mediastinuma) i osrčja (perikarda), prethodnu terapiju drugim antraciklinima ili antracenedionima, te istodobnu primjenu lijekova koji suprimiraju srčanu kontraktilnost ili kardiotsičnih lijekova (primjerice trastuzumaba).

Antraciklini, uključujući doksorubicin, se ne smiju primjenjivati u kombinaciji s drugim kardiotsičnim lijekovima, osim ako se srčana funkcija pomno ne nadzire (vidjeti dio 4.5). Bolesnici koji primaju antracikline nakon obustave liječenja drugim kardiotsičnim lijekovima, osobito onima dugog poluvijeka, poput trastuzumaba, mogu također biti izloženi povećanom riziku za razvoj kardiotsičnosti. Prijavljeni poluvijek trastuzumaba iznosi približno 28-38 dana, a lijek se može zadržati u cirkulaciji i do 27 tjedna. Stoga liječnici, kada je to moguće, trebaju izbjegavati terapiju koja se temelji na antraciklinima do 27 tjedna nakon prestanka liječenja trastuzumabom. Ako se antraciklini primjenjuju prije isteka tog razdoblja, preporučuje se poman nadzor srčane funkcije (vidjeti i dio 4.5).

Srčana funkcija mora se pažljivo nadzirati u bolesnika koji dobivaju visoke kumulativne doze i onih s rizičnim čimbenicima. Međutim, do kardiotsičnosti uzrokovane doksorubicinom može doći i pri nižim kumulativnim dozama te neovisno o prisutnosti srčanih čimbenika rizika.

Djeca i adolescenti izloženi su povećanom riziku za razvoj kasne kardiotsičnosti nakon primjene doksorubicina. Rizik može biti veći u bolesnika nego u bolesnika. Preporučuju se periodičke kontrole srčane funkcije kako bi se nadzirao ovaj učinak.

Vrlo je vjerojatno da je toksičnost doksorubicina i drugih antraciklina ili antracenediona aditivna.

Hematološka toksičnost

Doksorubicin može uzrokovati mijelosupresiju. Hematološki profili moraju se utvrditi prije i tijekom svakog ciklusa terapije doksorubicinom, uključujući i diferencijalnu sliku bijelih krvnih stanica. Najčešći pokazatelji hematološke toksičnosti doksorubicina su reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) ovisne o dozi, te predstavljaju najčešći oblik akutne, o dozi ovisne toksičnosti.

Hematološka toksičnost najizrazitija je 10 do 14 dana nakon primjene. Vrijednosti hematoloških pokazatelja obično se vraćaju na normalu unutar 21 dan nakon primjene. Trombocitopenija i anemija se također mogu javiti. Kliničke posljedice teške mijelosupresije uključuju vrućicu, infekcije, sepsu/septikemiju, septički šok, krvarenje, hipoksiju tkiva ili smrt.

Sekundarna leukemija

Sekundarna leukemija, sa ili bez preleukemičke faze, zabilježena je u bolesnika liječenih antraciklinima. Sekundarna leukemija je češća kada se ti lijekovi primjenjuju u kombinaciji s antineoplastičnim agensima koji oštećuju DNK, kada su bolesnici ranije bili liječeni citotsičnim lijekovima odnosno kada su se doze antraciklina povećavale. Te leukemije mogu imati razdoblje mirovanja (latencije) od 1 do 3 godine.

Kontracepcija

Doksorubicin je bio genotoksičan i mugaten u *in vitro* i *in vivo* testovima te može uzrokovati neplodnost. Žene u generativnoj dobi i muškarci koji se liječe doksorubicinom moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Funkcija jetre

Glavni put izlučivanja doksorubicina je hepatobilijarni sustav. Vrijednost ukupnog serumskog bilirubina treba odrediti prije početka i tijekom liječenja. U bolesnika s povišenim bilirubinom može doći do sporijeg izlučivanja lijeka iz organizma te posljedičnog povećanja ukupne toksičnosti. Tim bolesnicima preporučaju se manje doze (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije ne smiju dobivati doksorubicin (vidjeti dio 4.3).

Razno

Doksorubicin može potencirati toksičnost drugih protutumorskih lijekova. Zabilježeno je pogoršanje hemoragičkog cistitisa uzrokovanog ciklofosamidom te povećanje hepatotoksičnosti 6- merkaptopurina. Također je zabilježena toksičnost uzrokovana zračenjem (kod srčanog mišića, sluznice, kože i jetre; vidjeti i dio 4.5).

Kao i kod drugi citotoksičnih lijekova, i kod doksorubicina zabilježeni su sporadični slučajevi tromboflebitisa i tromboembolije, uključujući i plućnu emboliju (u nekim slučajevima s fatalnim ishodom).

Sindrom lize tumora

Doksorubicin može izazvati hiperuricemiju zbog intenzivnog katabolizma purina koji se javlja zbog brze lize neoplastičnih stanica uzrokovane lijekom (sindrom lize tumora).

Nakon početka liječenja nužno je odrediti razine mokraćne kiseline u krvi, kalija, kalcijevog fosfata i kreatinina. Moguće komplikacije sindroma lize tumora mogu se svesti na najmanju moguću mjeru hidracijom, alkalizacijom mokraće i profilaksom alopurinolom.

Cijepljenje

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji su imunokompromitirani uslijed liječenja kemoterapeutikama, uključujući doksorubicin, može za posljedicu imati ozbiljne ili smrtonosne infekcije. U bolesnika koji primaju doksorubicin treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivom. Neživa ili inaktivirana cjepiva se mogu primjenjivati, no odgovor na takva cijepljenja će možda biti umanjen.

Važne informacije o pomoćnim tvarima lijeka Doxorubicin Pliva

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj, zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Visoka doza ciklosporina povećava serumske razine i mijelotoksičnost doksorubicina.

Doksorubicin se uglavnom primjenjuje u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima. Aditivna toksičnost se može prije svega pojaviti u obliku učinaka na koštanu srž/hematoloških učinaka te gastrointestinalnih učinaka (vidjeti dio 4.4.). Primjena doksorubicina u kombinaciji s drugim potencijalno kardiotoksičnim lijekovima u okviru kemoterapije (vidjeti dio 4.4), kao i istodobna primjena kardioaktivnih lijekova (npr. blokatora kalcijevih kanala) zahtijevaju praćenje srčane funkcije tijekom liječenja. Promjene u jetrenoj funkciji uzrokovane ovakvim kombinacijama lijekova mogu utjecati na metabolizam doksorubicina, farmakokinetiku, terapijsku učinkovitost i/ili toksičnost.

Bolesnici koji primaju antracikline nakon obustave liječenja drugim kardiotsičnim lijekovima, osobito onima dugog poluvijeka, poput trastuzumaba, mogu također biti izloženi povećanom riziku za razvoj kardiotsičnosti. Prijavljeni poluvijek trastuzumaba iznosi približno 28-38 dana, a lijek se može zadržati u cirkulaciji i do 27 tjedna. Stoga liječnici, kada je to moguće, trebaju izbjegavati terapiju koja se temelji na antraciklinima do 27 tjedna nakon prestanka liječenja trastuzumabom. Ako se antraciklini primjenjuju prije isteka tog razdoblja, preporučuje se poman nadzor srčane funkcije (vidjeti i dio 4.4).

Doksorubicin može potencirati toksičnost drugih protutumorskih lijekova. Zabilježeno je pogoršanje hemoragičkog cistitisa uzrokovanog ciklofosamidom te povećanje hepatotsičnosti 6- merkaptopurina. Također je zabilježena toksičnost uzrokovana zračenjem (kod srčanog mišića, sluznice, kože i jetre; vidjeti i dio 4.4).

Paklitaksel može izazvati povećanje koncentracije doksorubicina i/ili njegovih metabolita u plazmi ako se primijeni prije doksorubicina. Neki podaci ukazuju na to da je povećanje manje kada se doksorubicin primijeni prije paklitaksela.

U jednom je kliničkom ispitivanju opaženo povećanje AUC-a doksorubicina za 21% kada se primjenjivao sa sorafenibom u dozi od 400 mg dva puta na dan. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Induktori enzimskog sustava citokroma P-450 (primjerice, rifampicin i barbiturati) mogu stimulirati metabolizam doksorubicina, s mogućim smanjenjem djelotvornosti. Inhibitori citokroma P-450 (primjerice, cimetidin) mogu smanjiti metabolizam doksorubicina s mogućim povećanjem toksičnog učinka.

Istodobna primjena doksorubicina i fenitoina smanjuje razinu doksorubicina i fenitoina u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Doksorubicin se pokazao genotoksičnim i mutagenim u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* (vidjeti dio 4.4). Doksorubicin ima štetne farmakološke učinke na trudnoću i/ili fetus/novorođenče.

Zbog moguće embriotoksičnosti doksorubicina, ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to prijeko potrebno. Ako žena dobije doksorubicin za vrijeme trudnoće ili zatrudni za vrijeme primjene lijeka, mora biti upoznata s mogućim opasnostima po fetus. Žene u generativnoj dobi koje se liječe doksorubicinom moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Doksorubicin se izlučuje u majčino mlijeko. Žene ne smiju dojiti tijekom terapije doksorubicinom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Doksorubicin tijekom primjene može izazvati neplodnost u žena. Doksorubicin može uzrokovati amenoreju. Čini se da se ovulacija i menstruacija vraćaju nakon prestanka liječenja, iako može doći do prijevremene menopauze.

Doksorubicin je mutagen i može izazvati oštećenje kromosoma u ljudskim spermatozoidima. Oligospermija ili azospermija mogu biti trajne; ipak, prijavljeno je da se broj spermija u nekim slučajevima vratio na normalne razine. To se može dogoditi nekoliko godina nakon završetka

liječenja. Muškarci koji se liječe doksorubicinom moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu sustavno ispitani učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Zabilježene nuspojave u vezi s liječenjem doksorubicinom navedene su u nastavku prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i.

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) te vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcija
Često	Sepsa
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Akutna limfocitna leukemija, akutna mijelocitna leukemija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit
Nepoznato	Dehidracija, hiperuricemija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka	
Često	Konjunktivitis
Nepoznato	Keratitis, pojačano izlučivanje suza
Srčani poremećaji	
Često	Kongestivno zatajivanje srca, sinusna tahikardija (vidjeti dio 4.4)
Nepoznato	Atrioventrikularni blok, tahiaritmija, blok grane atrioventrikularnog snopa (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Embolija
Nepoznato	Šok, krvarenje, tromboflebitis (vidjeti 4.4), flebitis, navala vrućine
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Upala sluznice/stomatitis, proljev, povraćanje, mučnina
Često	Ezofagitis, bol u abdomenu
Nepoznato	Gastrointestinalno krvarenje, erozivni gastritis, kolitis, promjena

	boje sluznice usne šupljine
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Sindrom šaka-stopalo, alopecija
Često	Urtikarija, osip, hiperpigmentacija kože, hiperpigmentacija noktiju
Nepoznato	Reakcija fotosenzitivnosti, lokalna reakcija kože u području zračenja, pruritus, poremećaj kože
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Kromaturija ^a
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Nepoznato	Amenoreja, azoospermija, oligospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Pireksija, astenija, zimica
Često	Reakcija na mjestu infuzije
Nepoznato	Opća slabost
Pretrage	
Vrlo često	Smanjenje ejakcijske frakcije, abnormalan elektrokardiogram, promjene u razinama transaminaza, povećanje tjelesne težine ^b
^a U trajanju od jedan ili dva dana nakon primjene ^b Prijavljeno u bolesnika s ranim karcinomom dojke koje primaju adjuvantnu terapiju koja sadrži doksorubicin (ispitivanje NSABP B-15)	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Dokazano je da pojedinačne doze doksorubicina od 250 mg i 500 mg mogu biti smrtonosne. Te doze mogu uzrokovati akutnu degeneraciju miokarda unutar 24 sata i tešku mijelosupresiju (uglavnom leukopeniju i trombocitopeniju), čiji su učinci najizraženiji i najuočljiviji 10-15 dana od primjene lijeka. Liječenje je suportivno, kako bi se bolesniku omogućilo da prebrodi taj period, a u suportivne mjere svakako treba uključiti transfuzije krvi i obrnutu izolaciju bolesnika.

Akutno predoziranje doksorubicinom ima za posljedicu toksični učinak na gastrointestinalni sustav (uglavnom uzrokuje mukozitis). To se uglavnom javlja neposredno nakon primjene lijeka, no u većine bolesnika dolazi do oporavka unutar tri tjedna.

Do odgođenog zatajivanja srca može doći do šest mjeseci nakon predoziranja. Stanje bolesnika stoga treba pažljivo nadzirati te ako se pojave znakovi zatajivanja srčane funkcije, treba ih liječiti konvencionalnim načinima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi; antraciklini i srodne tvari, ATK oznaka: L01DB01.

Doksorubicin je antitumorski lijek. Tumorske stanice se vjerojatno uništavaju kroz promjene u sintezi nukleinske kiseline koje inducira lijek, iako točni mehanizam djelovanja još nije u potpunosti razjašnjen.

Pretpostavljeni mehanizam uključuje sljedeće:

Interkalacija DNK (koja dovodi do inhibicije sinteze DNK, RNK i proteina), stvaranje vrlo reaktivnih slobodnih radikala i superoksida, kelacija dvovalentnih kationa, inhibicija Na/K-ATPaze i vezanje doksorubicina na određene dijelove stanične membrane (poglavito na membranske lipide, spektrin i kardiolipin).

Najviše koncentracije lijeka se postižu u plućima, jetri, slezeni, bubrezima, srcu, tankom crijevu i koštanoj srži. Doksorubicin ne prelazi krvno-moždanu barijeru.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene lijeka, krivulja nestanka doksorubicina iz plazme je trifazična, uz poluvremena od 12 minuta, 3,3 sata i 30 sati. Relativno dug terminalni poluvijek eliminacije odražava raspodjelu doksorubicina u duboka tkiva. Samo oko 33 do 50% fluorescentno, odnosno tricijem obilježenog lijeka (odnosno degradacijskih produkata) zadržava se u urinu, žuči i stolici do 5 dana nakon intravenske primjene lijeka. Čini se da se ostatak doksorubicina i degradacijskih produkata dugo zadržava u tjelesnim tkivima.

Kod oboljelih od raka, doksorubicin se reducira u adriamicinol, što je aktivni citotoksični agens. Ovu redukciju, čini se, kataliziraju citoplazmatske NADPH-ovisne aldo-keto reduktaze koje se nalaze u svim tkivima i igraju značajnu ulogu u određivanju cjelokupne farmakokinetike doksorubicina.

Mikrosomalne glikozidaze prisutne u većini tkiva cijepaju doksorubicin i adriamicinol u inaktivne aglikone. Aglikoni potom prolaze kroz O-demetilaciju, nakon čega slijedi konjugacija u sulfate ili glukoronidne estere, te izlučivanje u žuč.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je eliminacija doksorubicina uglavnom putem jetre, oštećenje funkcije jetre rezultirat će slabijom eliminacijom, te posljedično povećanom retencijom i akumulacijom u plazmi i tkivima.

Ostale posebne populacije

U ispitivanju kod pretilih bolesnika (>130% idealne tjelesne težine), klirens doksorubicina je bio smanjen, a poluvrijeme eliminacije smanjeno u odnosu na kontrolnu skupinu s normalnom tjelesnom težinom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih informacija, pored onih koji su već predstavljene u ostalim dijelovima ovog Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Doksorubicin se ne smije miješati s heparinom zbog precipitiranja, a isto tako se ne preporučuje miješanje doksorubicina s drugim lijekovima. Treba izbjegavati dulji kontakt s bilo kojom otopinom koja ima alkalni pH zbog toga što može doći do hidrolize lijeka.

Doksorubicin se ne smije miješati s fluorouracilom (npr. u istoj vrećici za IV infuziju ili na Y spoju IV infuzijske linije) budući je prijavljeno kako su ovi lijekovi inkompatibilni u tolikoj mjeri da može nastati precipitat. Ukoliko je neophodno istovremeno liječenje doksorubicinom i fluorouracilom, preporučeno je IV liniju ispirati između primjene ovih lijekova.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice
2 godine.

Nakon razrjeđivanja

Otopina se može razrijediti (u rasponu od 0,05 mg/ml do 2 mg/ml) s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Tako razrijeđena otopina doksorubicina fizikalno-kemijski je stabilna najmanje 7 dana pri temperaturi od 15 do 25 °C zaštićena od svjetlosti.

Mikrobiološki gledano, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja odgovara korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8 °C u originalnom pakiranju zaštićeno od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- jedna staklena bočica s 5 ml otopine za injekciju /infuziju.
- jedna staklena bočica s 25 ml otopine za injekciju/infuziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Treba izbjegavati bilo kakav kontakt s otopinom. Tijekom pripreme i rekonstitucije mora se primijeniti potpuno aseptična tehnika. Preporučuju se sljedeće mjere zaštite zbog toksične prirode ovog lijeka:

- Osoblje mora dobro poznavati tehnike pripreme i rukovanja.
- Trudnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje radi s doksorubicinom mora nositi zaštitnu odjeću: zaštitne naočale, kute, jednokratne rukavice i maske.
- Za pripremu lijeka treba osigurati poseban prostor (ako je moguće sa sustavom laminarnog protoka).
- Radna površina se mora zaštititi jednokratnim, plastificiranim i apsorbirajućim papirom.
- Svi predmeti koji se koriste za pripremu, primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se pohraniti u vrećice za visokorizične otpatke radi spaljivanja na visokoj temperaturi.
- Prosipanje ili curenje se mora očistiti razrijeđenom otopinom natrijevog hipoklorita (1% aktivnog klora), najbolje prvo nanijeti otopinu, a potom oprati vodom.
- Svi materijali korišteni za čišćenje moraju se pohraniti na prethodno opisani način.
- U slučaju dodira s kožom, temeljito oprati zahvaćeno područje sapunom i vodom ili otopinom natrijevog bikarbonata. Nikako ne trljati kožu s četkom za čišćenje.
- U slučaju kontakta s očima, podignite kapak i oko obilnije isperite vodom barem 15 minuta. Nakon toga se obratite liječniku.
- Uvijek operite ruke nakon skidanja rukavica.

Lijekom je potrebno rukovati u skladu s Naredbom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije (N.N. br.30/91).

Odlaganje

Sav pribor koji se rabio u pripremi i primjeni Doxorubicina Pliva ili je na bilo koji način bio u dodiru s lijekom, mora se ukloniti u skladu s lokalnim uputama za odlaganje citotoksičnih spojeva.

Neiskorišteni lijek uklanja se u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25,
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-144429570

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29.siječnja 2008. / 29.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz, 2018.