

## 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 dokсорubicyny chlorowodoru.

Każda fiolka o pojemności 5 mL zawiera 10 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Każda fiolka o pojemności 10 mL zawiera 20 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Każda fiolka o pojemności 25 mL zawiera 50 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Każda fiolka o pojemności 50 mL zawiera 100 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Każda fiolka o pojemności 100 mL zawiera 200 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt jest klarownym, 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

Dokсорubicyna 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 3 do 10 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 wklucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi przez igłę.

### **Podanie dożylne**

Dawka doksorubicyny zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego i wcześniejszego leczenia pacjenta. Dawka doksorubicyny chlorowodoru 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 doksorubicyny chlorowodoru 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 doksorubicyny chlorowodoru 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:

<b>Stężenie bilirubiny w surowicy</b>	<b>Dawka zalecana</b>
1,2 – 3,0 mg/ 100 mL	50%
3,1 – 5,0 mg/ 100 mL	25%

Dokсорubicyna 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 dokсорubicyny (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> pc. 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 i pacjenci z naciekiem nowotworowym szpiku kostnego**

U pacjentów otyłych oraz u pacjentów z naciekiem nowotworowym szpiku kostnego konieczne może być rozważenie zmniejszenia dawki początkowej lub wydłużenie odstępów między dawkami (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną (dokсорubicyny chlorowodorek) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

*Przeciwwskazania do podawania dożylnego:*

- nadwrażliwość na antracenodiony 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 dokсорubicyny 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
- 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)
- nadwrażliwość na inne antracykliny lub antracenodiony (patrz punkt 4.4)
- zakażenie dróg moczowych

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

Dokсорubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych dożylnie lub dopęcherzowo. Dokсорubicyny chlorowodorek 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 dokсорubicyną pacjenci wymagają ścisłej obserwacji i rozległego monitorowania laboratoryjnego. Dlatego, zaleca się hospitalizację pacjentów, przynajmniej w początkowej fazie leczenia. Podczas okresu przyjmowania leku, dokсорubicyna może powodować bezpłodność.

Leczenie pacjentów dokсорubicyną 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 dokсорubicyną 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 dokсорubicyny obejmuje głównie przyspieszenie zatokowe i (lub) nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takie jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamek 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 dokсорubicyną. Spłaszczenie i poszerzenie zespołu załamek elektrokardiogramu QRS poza wartości prawidłowe może wskazywać na kardiomiopatię indukowaną dokсорubicyną chlorowodorkiem. 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 dokсорubicyny chlorowodorkiem.

*Zdarzenia późne:* opóźniona kardiotoksyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia dokсорubicyną 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 dokсорubicyną 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 dokсорubicyną 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> pc., powoli zwiększa się do całkowitej dawki skumulowanej 450-550 mg/m<sup>2</sup> pc. Następnie ryzyko zastoinowej niewydolności serca wzrasta znacznie; dlatego też nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m<sup>2</sup>.

Do czynników ryzyka kardiotoksyczności zalicza się czynną lub utajoną chorobę układu krążenia, wcześniejszą lub jednoczesną radioterapię okolicy śródpiersia/osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracendonami oraz jednoczesne stosowanie leków mogących hamować kurczliwość serca lub substancji kardiotoksycznych (np. trastuzumab), a także wiek powyżej 70 lat. Antracyklin, w tym dokсорubicyny, nie należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami kardiotoksycznymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana (patrz punkt 4.5). Pacjenci otrzymujący antracykliny po zaprzestaniu leczenia innymi lekami kardiotoksycznymi, zwłaszcza tymi o długim okresie półtrwania, takimi jak trastuzumab, również mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Zgłaszany okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może pozostawać w krwioobiegu do 7 miesięcy. Dlatego, jeśli to możliwe, należy unikać leczenia opartego na antracyklinach do 7 miesięcy po zaprzestaniu stosowania trastuzumabu. Jeżeli nie jest to możliwe, należy uważnie monitorować czynność serca pacjenta.

Należy uważnie monitorować czynność serca u pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka. Jednak kardiotoxycyżność doksorubicyny może wystąpić po zastosowaniu mniejszych dawek skumulowanych, niezależnie od obecności kardiologicznych czynników ryzyka.

U pacjentów z zaburzeniami czynności serca należy dokładnie rozważyć korzyści z dalszego leczenia w stosunku do potencjalnego ryzyka.

#### Dzieci i młodzież

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

Prawdopodobnie toksycyżność doksorubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów jest addytywna.

#### Czynność wątroby

Główną drogą eliminacji doksorubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. Przed leczeniem doksorubicyną i w jego trakcie należy oznaczyć stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zmniejszyć.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny klirens leku może być wolniejszy ze zwiększeniem ogólnej toksycyżności. U pacjentów tych zaleca się stosowanie mniejszych dawek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni otrzymywać doksorubicyny (patrz punkt 4.3).

#### Toksycyżność hematologiczna i szpiku kostnego

Podobnie jak inne leki cytotoxyczne, doksorubicyna może powodować mielosupresję. Przed każdym cyklem leczenia doksorubicyną oraz podczas każdego cyklu należy wykonywać badania hematologiczne, w tym oznaczać liczbę białych krwinek wraz z rozmazem, liczbę czerwonych krwinek i płytek krwi. Głównym objawem toksycyżności hematologicznej doksorubicyny jest zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) i jest to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działanie toksyczne tego leku. Leukopenia i neutropenia mogą mieć ciężki przebieg (i na ogół są cięższe w przypadku stosowania dużych dawek). Leukopenia i neutropenia zazwyczaj osiągają nadir pomiędzy 10. a 14. dniem po podaniu leku. Liczba leukocytów i (lub) neutrofilów u pacjentów z prawidłową zdolnością regeneracji szpiku kostnego wraca do prawidłowych wartości do 21 dnia.

Jeśli wystąpi ciężka supresja szpiku kostnego, może być konieczne zastosowanie odpowiedniego wsparcia dla szpiku kostnego [obwodowe komórki macierzyste i (lub) czynniki stymulujące tworzenie kolonii (ang. colony stimulating factors, CSF)]. Może również wystąpić trombocytopenia i niedokrwistość.

Do następstw klinicznych ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą gorączka, zakażenia, sepsa i (lub) posocznica, wstrząs septyczny, krwawienie, niedotlenienie tkanek lub zgon. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy natychmiast podać dożylnie antybiotyki.

#### Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych antracyklinami (w tym doksorubicyną) 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 doksorubicyny 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). Szczegółnej 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.

### *Wynacznienie*

Podanie poza żyłę może prowadzić do miejscowej martwicy i zakrzepowego zapalenia żył. Piekący ból w miejscu podania wlewu może wskazywać na wynacznienie pozażylnie. 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 doksorubicyny chlorowodoru. Zgłaszano związane z tym przypadki ciężkiej, czasami kończącej się zgonem hepatotoksyczności (uszkodzenie wątroby). Wcześniejsze napromienianie śródpiersia zwiększa kardiotoxyczność doksorubicyny. Szczególnie w takim przypadku nie wolno przekraczać dawki skumulowanej 400 mg/m<sup>2</sup>.

### Rakotwórczość, mutagenność i zaburzenie płodności (patrz punkt 4.6)

Doksorubicyna może wykazywać działanie genotoksyczne. Doksorubicyna może powodować niepłodność podczas stosowania leczenia. U kobiet doksorubicyna może powodować brak miesiączki. Chociaż owulacja i miesiączka zwykle wracają po zakończeniu leczenia, może dojść do wystąpienia przedwczesnej menopauzy.

W badaniach na zwierzętach doksorubicyna wykazywała szkodliwe działanie na męskie narządy rozrodcze, prowadząc do zaniku jąder, rozlanego zwyrodnienia kanalików nasiennych i hipospermii.

Doksorubicyna 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 doksorubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.

### Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Doksorubicyna może powodować genotoksyczność. Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w trakcie leczenia doksorubicyną i przez pewien okres po jego zakończeniu konieczna jest skuteczna antykoncepcja. Pacjentom, którzy chcą mieć dzieci po zakończeniu leczenia, należy zalecić, aby w razie potrzeby zasięgnęli porady genetycznej, jeśli jest ona dostępna (patrz punkty 4.6 i 5.3).

### Toksyczność żołądkowo-jelitowa

U pacjentów leczonych doksorubicyną może wystąpić zapalenie błon śluzowych (głównie zapalenie jamy ustnej, rzadziej zapalenie przełyku). Kliniczne objawy zapalenia błony śluzowej obejmują ból lub uczucie podrażnienia, rumień, nadżerki/owrzodzenia (często na całej bocznej powierzchni języka i

na błonie śluzowej pod językiem), krwawienie i zakażenia. Zapalenie jamy ustnej zwykle występuje wkrótce po podaniu produktu leczniczego, a w ciężkich przypadkach może w ciągu kilku dni przekształcić się w owrzodzenie błony śluzowej, które zwykle ustępuje około trzeciego tygodnia leczenia. Mogą wystąpić nudności, wymioty, a czasami biegunka i ból brzucha. Ciężkie przypadki wymiotów i biegunki mogą powodować odwodnienie.

Nudnościom i wymiotom można zapobiec lub złagodzić je, stosując odpowiednie leki przeciwwymiotne. U pacjentów z ostrą białaczką nieлимfoblastyczną leczonych w cyklu 3-dniowym doksorubicyną w skojarzeniu z cytarabiną opisano owrzodzenie i martwicę okrężnicy, zwłaszcza kątnicy. Mogą one powodować krwotoki lub ciężkie zakażenia, czasami zakończone zgonem .

#### Leczenie przeciwnowotworowe

Dokсорubicyna może zwiększać toksyczność innego leczenia przeciwnowotworowego. Opisano zaostrzenie indukowanego cyklofosfamidem krwotocznego zapalenia pęcherza oraz nasilenie hepatotoksyczności 6-merkaptopuryny. Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, 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) (patrz punkt 4.8).

#### 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 dokсорubicyny 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 dokсорubicyny; takich pacjentów należy ściśle monitorować podczas leczenia pełną dawką (patrz punkt 4.2).

#### Zespół rozpadu guza

Dokсорubicyna 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 hiperurykემii mogą ograniczyć do minimum potencjalne powikłania zespołu lizy guza.

Dokсорubicyny chlorowoderek 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.

#### Reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości

Często występuje łysienie i zahamowanie wzrostu brody. To działanie niepożądane jest zwykle odwracalne, a całkowity odrost włosów następuje w ciągu dwóch do trzech miesięcy po zakończeniu leczenia.

Może również wystąpić nagłe zaczerwienienie, przebarwienia skóry i paznokci, nadwrażliwość na światło i nadwrażliwość napromienianej skóry (nawrót objawów popromiennych).

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. U pacjentów leczonych dokсорubicyną zgłaszano pokrzywkę i anafilaksję; objawy tych reakcji mogą się różnić, od wysypki



i świądu po gorączkę, dreszcze i wstrząs. Zgłaszano także występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka–stopa).

### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 0,15 mmol (3,5 mg) sodu na mililitr. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Różne wielkości opakowań tego produktu leczniczego zawierają następujące ilości sodu:

Fiolka 5 mL	Ta wielkość opakowania zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.
Fiolka 10 mL	Ta wielkość opakowania zawiera 35,42 mg sodu, co odpowiada 1,77% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osoby dorosłej.
Fiolka 25 mL	Ta wielkość opakowania zawiera 88,55 mg sodu, co odpowiada 4,43% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osoby dorosłej.
Fiolka 50 mL	Ta wielkość opakowania zawiera 177,10 mg sodu, co odpowiada 8,85% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osoby dorosłej.
Fiolka 100 mL	Ta wielkość opakowania zawiera 354,20 mg sodu, co odpowiada 17,71% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osoby dorosłej.

### 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 (patrz punkt 4.4).

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, barbiturany i dziurawiec zwyczajny 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. Z opublikowanej literatury wynika, że dodanie cyklosporyny do doksorubicyny powoduje cięższe i długotrwałe działanie toksyczne niż toksyczność samej doksorubicyny. Opisywano także śpiączkę i (lub) napady padaczkowe.

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.

Jednoczesnemu stosowaniu doksorubicyny i warfaryny może towarzyszyć zwiększone ryzyko wysokiego wskaźnika INR (ang. International Normalized Ratio) i w konsekwencji krwawienia. Może być konieczne zmniejszenie dawki warfaryny i ściśle monitorowanie wskaźnika INR.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Na podstawie cytostatycznego mechanizmu działania istnieje podejrzenie, że doksorubicyna podawana w czasie ciąży powoduje wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Doxorubicinum Accord nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia doksorubicyną.

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia oraz aby stosowały skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki. Mężczyznom mającym partnerki w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia doksorubicyną i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

### **Karmienie piersią**

Istnieją doniesienia, że dokсорubicyna przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ze względu na to, że dokсорubicyny chlorowodorek jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią, to karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia dokсорubicyną i przez co najmniej dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.3).

### **Płodność**

Dokсорubicyna jest genotoksyczna, dlatego może mieć szkodliwy wpływ na płodność. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej kriokonserwacji nasienia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia dokсорubicyną.

### **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 dokсорubicyną 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 niepożądany ograniczającym dawkę, ale jest przeważnie przemijające. Do następstw klinicznych toksycznego działania dokсорubicyny 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.

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych związanych z leczeniem dokсорubicyną.

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 ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Tabela działań niepożądanych</b>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenie
Często	Posocznica
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Rzadko	Wtórna ostra białaczka szpikowa podczas terapii skojarzonej lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA (patrz punkt 4.4), zespół rozpadu guza
Częstość nieznana	Ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Hepatotoksyczność, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Częstość nieznana	Odwodnienie, hiperurykemia
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Zapalenie spojówek
Częstość nieznana	Zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo często	Kardiotoksyczność
Często	Zastoinowa niewydolność serca, tachykardia zatokowa
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, tachyarytmia, blok odnogi pęczka Hisa
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Zatorowość
Częstość nieznana	Wstrząs, krwotok, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył, uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności
Często	Zapalenie przełyku, ból brzucha
Częstość nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie okrężnicy, przebarwienia błon śluzowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, łysienie

Często	Pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, przebarwienia paznokci
Częstość nieznana	Reakcja nadwrażliwości na światło, nadwrażliwość napromienianej skóry (nawrót objawów popromiennych), świąd, zaburzenia skóry
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Podczas podania dopęcherzowego mogą wystąpić reakcje miejscowe (chemiczne zapalenie pęcherza moczowego)
Częstość nieznana	Chromaturia <sup>a</sup> , ostra niewydolność nerek
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Częstość nieznana	Skurecz oskrzeli
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Częstość nieznana	Brak miesiączki, azoospermia, oligospermia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka, astenia, dreszcze
Często	Reakcje w miejscu infuzji
Częstość nieznana	Złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zmniejszona frakcja wyrzutowa, nieprawidłowy elektrokardiogram, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Przez jeden do dwóch dni po podaniu <sup>b</sup> Zgłaszano u pacjentek z wczesnym rakiem piersi otrzymujących terapię uzupełniającą zawierającą doksorubicynę (badanie NSABP B-15)	

### 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie dokсорubicyny 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 dokсорubicyny 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 zastoinowej niewydolności serca.

Późna niewydolność serca może wystąpić do 6 miesięcy po przedawkowaniu. Pacjentów należy uważnie obserwować, a w razie pojawienia się objawów niewydolności serca należy wdrożyć konwencjonalne leczenie preparatami naporstnicy, lekami moczopędnymi, lekami rozszerzającymi naczynia obwodowe i inhibitorami ACE.

## 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 dokсорubicyny chlorowodoru 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 kardiotoksycznych.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Po podaniu dokсорubicyny w ciągłym wlewie dożylnym (przez 48 do 96 godzin lub przez 21 dni), maksymalne stężenie w osoczu zmniejsza się zazwyczaj w zależności od czasu trwania infuzji.

Po podaniu dopęcherzowym dokсорubicyna przenika do powierzchniowych warstw błony śluzowej pęcherza. Stężenia w osoczu zwykle pozostają poniżej 2 ng/mL.

#### 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.

#### Metabolizm i eliminacja

Eliminacja dokсорubicyny z krwi jest trójfazowa, ze średnimi okresami półtrwania wynoszącymi 12 minut (dystrybucja), 3,3 godziny i około 30 godzin. Dokсорubicyna jest bardzo szybko metabolizowana w wątrobie. Głównym metabolitem jest farmakologicznie czynny dokсорubicynol. Inne metabolity to aglikon deokсорubicyny, 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 dokсорubicyny 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 dokсорubicyny, ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą wpływać na całkowitą eliminację i wymagać zmniejszenia dawki.

W badaniu pacjentów otyłych (o masie ciała > 130% idealnej masy) klirens dokсорubicyny 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 dokсорubicyna redukowana 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 dokсорubicyny.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dokсорubicyny nie należy mieszać z heparyną, ze względu na możliwość wytrącenia osadu, ani z 5-fluorouracyłem, z uwagi na niebezpieczeństwo degradacji. Należy unikać długotrwałego kontaktu z jakimkolwiek roztworem o pH zasadowym, ponieważ skutkiem tego jest hydroliza leku. Dokсорubicyny 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 opakowaniu zewnętrznym 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 × fiołka o pojemności 5 mL
- 1 × fiołka o pojemności 10 mL
- 1 × fiołka o pojemności 25 mL
- 1 × fiołka 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 produktu leczniczego. 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 zanieczyszczenia, 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 produktu leczniczego

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17953

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2011  
Data wydania ostatniego przedłużenia: 26.04.2018

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

30.11.2023