

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 2 mg doksorubicyny chlorowodorku.

1 fiolka 5 ml zawiera 10 mg doksorubicyny chlorowodorku.

1 fiolka 25 ml zawiera 50 mg doksorubicyny chlorowodorku.

1 fiolka 50 ml zawiera 100 mg doksorubicyny chlorowodorku.

1 fiolka 100 ml zawiera 200 mg doksorubicyny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml koncentratu zawiera 0,154 mmol (3,54 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Klarowny, czerwony koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doksorubicyna jest stosowana w następujących wskazaniach:

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Doksorubicynę można podawać:

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

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

Dawkowanie u dorosłych

Monoterapia

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

Zalecana dawka w monoterapii

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

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

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

Leczenie skojarzone

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

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

Schemat dawkowania w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Na ogół zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki.

Pacjenci z ryzykiem zaburzeń czynności serca

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

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

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

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

Dawkowanie u dzieci

U dzieci należy stosować mniejsze dawki ze względu na większe ryzyko działania kardiotoksycznego,

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

Powierzchnowy rak pęcherza moczowego i rak pęcherza *in situ*

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Doksorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na doksorubicynę, leki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z wyraźnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego (w tym u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień);
- z zaburzeniami serca w wywiadzie (niestabilną dławicą piersiową, postępującą niewydolnością serca, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca i zaburzeniami przewodzenia, ostrą zapalną kardiopatią, kardiomiopatią lub u pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy);
- z ciężkim uszkodzeniem wątroby;
- którzy podczas poprzedniej terapii antracyklinami (np. epirubicyną, idarubicyną lub daunorubicyną) otrzymali odpowiednią maksymalną dawkę skumulowaną;
- z ostrymi zakażeniami;
- z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej;
- w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazane jest stosowanie leku dopęcherzowo u pacjentów:

- ze zwężeniem cewki moczowej, u których nie można wprowadzić cewnika;
- z inwazyjnymi guzami, które naciekają ścianę pęcherza moczowego (powyżej stopnia T1);
- z zakażeniem dróg moczowych i zapaleniem pęcherza moczowego;
- z krwimoczem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne środki ostrożności

Stosowanie doksorubicyny można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów toksycznego działania wcześniejszej terapii produktem leczniczym o działaniu cytotoksycznym (takich jak zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenie).

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

i nerek oraz badania hematologiczne (patrz punkt 4.2).

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

Przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować odpowiednie leczenie ewentualnych zakażeń ogólnoustrojowych.

Dokсорubicyny nie należy podawać dooponowo, domięśniowo lub podskórnice.

U pacjentów otyłych (>130% należnej masy ciała) klirens dokсорubicyny jest zmniejszony (patrz punkt 4.2).

Działanie kardi toksyczne

Ryzyko działania kardi toksycznego może być zwiększone u pacjentów, którzy są lub byli poddani napromienianiu śródpiersia i (lub) osierdzia, otrzymywali inne produkty lecznicze o działaniu toksycznym na serce, u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie, ze szczególnymi zaburzeniami w wyniku choroby (tj. niedokrwistość, zapalenie osierdzia i (lub) zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu białaczki).

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie skontrolować czynność serca i uważnie ją monitorować w trakcie terapii w celu zminimalizowania ryzyka kardi toksyczności, którą opisywano w związku ze stosowaniem antracyklin.

Wiadomo, że przebyta choroba sercowo-naczyniowa i wcześniejsze stosowanie antracyklin w dużej dawce skumulowanej lub innych potencjalnie kardi toksycznych substancji zwiększa ryzyko toksycznego działania dokсорubicyny na serce.

Ryzyko działania kardi toksycznego (zwłaszcza późnej toksyczności) jest zwiększone u dzieci i młodzieży. Wykazano również, że ryzyko u kobiet jest większe niż u mężczyzn. Zaleca się kontrolowanie przebiegu leczenia w celu monitorowania takiego działania dokсорubicyny.

Działanie kardi toksyczne może być dwójakiego rodzaju:

Działania wczesne (tj. ostre) są niezależne od dawki i charakteryzują się niespecyficznymi zmianami w elektrokardiogramie (zmiany odcinka ST-T, tachykardia zatokowa, nadkomorowe i komorowe ekstrasystolie). Opisywano również tachyarytmie, w tym przedwczesne skurcze komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, a także blok przedsionkowo-komorowy i blok odnóg pęczka Hisa. Działania te zazwyczaj nie wskazują na późniejszy rozwój kardi toksyczności i nie mają znaczenia klinicznego. W większości przypadków nie wymagają przerwania leczenia dokсорubicyną.

Działania późne (tj. opóźnione) są zależne od dawki, obejmują kumulacyjne działanie toksyczne na narządy i objawiają się kardiomiopatią. Reakcja ta rozwija się zazwyczaj w późniejszej fazie leczenia dokсорubicyną lub w ciągu 2-3 miesięcy po jego zakończeniu, ale obserwowano również przypadki, gdy objawy występowały nawet po kilku miesiącach lub latach po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia często przejawia się niewydolnością lewokomorową i (lub) objawami zastoinowej niewydolności serca (tj. duszność, obrzęk płuc i obrzęki ortostatyczne, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy). Obserwowano również objawy podostre, takie jak zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego. Najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, stanowiąca ograniczającą dawkę skumulowaną toksyczność produktu leczniczego.

Dopóki nie istnieje wiarygodna metoda pozwalająca przewidzieć wystąpienie ostrej zastoinowej niewydolności serca, na wywołaną przez antracykliny kardiomiopatię będzie wskazywało utrzymujące się obniżenie amplitudy zespołu QRS, wydłużenie ponad normę przerwy skurczowej (PEP/LVEF) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) poniżej wartości sprzed leczenia. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy wykonać EKG, echokardiogram i badanie MUGA (z zastosowaniem angiografii bramkowej z zastosowaniem radionuklidu) oraz ocenić czynność

lewokomorową (LVEF). Patrz niżej „*Monitorowanie czynności serca*”.

Wydaje się, że wczesne kliniczne zdiagnozowanie uszkodzenia przez antracyklinę mięśnia sercowego jest bardzo istotne dla określenia korzyści z leczenia farmakologicznego. Wskazane jest stosowanie glikozydów naporstnicy, leków moczopędnych, ograniczenie spożycia soli (dieta ubogosodowa) i odpoczynek pacjenta w łóżku.

Prawdopodobieństwo rozwoju zastoinowej niewydolności serca, oceniane na około 1 do 2% po zastosowaniu dawki skumulowanej 300 mg/m² pc., zwiększa się powoli aż do całkowitej dawki skumulowanej doksorubicyny, wynoszącej 450 – 550 mg/m² pc. Ryzyko to zwiększa się szybko po podaniu większych dawek, dlatego nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m² pc.

Czynnikami ryzyka kardi toksyczności są, między innymi, czynne lub utajone choroby serca, wcześniejsze lub aktualne napromienianie śródpiersia lub okolicy osierdzia, wcześniejsze stosowanie innych antracyklin lub antracenedionów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o potencjalnym hamującym wpływie na kurczliwość mięśnia sercowego, podeszły wiek pacjenta (>70 lat). W tych przypadkach nie należy przekraczać maksymalnej dawki skumulowanej 400 mg/m² pc. U pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane i pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie kontrolować czynność serca. Doksorubicyna może jednak mieć również działanie kardi toksyczne po zastosowaniu mniejszej dawki skumulowanej, a nawet bez obecności czynników ryzyka.

Istnieje prawdopodobieństwo addycyjnego działania toksycznego doksorubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów.

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka kardi toksyczności obejmują czynną lub utajoną chorobę sercowo-naczyniową, wcześniejszą lub jednoczesną radioterapię okolicy śródpiersia i (lub) osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami i jednoczesne stosowanie leków o hamującym wpływie na kurczliwość mięśnia sercowego lub leków kardi toksycznych (np. trastuzumab). Nie wolno podawać antracyklin, w tym doksorubicyny, w skojarzeniu z innymi lekami kardi toksycznymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących antracykliny po zakończeniu leczenia innymi substancjami kardi toksycznymi, szczególnie tymi o długim okresie półtrwania, takimi jak trastuzumab, również może występować zwiększone ryzyko rozwoju kardi toksyczności. Zgłaszany okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28-38 dni, lek może utrzymywać się w krążeniu do 27 tygodni. Dlatego jeśli to możliwe, należy unikać leczenia opartego na antracyklinach do 27 tygodni od zakończenia leczenia trastuzumabem. Jeśli antracykliny są stosowane przed upływem tego czasu, zaleca się ściśle monitorowanie czynności serca.

Monitorowanie czynności serca

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

Optymalną metodą przewidywania wystąpienia kardiomiopatii jest wykrycie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) metodą echokardiografii lub scyntygrafii. Badanie LVEF należy przeprowadzić przed zastosowaniem doksorubicyny oraz powtarzać każdorazowo po uzyskaniu następnej dawki skumulowanej 100 mg/m² pc., a także w razie

wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych niewydolności serca. Należy przyjąć zasadę, że bezwzględne zmniejszenie o powyżej 10% albo obniżenie poniżej 50% u pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi LVEF, jest objawem zaburzenia czynności serca. U takich pacjentów należy starannie ocenić możliwość dalszego stosowania doksorubicyny.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Doksorubicyna, tak jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Przed każdym cyklem leczenia i w trakcie jego trwania należy ocenić parametry hematologiczne włącznie z diagnostyką różnicową krwinek białych. Głównym objawem toksycznego działania doksorubicyny na układ krwiotwórczy, a jednocześnie najczęstszą przyczyną ograniczenia jej dawki, jest zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) neutropenia. Leukopenia i neutropenia (zazwyczaj przemijające) są cięższe po zastosowaniu schematów leczenia z użyciem dużych dawek. Nadir występuje po 10 – 14 dniach od podania leku, a powrót do wartości prawidłowych przed upływem 21 dni.

Nie należy rozpoczynać lub kontynuować leczenia doksorubicyną, jeśli liczba granulocytów wielojądrzastych jest mniejsza niż 2000/mm³. W leczeniu ostrych białaczek, w zależności od okoliczności, granicę tę można ustalić na niższym poziomie.

Możliwe jest również wystąpienie małopłytkowości i niedokrwistości. Klinicznymi następstwami ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego są gorączka, zakażenia, posocznica, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie lub martwica tkanek.

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

U pacjentów leczonych antracyklinami, w tym doksorubicyną, rzadko opisywano wtórną białaczkę z fazą przedbiałaczkową lub bez niej. Wtórna białaczka występuje częściej u pacjentów otrzymujących antracykliny w skojarzeniu z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA lub w skojarzeniu z radioterapią, u pacjentów wcześniej otrzymujących duże dawki cytotoksycznych produktów leczniczych lub bardzo duże dawki antracyklin. Okres utajenia takiej białaczki może trwać od 1 roku do 3 lat.

Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego

Doksorubicyna ma działanie emetogenne. Zapalenie błon śluzowych lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej występuje zazwyczaj wkrótce po rozpoczęciu leczenia i w ciężkich przypadkach w ciągu kilku dni postępuje do owrzodzenia błony śluzowej. U większości pacjentów opisane działania niepożądane ustępują w trzecim tygodniu leczenia.

Wtórne nowotwory jamy ustnej

U pacjentów długotrwale (ponad rok) leczonych doksorubicyną lub pacjentów, którzy otrzymali skumulowaną dawkę doksorubicyny większą niż 720 mg/m² pc., odnotowano bardzo rzadkie przypadki wtórnego raka jamy ustnej. Przypadki te rozpoznano zarówno w trakcie leczenia, jak i przed upływem 6 lat od podania ostatniej dawki doksorubicyny. U pacjentów należy kontrolować, czy nie powstaje owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej lub jakiegokolwiek odczucie dyskomfortu w jamie ustnej, które wskazywałyby na rozwój wtórnego nowotworu jamy ustnej.

Reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia/wynacznienie

Doksorubicynę należy podawać wyłącznie w bezpiecznym wstrzyknięciu dożylnym, gdyż podanie poza naczynie prowadzi do miejscowej martwicy i zakrzepowego zapalenia żyły.

Wstrzyknięcie do małej żyły lub powtarzane wstrzyknięcia do tej samej żyły może spowodować stwardnienie żyły. Ryzyko zapalenia i (lub) zakrzepowego zapalenia żyły w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć, stosując się ściśle do zalecanych zasad podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Wynacznienie podawanej dożylnie doksorubicyny może wywołać miejscowy ból, poważne uszkodzenie tkanki (z powstawaniem pęcherzy, ciężkim zapaleniem tkanki łącznej), martwicę i zakrzepowe zapalenie żyły. Wynacznienie nasila klucie lub odczucie pieczenia wokół igły infuzyjnej. W razie wynacznienia należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie lub infuzję i podać lek do innej żyły.

W razie wynacznienia, w czasie nie dłuższym niż 6 godzin zaleca się dożylnie podanie deksrazoksanu (dawkowanie i dalsze informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego deksrazoksanu). Jeśli istnieją przeciwwskazania do jego podania, należy stosować miejscowo 99% roztwór dimetylosulfotlenku (DMSO) na powierzchnię dwukrotnie większą niż zajęty obszar skóry (4 krople na 10 cm² powierzchni skóry) i powtarzać ten zabieg 3 razy na dobę przez 14 dni. Ze względu na przeciwstawny mechanizm, zajęty obszar należy na przemian chłodzić (okłady z lodu w celu zmniejszenia bólu) i stosować DMSO (obkurczenie *versus* rozszerzenie naczyń). Inne metody podane w literaturze budzą wątpliwości i nie mają ustalonej wartości.

Należy zasięgnąć opinii specjalisty z dziedziny chirurgii plastycznej i rozważyć szerokie wycięcie obszaru zajętego zmianami.

Hiperurykemia

Należy kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi i w razie stwierdzenia hiperurykემii wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby

Doksorubicyna jest wydalana głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy oznaczyć stężenie bilirubiny w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny klirens doksorubicyny może być zmniejszony, a jej toksyczność zwiększona. W takim wypadku zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni doksorubicyną (patrz punkt 4.3). Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa).

Działanie rakotwórcze, mutagenne i zaburzenia płodności

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano działanie genotoksyczne i mutagenne doksorubicyny.

Kobietom odradza się zachodzenie w ciążę, a mężczyznom spłodzenie dziecka w trakcie leczenia oraz przez pewien okres po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni w tym czasie stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6)

U kobiet doksorubicyna może powodować niepłodność w okresie leczenia. Może również spowodować brak miesiączki. Wydaje się, że owulacja i miesiączkowanie pojawiają się ponownie po zakończeniu leczenia, ale może wystąpić przedwczesna menopauza.

Mutagenne działanie doksorubicyny może być przyczyną uszkodzenia chromosomów w plemnikach. Oligospermia i brak nasienia mogą być trwałe, ale opisywano przypadki, w których liczba plemników powracała do normy. Może to nastąpić po kilku latach od zakończenia leczenia.

Pacjentom należy udzielić porady w sprawie możliwości konserwacji (zamrożenia) nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności spowodowanej terapią doksorubicyną.

Inne

Doksorubicyna może nasilić reakcje na toksyczne działanie innych leków przeciwnowotworowych. Doksorubicyna może spowodować zaostrzenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego przez cyklofosfamid i wspomóc hepatotoksyczne działanie 6-merkaptopuryny.

Notowano również reakcje toksyczne (ze strony mięśnia sercowego, skóry i wątroby) na napromienianie. Opisywano pojedyncze przypadki zakrzepowego zapalenia żył z powikłaniami zatorowymi, w tym z zatorowością płucną (również zakończoną zgonem).

Zespół lizy guza

Dokсорubicyna może powodować hiperurykemię (patrz wyżej), jako następstwo nasilenia katabolizmu puryn towarzyszącego szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych w wyniku działania produktu leczniczego (zespół lizy guza).

Po leczeniu wstępnym należy oznaczyć stężenie we krwi kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny. W celu ograniczenia potencjalnych powikłań zespołu lizy guza należy nawadniać pacjenta (min. 3 l/m² pc. na dobę), alkalizować mocz i zapobiegać hiperurykemii przez podawanie allopurynolu.

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

Szczepienia

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną czynnością układu odpornościowego w wyniku stosowania chemioterapii, w tym dokсорubicyny, może skutkować ciężkimi lub zakończonymi zgonem zakażeniami. Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów otrzymujących dokсорubicynę. Zabite lub inaktywowane szczepionki można podawać, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności związane z inną drogą podania

Podawanie leku drogą dopęcherzową

Dopęcherzowe podanie dokсорubicyny może wywołać objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (takie jak bolesne oddawanie moczu, uczucie pieczenia w cewce moczowej, wielomocz, krwimocz, dyskomfort w obrębie pęcherza moczowego, martwica ściany pęcherza moczowego) oraz skurcz pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (np. zwężenie cewki moczowej z powodu dużych guzów pęcherza)

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

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 0,154 mmol (3,54 mg) sodu w 1 ml koncentratu.

Produkt leczniczy zawiera 17,7 mg sodu w fiołce 5 ml, co odpowiada 0,88% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 88,5 mg w fiołce 25 ml, co odpowiada 4,42% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 177 mg w fiołce 50 ml, co odpowiada 8,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 354 mg w fiołce 100 ml, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu leczniczego. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu leczniczego, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, np. antracyklinami (daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna), cisplatyną, cyklofosfamidem, cyklosporyną, cytarabiną, dakarbazyną, daktynomycyną, fluorouracylem, mitomycyną C i taksanami może zwiększać ryzyko zastoinowej niewydolności serca związanego ze stosowaniem dokсорubicyny.

Wykazano, że podanie dokсорubicyny bezpośrednio po podaniu paklitakselu w krótkiej infuzji dożylniej znacząco zmienia jej dystrybucję. Po jednoczesnym podaniu paklitakselu obserwowano zmniejszenie klirensu dokсорubicyny i więcej epizodów neutropenii i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

Zwiększoną kardiotoxycyzość zgłaszano również po jednoczesnym zastosowaniu produktów leczniczych o działaniu kardioktywnym, np. antagonistów kanałów wapniowych i werapamilu (ze zwiększeniem maksymalnych stężeń dokсорubicyny, końcowego okresu półtrwania i objętości dystrybucji). U pacjentów, u których stosuje się takie leczenie skojarzone, należy uważnie kontrolować czynność serca.

Stosowanie trastuzumabu razem z antracyklinami (takimi jak dokсорubicyna) wiąże się z dużym ryzykiem działania toksycznego na serce. Obecnie nie należy stosować jednocześnie trastuzumabu i antracyklin z wyjątkiem dobrze kontrolowanych badań klinicznych, w których monitoruje się czynność serca. U pacjentów, którzy otrzymują antracykliny po odstawieniu innych produktów leczniczych o działaniu kardiotoxycyzo (zwłaszcza o długim okresie półtrwania, jak trastuzumab), istnieje zwiększone ryzyko działania kardiotoxycyzo. Opisany okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28-38 dni, ale substancja ta może być obecna we krwi do 27 tygodni. Z tego względu lekarze powinni, jeśli to możliwe, unikać stosowania schematów leczenia obejmujących antracykliny przez 27 tygodni po odstawieniu trastuzumabu. Jeśli antracykliny podawane są przed upływem tego czasu, zaleca się uważne kontrolowanie czynności serca pacjenta.

Dokсорubicyna podlega metabolizmowi z udziałem enzymów cytochromu P450 (CYP450) i jest substratem dla białka transportowego Pgp. Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P-450 i (lub) Pgp może spowodować zwiększenie stężenia dokсорubicyny w osoczu i, w konsekwencji, jej zwiększoną toksycyzo. Odwrotnie, jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które pobudzają cytochrom P-450 (np. ryfampicyna i barbiturany) może prowadzić do zmniejszenia stężenia dokсорubicyny w osoczu i do zmniejszenia jej skuteczności.

Cyklosporyna (inhibitor CYP3A4 i Pgp) zwiększa wartość AUC dokсорubicyny odpowiednio o 55% i 350%. Leczenie skojarzone może wymagać dostosowania dawki.

Dane literaturowe sugerują, że dodanie cyklosporyny do dokсорubicyny skutkuje zwiększoną i przedłużoną toksycyzością hematologiczną, w porównaniu do obserwowanej w przypadku stosowania samej dokсорubicyny.

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i dokсорubicyny opisywano również występowanie śpiączki i napadów drgawkowych (patrz punkt 4.4).

Wykazano również, że cymetydyna zmniejsza klirens dokсорubicyny z osocza i zwiększa wartość jej AUC.

Opisywano zwiększoną częstość krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego w wypadku, gdy cyklofosfamid podawano po dokсорubicynie.

Dokсорubicyna może spowodować zaostrzenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego przez wcześniejsze leczenie cyklofosfamidem.

Dokсорubicyna zmniejsza wchłanianie jednocześnie podawanych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym (tj. karbamazepina, fenytoina, walproinian).

Dokсорubicyna jest szybko metabolizowana i wydalana głównie przez drogi żółciowe, dlatego jednoczesne podawanie chemioterapeutyków o znanym działaniu hepatotoxycyzo (tj. merkaptopuryna, metotreksat, streptozocyna) może nasilać działanie toksyczne dokсорubicyny w następstwie zmniejszenia klirensu wątrobowego leku. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o szkodliwym działaniu na wątrobę, należy zmodyfikować dawkowanie dokсорubicyny.

Zaobserwowano zaburzenia hematopoezy po jednoczesnym zastosowaniu dokсорubicyny i substancji

wpływających na czynność szpiku kostnego (takich jak pochodne aminofenazonu, produkty lecznicze o działaniu przeciwwretrowirusowym, chloramfenikol, fenytoina, sulfonamidy).

Jednoczesne stosowanie z progesteronem prowadziło do nasilenia neutropenii i małopłytkowości.

Leczenie doksorubicyną może spowodować znaczącą nefrotoksyczność amfoterycyny B.

Rytonawir powodował zwiększone stężenie w surowicy jednocześnie podawanej doksorubicyny. Toksyczne działanie doksorubicyny może zwiększyć się wskutek stosowania z innymi cytostatykami (tj. cytarabina, cisplatyna, cyklofosfamid). Opisywano martwicę jelita grubego z masywnym krwotokiem i ciężkimi zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym z cytarabiną.

Klozapina może zwiększyć ryzyko i nasilenie toksyczności hematologicznej doksorubicyny.

Doksorubicyna jest silnym, radioczułym lekiem, nasila działanie radioterapii i może spowodować wystąpienie ciężkich objawów dotyczących napromienianego obszaru, nawet gdy jest stosowana po dłuższym czasie od zakończenia radioterapii. Może spowodować wystąpienie zagrażających życiu objawów popromiennych. Każde poprzedzające, jednoczesne i następcze napromienianie może nasilić kardiotoxyczne lub hepatotoksyczne działanie doksorubicyny.

Doksorubicyna może zmniejszyć dostępność biologiczną podawanej doustnie digoksyny.

Leczenie doksorubicyną może spowodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, dlatego może być konieczna modyfikacja dawki leków zmniejszających to stężenie.

Podczas leczenia doksorubicyną nie wolno stosować żywych szczepionek ze względu na ryzyko rozwoju uogólnionej, zagrażającej życiu choroby. Ryzyko jest większe u pacjentów z osłabioną na skutek choroby podstawowej czynnością układu odpornościowego. Pacjenci leczeni doksorubicyną powinni unikać w trakcie terapii kontaktu z osobami, które były niedawno szczepione przeciw polio (patrz punkt 4.4).

Heparyna może przyspieszyć klirens jednocześnie stosowanej doksorubicyny. Ponadto możliwe jest powstawanie strąków, co prowadzi do utraty skuteczności obu leków (patrz punkt 6.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety

Ze względu na działanie mutagenne doksorubicyny (patrz punkt 5.3), należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas terapii produktem leczniczym Doxorubicin-Ebewe oraz przez co najmniej 6 miesięcy i 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Mężczyźni

Mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas terapii produktem leczniczym Doxorubicin-Ebewe oraz przez co najmniej 3 miesiące i 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Skuteczność antykoncepcji można zwiększyć przez zastosowanie prezerwatywy oraz dodatkowej metody antykoncepcji. Postępowanie takie daje łączny odsetek nieskuteczności antykoncepcji <1% rocznie.

Ciąża

Doksorubicyny nie wolno podawać kobietom w ciąży. Zasadniczo cytostatyki można podawać

w okresie ciąży tylko w przypadku ścisłych wskazań i po rozważeniu korzyści z leczenia dla matki wobec możliwego zagrożenia dla płodu. Badania wpływu na reprodukcję i rozwój płodu u zwierząt wykazały, że doksorubicyna ma działanie teratogenne i toksyczne dla zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Doksorubicyna przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia doksorubicyną (patrz punkt 4.3).

Płodność

U kobiet doksorubicyna może powodować brak miesiączki i niepłodność w okresie stosowania produktu leczniczego. Wydaje się, że owulacja i miesiączkowanie powracają po zakończeniu leczenia, ale zgłaszano również przedwczesną menopauzę.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczne działanie doksorubicyny na męskie narządy rozrodcze (atrofia jąder, degeneracja nasieniowodów i zmniejszenie ilości nasienia).

Doksorubicyna ma działanie mutagenne i może wywoływać uszkodzenie chromosomów w ludzkich plemnikach. Oligospermia i brak plemników mogą być trwałe, jednak u niektórych pacjentów odnotowano powrót ilości plemników do normy. Może to mieć miejsce po kilku latach po zakończeniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na częste występowanie nudności i wymiotów, odradza się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane doksorubicyny wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością.

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane doksorubicyny są najczęściej odwracalne. Działaniami toksycznymi ograniczającymi wielkość dawki są: upośledzenie czynności szpiku kostnego oraz działanie kardiotoksyczne.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	zakażenia
<i>Często</i>	posocznica
<i>Niezbyt często</i>	wstrząs septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Niezbyt często</i>	ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często</i>	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, niedotlenienie lub martwica tkanek, gorączka neutropeniczna
<i>Niezbyt często</i>	wtórna białaczka szpikowa
Zaburzenia układu immunologicznego	

<i>Rzadko</i>	obrzęk naczynioruchowy powiek i języka z zaburzeniami oddychania
<i>Bardzo rzadko</i>	anafilaksja
<i>Częstość nieznana</i>	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia oka	
<i>Często</i>	zapalenie spojówek
<i>Częstość nieznana</i>	zapalenie rogówki, łzawienie
Zaburzenia serca	
<i>Często</i>	działanie kardi toksyczne, np. kardiomiopatia, tachykardia zatokowa, tachyarytmia, bradykardia, zastoinowa niewydolność serca
<i>Niezbyt często</i>	komorowe zaburzenia serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, kołatanie serca, niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca, blok prawej odnogi pęczka Hisa
<i>Rzadko</i>	blok przedsionkowo-komorowy, sinica, zaburzenia przewodnictwa
<i>Bardzo rzadko</i>	blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa
Zaburzenia naczyńniowe	
<i>Bardzo często</i>	zakrzepowe zapalenie żył
<i>Często</i>	zapalenie żył, krwotok
<i>Niezbyt często</i>	zakrzepica
<i>Bardzo rzadko</i>	wstrząs
<i>Częstość nieznana</i>	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Rzadko</i>	zaburzenia oddychania, obrzęk błony śluzowej nosa, przyspieszenie oddechu, duszność, popromienne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	nudności i (lub) wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, biegunka
<i>Często</i>	zapalenie błony śluzowej przełyku, ból brzucha lub odczucie pieczenia
<i>Niezbyt często</i>	krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie jelita grubego, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, martwicze zapalenie jelita grubego (czasami z ciężkim zakażeniem, jeśli dokсорubicyna podawana jest jednocześnie z cytarabiną)
<i>Bardzo rzadko</i>	nadżerki, odbarwienie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Częstość nieznana</i>	działanie hepatotoksyczne, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często</i>	miejscowe działanie toksyczne, oddzielanie się paznokci od łożyska, osutka, rumień, nadwrażliwość na światło, łysienie
<i>Często</i>	świąd, nadwrażliwość napromienianego obszaru („reakcje przypomnienia”), hiperpigmentacja skóry i paznokci, pokrzywka
<i>Bardzo rzadko</i>	rumień kończynowy
<i>Częstość nieznana</i>	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo rzadko</i>	uogólniona miastenia
<i>Częstość nieznana</i>	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Często</i>	po podaniu dopęcherzowym: zapalenie pęcherza moczowego z bolesnym oddawaniem moczu, częstomocz, krwimocz, wielomocz, oddawanie moczu w nocy, parcie na mocz, martwica, skurcze pęcherza moczowego i cewki moczowej
<i>Częstość nieznana</i>	czerwone zabarwienie moczu 1 do 2 dni po podaniu dokсорubicyny, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Bardzo rzadko</i>	brak miesiączki, oligospermia, brak nasienia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

<i>Bardzo często</i>	gorączka, osłabienie, dreszcze
<i>Często</i>	reakcja w miejscu podania
<i>Bardzo rzadko</i>	złe samopoczucie i (lub) osłabienie
<i>Częstość nieznaną</i>	stwardnienie żył (patrz punkt 4.4)
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo często</i>	beobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała (obserwowane u kobiet z wczesnym rakiem piersi otrzymujących leczenie wspomagające dokсорubicyną w ramach badania NSABP B-15)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Bardzo rzadko</i>	wtórne nowotwory jamy ustnej (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/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Bardzo duże dawki pojedyncze powodują w ciągu 24 godzin niewydolność mięśnia sercowego (włącznie ze stenokardią, dławicą piersiową i zawałem mięśnia sercowego), w ciągu 10-14 dni znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego (zwłaszcza leukopenię i małopłytkowość) oraz toksyczne działanie na przewód pokarmowy (głównie zapalenie błon śluzowych).

W razie wystąpienia niewydolności mięśnia sercowego należy przerwać stosowanie dokсорubicyny.

W przypadku stwierdzenia znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego należy wdrożyć standardowe postępowanie, jak przetoczenie krwi, podanie antybiotyku i, w razie konieczności, umieszczenie pacjenta w jałowym otoczeniu.

Prawdopodobnie objawy przedawkowania stanowiłyby nasiloną postać działania farmakologicznego. Opisywano przypadki zgonów po podaniu dawki jednorazowej 250 mg i 500 mg dokсорubicyny. Przewlekłe zatrucie dokсорubicyną (dawka skumulowana >550 mg/m² pc.) zwiększa ryzyko kardiomiopatii i może prowadzić do niewydolności serca, którą należy leczyć w sposób standardowy. Opóźniona niewydolność serca może wystąpić w okresie do 6 miesięcy po przedawkowaniu.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy jak najszybciej zastosować odpowiednie postępowanie, takie jak podanie glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych.

Dokсорubicyny nie można usunąć metodą dializy.

Nie jest znana specyficzna odtrutka na dokсорubicynę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Badania na starszych szczurach nie wykazały silniejszego działania toksycznego.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

2 lata

Po otwarciu

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

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu odpowiada użytkownik. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu w stężeniu 1 mg/ml, rozcieńczonego 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła, a także do 28 dni roztworu w stężeniu 0,1 mg/ml rozcieńczonego 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy, przechowywanego w lodówce i do 96 godzin w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym i dla dzieci.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Fiolki mogą być umieszczone w opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleaving).

Wielkości opakowań:

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

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

Postępować zgodnie z wytycznymi do produktów cytotoksycznych.

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

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

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4290

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.03.2013 r.

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