

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Doxorubicin Sandoz 2 mg/ml
injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 2 mg doxorubicínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 3,54 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry červený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Doxorubicín sa používa v týchto indikáciách: sarkómy mäkkých tkanív a osteogénne sarkómy, Hodgkinova choroba a non-Hodgkinove lymfómy, akútna lymfoblastová leukémia, akútna myeloblastová leukémia, karcinómy štítnej žľazy, prsníka, ovárií, močového mechúra, malobunkový bronchogénny karcinóm a neuroblastóm.

Protinádorový účinok má tiež u: myelómu, karcinómu endometria, Wilmsovho nádoru, nádorov hlavy a krku, karcinómu žalúdka, pankreasu, prostaty, semenníkov a pečene.

Uvádza sa prínos intravezikálnej instilácie u pacientov so superficiálnym karcinómom močového mechúra.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na intravenózne a intravezikálne podanie.

Pred vsunutím ihly nechajte liekovku dosiahnuť izbovú teplotu.

Doxorubicín sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného personálu, ktorý má skúsenosti s používaním cytostatík. Počas liečby majú byť pacienti pod starostlivým dohľadom.

Vzhľadom na riziko letálnej kardiomyopatie sa majú pred každou aplikáciou zvážiť riziká a prínosy pre konkrétneho pacienta.

Pred stanovaním dávkovania pre individuálneho pacienta sa odporúča vyšetriť funkciu pečene všeobecne používanými laboratórnymi testami ako AST, ALT, alkalická fosfatáza, bilirubín a vyšetriť aj funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Pred začatím liečby a po podaní každej kumulatívnej dávky približne 100 mg/m^2 sa má vykonať analýza ejekčnej frakcie ľavej komory buď ultrazvukovým vyšetrením alebo scintigrafiou myokardu, aby sa u pacienta vyšetrila funkcia srdca (pozri časť 4.4).

Intravenózne podávanie (i.v.) doxorubicínu sa musí vykonávať s osobitnou opatrnosťou.

Doxorubicín sa podáva do infúznej súpravy s voľne tečúcou intravenóznou infúziou 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo s intravenóznou infúziou 5 % glukózy. Takto sa minimalizuje riziko trombózy a perivenóznej extravazácie, ktoré môžu viesť k závažnej celulitíde, tvorbe pľuzgierov a nekróze tkaniva.

Priama intravenózna injekcia sa neodporúča z dôvodu rizika extravazácie, ku ktorej môže dôjsť aj pri správnom odbere krvi zo žily.

Doxorubicín sa môže podávať intravenózne ako bolusová injekcia trvajúca niekoľko minút, ako krátka infúzia trvajúca maximálne 1 hodinu alebo ako kontinuálna infúzia trvajúca maximálne 24 hodín. Následkom bolusovej injekcie je vyššia maximálna plazmatická koncentrácia, preto je pravdepodobne viac kardiotoxická.

Doxorubicín sa nesmie podávať intramuskulárne, subkutánne, perorálne alebo intratekálne.

A. Intravenózne podávanie

Dávkovanie pre dospelých

Odporúčaná dávka sa zvyčajne vypočíta podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Dávkovacia schéma podávania doxorubicínu závisí od indikácie (solídne nádory alebo akútna leukémia) a podľa toho sa používa v špecifických liečebných schémach (ako monoterapia alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami alebo ako súčasť kombinácie viacerých postupov – chemoterapie, chirurgického zákroku, rádioterapie a hormonálnej liečby).

Monoterapia

Odporúčaná dávka je $60 - 75 \text{ mg/m}^2$ – podáva sa intravenózne buď jednorazovo alebo formou oddelených dávok počas 2 – 3 po sebe nasledujúcich dní, v 21-dňových intervaloch. Dávkovacia schéma a dávka sa môže upraviť podľa protokolu. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súčasných protokoloch.

Kombinovaná terapia

Ak sa liečba kombinuje s použitím iných cytostatík s podobnou toxicitou, dávka sa musí znížiť na $30 - 60 \text{ mg/m}^2$ každé 3 – 4 týždne.

Maximálna kumulatívna dávka

Maximálna kumulatívna dávka $450 - 550 \text{ mg/m}^2$ sa nesmie prekročiť (vrátane podania podobných liečiv, ako je daunorubicín).

U pacientov s pridruženým ochorením srdca, ktorí podstupujú rádioterapiu v oblasti mediastína alebo srdca, pred liečbou alkylačnými látkami a u vysoko rizikových pacientov (napr. pacienti s existujúcou arteriálnou hypertenziou > 5 rokov, s predchádzajúcim koronárnym, valvulárnym poškodením srdca alebo poškodením myokardu alebo pacienti starší ako 70 rokov) sa nesmie prekročiť maximálna kumulatívna dávka 400 mg/m^2 plochy povrchu tela a u týchto pacientov sa má monitorovať funkcia srdca (pozri časť 4.4).

Úpravy dávkovania v osobitných skupinách pacientov:

Imunosuprimovaní pacienti

Pri imunosupresii sa musí dávka znížiť na 15 – 20 mg/m² plochy povrchu tela za týždeň.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má dávka znížiť podľa nasledujúcej tabuľky:

Bilirubín v sére	Odporúčaná dávka
20 – 50 µmol/l	½ normálnej dávky
> 50 – 85 µmol/l	¼ normálnej dávky

Doxorubicín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 10 ml/min) sa má podávať 75 % z vypočítanej dávky.

V prípade *zmien krvného obrazu*, porúch funkcie pečene a obličiek sa má dávka znížiť podľa laboratórnych výsledkov:

Leukocyty nad	Trombocyty nad	Dávka doxorubicínu
5 x 10 ⁹ /l	150 x 10 ⁹ /l	100 %
4 x 10 ⁹ /l	100 x 10 ⁹ /l	75 %
3 x 10 ⁹ /l	75 x 10 ⁹ /l	50 %
2 x 10 ⁹ /l	50 x 10 ⁹ /l	25 %

Ak je počet leukocytov pod 2 x 10⁹/l a trombocytov pod 50 x 10⁹/l, nemá sa doxorubicín ďalej podávať.

Pacienti s rizikom kardiálnych komplikácií

Pacienti s vyšším rizikom kardiotoxicity sa majú liečiť radšej 24-hodinovou kontinuálnou infúziou, než bolusovou injekciou. Týmto spôsobom sa obmedzí kardiotoxicita bez zníženia terapeutickú účinnosti. Pred každou liečebnou kúrou sa u týchto pacientov musí posúdiť ejekčná frakcia.

Pacienti so zníženou rezervou kostnej drene

U pacientov s myelosupresívnou liečbou v anamnéze sa majú dávky znížiť, pretože ich rezerva kostnej drene nemusí byť dostatočná.

Pacienti s obezitou

U pacientov s obezitou môže byť potrebné zvážiť zníženie úvodnej dávky alebo predĺženie intervalu medzi dávkami.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov môže byť potrebné zníženie dávok.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na vysoké riziko kardiotoxicity vyvolanej doxorubicínom sa má u detí použiť špecifická maximálna kumulatívna dávka v závislosti od veku pacienta. Pre deti (< 12 rokov) je obvyklá maximálna kumulatívna dávka 300 mg/m², kým pre dospelých (> 12 rokov) je maximálna kumulatívna dávka 450 mg/m². Pre dojčatá nie je maximálna kumulatívna dávka stanovená, predpokladá sa oveľa nižšia tolerancia.

Dávkovanie u detí sa má znížiť, pretože sú vystavené zvýšenému riziku kardiotoxicity, predovšetkým oneskorenej toxicity.

Je potrebné očakávať myelotoxicitu s najnižšími hodnotami na 10. až 14. deň od začiatku liečby.

B. Intravezikálne podávanie

Doxorubicín sa môže podávať intravezikálnou instiláciou na liečbu povrchového karcinómu močového mechúra a na prevenciu relapsu po transuretrálnej resekcii (TUR).

Odporúčaná dávka na jednu instiláciu pri intravezikálnej liečbe povrchového karcinómu močového mechúra je 30 – 50 mg v 25 – 50 ml fyziologického roztoku. Optimálna koncentrácia je približne 1 mg/ml. Roztok má zotrvať v močovom mechúre 1 – 2 hodiny. Počas tejto doby sa má pacient každých 15 minút otáčať o 90°. Aby nedošlo k neželanému zriedeniu instilácie močom, pacient má byť poučený, aby 12 hodín pred instiláciou nepil žiadne tekutiny (má to znížiť tvorbu moču na približne 50 ml/h).

Instilácia sa môže opakovať v týždenných až mesačných intervaloch, v závislosti od toho, či je liečba terapeutická alebo profylaktická.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, iné antracyklíny alebo antracéndióny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

Kontraindikácie pri intravenózne aplikácii:

- zjavná myelosupresia (vrátane zvýšeného sklonu ku krvácaniu),
- kardiopatologické stavy v anamnéze (nestabilná angina pectoris, progresívna srdcová nedostatočnosť, závažné srdcové arytmie a poruchy vedenia, akútna zápalová kardiopatia, infarkt myokardu v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov, kardiomyopatia),
- závažná porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2),
- predchádzajúca liečba maximálnymi kumulatívnymi dávkami antracyklínov (napr. epirubicínu, idarubicínu alebo daunorubicínu),
- akútne infekcie,
- zápal ústnej sliznice.

Kontraindikácie pri intravezikálnej aplikácii:

- invazívne nádory penetrujúce do močového mechúra (stupeň T1),
- infekcie močového traktu a urocystitída,
- hematúria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti môžu liečbu doxorubicínom začať až po úprave akútnych toxických prejavov predchádzajúcej cytotoxickej liečby (ako je stomatitída, neutropénia, trombocytopénia a generalizované infekcie).

Liečba doxorubicínom si vyžaduje starostlivé sledovanie pacienta a laboratórnych hodnôt. Pred liečbou a počas nej sa majú vykonať testy funkcie pečene a obličiek (pozri časť 4.2).

Majú sa monitorovať hladiny kyseliny močovej v krvi a v prípade výskytu hyperurikémie sa má začať adekvátna liečba.

Pred liečbou sa majú prijať vhodné opatrenia za účelom kontroly možných systémových infekcií. Doxorubicín sa má podávať len bezpečnou intravazálnou injekciou, pretože paravenózna injekcia vedie k lokálnej nekróze a tromboflebitíde.

U obéznych pacientov (> 130 % ideálnej telesnej hmotnosti) je systémový klírens doxorubicínu znížený (pozri časť 4.2).

Kardiotoxicita

Riziko kardiotoxicity sa môže zvýšiť po súbežnej alebo predchádzajúcej rádioterapii oblasti mediastína/perikardiálnej oblasti alebo po liečbe inými potenciálne kardiotoxickými látkami, ako aj u pacientov so špecifickými klinickými stavmi spôsobenými ochorením, ako je anémia, leukemická perikarditída a/alebo myokarditída.

Pred začatím liečby sa má podrobne vyšetriť funkcia srdca a počas liečby má sa starostlivo monitorovať, aby sa minimalizovalo riziko kardiotoxicity, ktorá je tiež hlásená pri antracyklínoch.

Kardiovaskulárne ochorenie v lekárskej anamnéze a predchádzajúca liečba vysokými kumulatívnymi dávkami antracyklínov alebo liečba inými potenciálne kardiotoxickými látkami sú kofaktormi zvýšeného rizika kardiotoxicity spôsobenej doxorubicínom.

U detí a dospelých je zvýšené riziko kardiotoxicity, predovšetkým neskorej toxicity.

U pacientok ženského pohlavia sa preukázalo vyššie riziko v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia. Za účelom sledovania tohto účinku sa odporúčajú pravidelné kardiologické vyšetrenia. U pacientok sa má preto pred začatím liečby zvážiť pomer prínosu a rizika liečby doxorubicínom.

Kardiotoxicita sa môže prejaviť dvoma odlišnými formami:

Včasný (t.j. akútne) **typ** nezávisí od dávky a charakterizujú ho nešpecifické zmeny na EKG (zmeny vlny ST-T, sínusová tachykardia, supraventrikulárne a ventrikulárne extrasystoly).

Boli hlásené tiež tachyarytmie vrátane predčasných ventrikulárnych kontrakcií a ventrikulárnej tachykardie, bradykardia, ako aj atrioventrikulárne a ramienkové blokády. Vo všeobecnosti sa podľa týchto príznakov nedá predvídať rozvoj neskorej kardiotoxicity a nie sú klinicky významné. Vo väčšine prípadov môže liečba pokračovať.

Neskorý (t.j. oneskorený) **typ** závisí od dávky a predstavuje kumulatívnu organotoxicitu prejavujúcu sa kardiomyopatiou. Táto reakcia sa zvyčajne rozvinie neskôr počas liečby doxorubicínom alebo v priebehu 2 – 3 mesiacov po ukončení liečby. Takéto prípady sa však zaznamenali aj neskôr (niekoľko mesiacov až rokov po ukončení liečby).

Často sa prejavujú insuficienciou ľavej komory a/alebo prejavmi kongestívneho zlyhávania srdca, ako je dýchavičnosť, pľúcny edém, dependentný edém, kardiomegália a hepatomegália, oligúria, ascites, pleurálna efúzia a galopový rytmus. Zaznamenali sa aj subakútne prejavy, ako perikarditída alebo myokarditída. Najzávažnejšou formou kardiomyopatie vyvolanej antracyklínmi je život ohrozujúce kongestívne zlyhávanie srdca, ktoré predstavuje kumulatívnu toxicitu liečiva, ktorá limituje jeho dávku.

Keďže neexistuje spoľahlivá metóda na predvídanie akútneho kongestívneho zlyhávania srdca, kardiomyopatia indukovaná antracyklínmi sa dáva do súvislosti s pretrvávajúcim znížením voltáže QRS, predĺžením systolického časového intervalu I (PEP/LVEF) nad normálne hodnoty a znížením ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) pod východiskové hodnoty pred začiatkom liečby. Pred liečbou a počas nej sa odporúča vyšetrenie EKG, echokardiografia a MUGA (multi-gated angiography, skenová rádionuklidová ventrikulografia) a stanovenie LVEF.

Pre prínos farmakologickej liečby sa zdá byť dôležitá včasná diagnostika poškodenia myokardu spôsobeného antracyklínmi. Je indikovaná liečba digitalisom, diuretikami, ako aj obmedzenie prísunu sodíka a pokoj na lôžku.

Pravdepodobnosť vzniku kongestívneho zlyhania srdca, ktorá sa odhaduje na asi 1 – 2 % pri kumulatívnej dávke 300 mg/m², pomaly narastá až do celkovej kumulatívnej dávky 450 – 550 mg/m². Ďalej už riziko vzniku kongestívneho zlyhania srdca stúpa prudko, že sa odporúča neprekročiť maximálnu kumulatívnu dávku 550 mg/m².

U pacientov, ktorí dostávajú vysoké kumulatívne dávky a u pacientov s rizikovými faktormi sa má starostlivo monitorovať funkcia srdca. Doxorubicín však môže vyvolať kardiotoxicitu aj pri nízkych kumulatívnych dávkach, bez ohľadu na prítomnosť kardiálnych rizikových faktorov.

Je pravdepodobné, že toxicita doxorubicínu a ostatných antracyklínov alebo antracendiónov je aditívna.

Rizikové faktory

Rizikovými faktormi kardiotoxicity sú aktívne alebo latentné kardiovaskulárne ochorenia, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia v oblasti mediastína/perikardiálnej oblasti, predchádzajúca liečba inými antracyklínmi alebo antracendiónmi a súbežné užívanie liečiv, ktoré sú schopné potláčať kontraktilitu srdca alebo kardiotoxické lieky (napr. trastuzumab) a vek > 70 rokov. V týchto prípadoch sa nemá prekročiť maximálna kumulatívna dávka 400 mg/m² plochy povrchu tela. Antracyklíny, vrátane doxorubicínu, sa nemajú podávať v kombinácii s inými kardiotoxickými liekmi, pokiaľ nie je funkcia srdca pacienta starostlivo monitorovaná (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení antracyklínmi po ukončení liečby inými kardiotoxickými liekmi, predovšetkým tých, ktoré majú dlhý polčas eliminácie, ako trastuzumab, môžu mať tiež zvýšené riziko rozvoja kardiotoxicity. Zaznamenaný polčas eliminácie trastuzumabu je približne 28 – 38 dní a môže pretrvávať v krvnom obehu až do 27 týždňov. Preto, ak je to možné, sa majú lekári vyhnúť liečbe antracyklínmi 27 týždňov po ukončení liečby trastuzumabom. Ak sa antracyklíny použijú pred uplynutím tohto času, odporúča sa starostlivé monitorovanie funkcie srdca.

Myelosupresia

Doxorubicín, tak ako ostatné cytotoxické látky, môže vyvolať myelosupresiu.

Pred každým cyklom liečby a počas neho sa majú vyšetriť hematologické parametre vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek.

Hlavným prejavom hematologickej toxicity spôsobenej doxorubicínom sú reverzibilná leukopénia a/alebo neutropénia závislá od dávky, ktoré sú aj najčastejšou toxicitou, ktorá limituje dávku tohto liečiva.

Leukopénia a neutropénia – zvyčajne prechodného charakteru – sú závažnejšie pri schémach s vyššími dávkami a najvýraznejšie sa prejavujú medzi 10. a 14. dňom po začatí liečby, pričom hodnoty krvného obrazu sa obnovia do 21. dňa.

Môže sa vyskytnúť aj trombocytopénia a anémia. Medzi klinické následky závažnej myelosupresie patrí horúčka, infekcie, sepsa/septikémia, septický šok, hemorágia, tkanivová hypoxia alebo nekróza.

U pacientov liečených antracyklínmi vrátane doxorubicínu sa zriedkavo zaznamenala sekundárna myeloidná leukémia s preleukemickou fázou alebo bez nej. Sekundárna leukémia sa vyskytuje častejšie v prípadoch, keď sa antracyklíny podávajú:

- v kombinácii s cytostatikami poškadzujúcimi DNA alebo rádioterapiou,
- keď sa už pacienti liečili vysokými dávkami cytotoxických liekov alebo keď sa podávali veľmi vysoké dávky antracyklínov.

Tieto leukémie môžu mať latentnú fázu 1 – 3 roky.

Gastrointestinálne poruchy

Doxorubicín je emetogénny. Mukozitída alebo stomatitída sa zvyčajne objaví krátko po začatí liečby, a v závažných prípadoch môže počas niekoľkých dní progredovať do ulcerácie slizníc. U väčšiny pacientov sa tieto vedľajšie účinky upravujú počas tretieho týždňa liečby.

Sekundárne nádory ústnej dutiny

Veľmi zriedkavé prípady sekundárneho karcinómu ústnej dutiny boli hlásené u pacientov s dlhodobou expozíciou doxorubicínu (viac ako jeden rok) alebo u tých, ktorí dostávali kumulatívne dávky doxorubicínu vyššie ako 720 mg/m². Prípady sekundárneho karcinómu ústnej dutiny boli diagnostikované počas liečby doxorubicínom, ako aj do 6 rokov od poslednej dávky. U pacientov sa má v pravidelných intervaloch vyšetrovať prítomnosť orálnych ulcerácií alebo akéhokoľvek diskomfortu v ústach, ktorý môže poukazovať na sekundárny karcinóm ústnej dutiny.

Kožné reakcie v mieste podania

Po injekcii do malej žily alebo opakovanej injekcii do tej istej žily sa môže vyskytnúť fleboskleróza. Starostlivé dodržiavanie odporúčaného spôsobu podávania znižuje riziko flebitídy/tromboflebitídy v mieste podania injekcie (pozri časť 4.2).

Extravazácia doxorubicínu počas intravenózneho podania môže spôsobiť lokálnu bolesť, závažné poškodenie tkaniva (tvorba pľuzgierov, závažná celulitída), nekrózu a tromboflebitídu.

Extravazácia sa prejavuje pocitom pichania alebo pálenia v okolí infúznej ihly. V prípade výskytu extravazácie sa musí injekcia alebo infúzia ihneď zastaviť.

Kanyla sa má na chvíľu ponechať – odstráni sa po krátkej aspirácii.

Odporúča sa intravenózne infúzie dexrazoxánu – nie však neskôr ako 6 hodín po extravazácii (dávkovanie a ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností pre dexrazoxán). Ak je dexrazoxán kontraindikovaný, odporúča sa lokálna aplikácia 99 % dimetylsulfoxidu na oblasť dvakrát väčšiu ako je postihnutá oblasť (4 kvapky na 10 cm² povrchu kože) a toto opakovať 3-krát denne počas 14 dní. Ak je to potrebné, má sa zvažovať chirurgický debridement. Kvôli kontrastnému mechanizmu sa má oblasť schladiť – napr. na zníženie bolesti – a potom aplikovať DMSO (vazokonstrikcia oproti vazodilatácii). Iné opatrenia sú podľa literatúry kontroverzné a majú neurčitý význam.

Funkcia pečene

Doxorubicín sa vylučuje hlavne biliárnym systémom. Pred liečbou a počas nej sa majú vyšetriť hladiny celkového bilirubínu v sére. Pacienti so zvýšeným bilirubínom zvyčajne majú klírens doxorubicínu spomalený, čím sa zvyšuje celková toxicita lieku. U týchto pacientov sa odporúčajú nižšie dávky (pozri časť 4.2). Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa doxorubicín nesmie podávať (pozri časť 4.3).

Karcinogenéza, mutagenéza a zhoršenie fertility

Doxorubicín bol genotoxický a mutagénny v testoch *in vitro* a *in vivo*.

U žien môže doxorubicín spôsobiť neplodnosť počas podávania lieku. Doxorubicín môže spôsobiť amenoreu. Zdá sa, že ovulácia a menštruácia sa opäť dostavia po ukončení liečby, i keď môže dôjsť k predčasnej menopauze.

Doxorubicín je mutagénny a môže vyvolať poškodenie chromozómov v ľudských spermách.

Oligospermia alebo azospermia môžu byť trvalé; počet spermií sa však v niektorých prípadoch vrátil k normálnym hodnotám, čo môže nastať aj niekoľko rokov po ukončení liečby. Muži liečení doxorubicínom majú používať účinné metódy antikoncepcie.

Mužom liečeným doxorubicínom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a najmenej 4 mesiace po jej ukončení a odporúča sa, aby sa pred liečbou informovali o možnosti kryokonzervácie (alebo kryoochrany) spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby doxorubicínom. Ženám sa neodporúča otehotnieť počas liečby a najmenej 7 mesiacov po jej ukončení.

Iné

Doxorubicín môže zosilniť toxickú reakciu inej protinádorovej liečby. Môže sa zhoršiť hemoragická cystitída vyvolaná cyklofosfamidom a hepatotoxicita vyvolaná 6-merkaptopurínom.

Boli hlásené tiež toxické reakcie indukované rádioterapiou (postihujúce myokard, sliznice, kožu a pečeň). V ojedinelých prípadoch bola hlásená tromboflebitída a trombembolické prípady vrátane pľúcnej embólie (v niektorých prípadoch smrteľné).

Syndróm lýzy tumoru

Doxorubicín môže spôsobiť hyperurikémiu v dôsledku extenzívneho katabolizmu purínov, ktorý je sprievodným javom rýchleho rozpadu nádorových buniek zapríčineného podaním lieku (syndróm lýzy tumoru). Po začatí liečby sa majú v krvi sledovať hladiny kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu. Možné komplikácie v dôsledku syndrómu lýzy tumoru možno minimalizovať hydratáciou, alkalizáciou moču a profylaktickým podaním alopurinolu na prevenciu hyperurikémie.

Pacienta je treba upozorniť na to, že doxorubicín sfarbuje moč do červena, predovšetkým prvú vzorku po podaní lieku. Netreba sa toho však obávať.

Ďalšie osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní iných spôsobov podávania

Intravezikálne podávanie

Intravezikálne podávanie doxorubicínu môže vyvolať príznaky chemickej cystitídy (t.j. dyzúria, polyúria, strangúria, hematúria, nepríjemný pocit v močovom mechúre, nekróza steny močového mechúra) a konstriktie močového mechúra.

Zvýšená pozornosť sa vyžaduje pri problémoch s katetrizáciou (t.j. pri obštrukcii uretry rozsiahlym intravezikálnym tumorom).

Vakcinácie (pozri časť 4.5)

Podávanie živých alebo živých oslabených vakcín pacientom s imunitným systémom oslabeným chemoterapeutikami, vrátane doxorubicínu, môže viesť k závažným fatálnym infekciám.

Vakcinácii živou vakcínou je potrebné sa vyhnúť u pacientov dostávajúcich doxorubicín. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny sa môžu podávať, avšak odpoveď pacienta na takéto vakcíny môže byť znížená.

Doxorubicin Sandoz obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 17,7 mg sodíka na injekčnú liekovku (5 ml), čo zodpovedá 0,885 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie s inými cytostatikami, napr. antracyklínmi (daunorubicín, epirubicín, idarubicín), cisplatinou, cyklofosfamidom, cyklosporínom, cytarabínom, dakarbazínom, daktinomycínom, fluóruracilom, mitomycínom C a taxánmi môže zvýšiť riziko kongestívneho zlyhávania srdca indukovaného doxorubicínom. Tendencia doxorubicínu k tomuto účinku bola výrazne ovplyvnená, ak sa podával okamžite po krátkej intravenóznej infúzii paklitaxelu. Súbežné podávanie paklitaxelu

spôsobuje zníženie klírensu doxorubicínu a pozorovalo sa viac epizód neutropénie a stomatitídy.

Zvýšená kardiotoxicita bola tiež hlásená po súbežnom podaní kardioaktívnych liekov, napr. blokátorov vápnikového kanála a verapamilu (so zvýšením maximálnych koncentrácií doxorubicínu, terminálneho biologického polčasu a distribučného objemu). Pri takýchto súbežných liečebných schémach sa vyžaduje starostlivé monitorovanie funkcie srdca.

Používanie trastuzumabu v kombinácii s antracyklínmi (ako je doxorubicín) sa spája s vysokým rizikom kardiotoxicity.

Trastuzumab a antracyklíny sa zatiaľ nemajú používať v kombinácii, okrem dobre kontrolovaných klinických štúdií, pri ktorých sa funkcia srdca monitoruje. U pacientov liečených antracyklínmi po ukončení liečby inými kardiotoxickými látkami – najmä s dlhým polčasom, ako je trastuzumab – je zvýšené riziko kardiotoxicity. Hlásený polčas trastuzumabu je približne 28 – 38 dní a môže pretrvávať v krvnom obehú až 27 týždňov. Preto, ak je to možné, sa majú lekári vyhnúť liečbe antracyklínmi počas 27 týždňov po ukončení liečby trastuzumabom. Ak sa antracyklíny použijú skôr, odporúča sa starostlivo monitorovať funkciu srdca.

Doxorubicín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP450) a je substrátom transportného P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podávanie inhibítorov CYP450 a/alebo P-gp môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám doxorubicínu a tým k zvýšenej toxicite. Naopak, súbežné podávanie induktorov CYP450, ako je rifampicín a barbituráty, môže znížiť plazmatické koncentrácie doxorubicínu a znížiť účinnosť.

Cyklosporín, inhibítor CYP3A4 a P-gp, zvýšil AUC doxorubicínu o 55 % a doxorubicinolu o 350 %. Kombinované použitie si môže vyžadovať úpravu dávky.

Hlásenia z literatúry poukazujú na to, že pridanie cyklosporínu k doxorubicínu vedie k silnejšej a dlhšej hematologickej toxicite ako sa pozorovalo pri samotnom doxorubicíne.

Bezvedomie a záchvaty boli tiež opísané pri súbežnom podávaní cyklosporínu s doxorubicínom (pozri časť 4.4, Myelosupresia).

Preukázalo sa, že cimetidín tiež znižuje plazmatický klírens doxorubicínu a zvyšuje jeho AUC.

Ak po liečbe doxorubicínom nasledovalo podávanie cyklofosfamidu, bol hlásený zvýšený výskyt hemoragickej cystitídy.

Absorpcia antiepileptík (napr. karbamazepínu, fenytoínu, valproátu) sa po súbežnom použití s doxorubicínom znižuje.

Doxorubicín sa rýchlo metabolizuje a eliminuje sa najmä biliárnym systémom. Preto môže súbežné podávanie známych hepatotoxických chemoterapeutických látok (napr. merkaptopurínu, metotrexátu, streptozocínu) zvyšovať toxicitu doxorubicínu v dôsledku zníženého hepatálneho klírensu liekov. Ak je súbežná liečba hepatotoxickými liekmi nevyhnutná, dávkovanie doxorubicínu sa musí upraviť.

Po súbežnom podávaní liečiv, ktoré ovplyvňujú funkciu kostnej drene (napr. deriváty aminofenazónu, antiretrovirotiká, chloramfenikol, fenytoín, sulfónamidy), sa pozorovala porucha hematopoézy.

Po súbežnom použití progesterónu bol hlásený zvýšený výskyt neutropénie a trombocytopénie.

Po podaní amfotericínu B počas liečby doxorubicínom sa môže vyskytnúť výrazná nefrotoxicita.

Po súbežnom podávaní doxorubicínu a ritonaviru boli hlásené zvýšené sérové koncentrácie doxorubicínu.

Toxické účinky liečby doxorubicínom sa môžu zvýšiť pri kombinácii s inými cytostatikami (napr. cytarabínom, cisplatinou, cyklofosfamidom). Pri kombinovanej liečbe s cytarabínom bola hlásená nekróza hrubého čreva s masívnou hemorágiou a závažné infekcie.

Klozapín môže zvyšovať riziko a závažnosť hematologickej toxicity doxorubicínu.

Doxorubicín potencuje účinok rádioterapie. *Recall* fenomén vyvolaný doxorubicínom môže byť život ohrozujúci.

Akákolvek predchádzajúca, súbežná alebo nasledujúca rádioterapia môže zvýšiť kardiotoxicitu alebo hepatotoxicitu doxorubicínu.

Doxorubicín môže spôsobiť exacerbáciu hemoragickej cystitídy, ktorá vznikla počas predchádzajúcej liečby cyklofosfamidom.

Doxorubicín môže znížiť biologickú dostupnosť perorálneho digoxínu.

Liečba doxorubicínom môže viesť k zvýšeniu sérovej hladiny kyseliny močovej, preto môže byť potrebná úprava dávky liečiv, ktoré znižujú hladinu kyseliny močovej.

Počas liečby doxorubicínom sa nesmú podávať živé vakcíny z dôvodu rizika vzniku generalizovaného ochorenia, ktoré môže byť smrteľné. Riziko je zvýšené u pacientov s imunosupresiou spôsobenou základným ochorením. Počas liečby doxorubicínom sa majú pacienti vyhýbať kontaktu s osobami, ktoré boli nedávno očkované proti poliomyelitíde (pozri časť 4.4, Vakcinácie).

Súbežné podávanie heparínu a doxorubicínu môže viesť k zvýšenému klirensu doxorubicínu. Okrem toho sa môžu vytvoriť precipitáty, čo môže spôsobiť stratu účinnosti oboch liečiv (pozri časť 6.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Doxorubicín sa nesmie podávať počas gravidity. Vo všeobecnosti sa cytostatiká majú počas gravidity podávať, len ak je to striktné indikované a prínos pre matku preváži možné riziká pre plod. V štúdiách na zvieratách sa preukázali embryo-, feto- a teratogénne účinky (pozri časť 5.3).

Z dôvodu genotoxického potenciálu doxorubicínu (pozri časť 5.3) majú ženy v reprodukčnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby Doxorubicínom Sandoz a najmenej 7 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.4).

Mužom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby Doxorubicínom Sandoz a najmenej 4 mesiace po jej ukončení (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Doxorubicín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Keďže používanie doxorubicínu je počas dojčenia kontraindikované, dojčenie sa má počas liečby doxorubicínom ukončiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

U žien môže doxorubicín spôsobiť amenoreu a neplodnosť počas podávania lieku. Ovulácia a menštruácia sa opäť dostavia po ukončení liečby, bola však hlásená predčasná menopauza.

Doxorubicín môže spôsobiť ireverzibilnú neplodnosť. Pacienti mužského pohlavia majú byť informovaní o možnosti konzervácie spermií pred začiatkom liečby.

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali toxické účinky doxorubicínu na mužské reprodukčné orgány (testikulárna atrofia, difúzna degenerácia semenotvorných kanálikov a hypospermia).

Doxorubicín je mutagénny a môže vyvolať poškodenie chromozómov v ľudských spermiiach. Oligospermia alebo azospermia môžu byť trvalé; počet spermií sa však v niektorých prípadoch vrátil k normálnym hodnotám, čo sa môže vyskytnúť aj niekoľko rokov po ukončení liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Z dôvodu častého výskytu nevoľnosti a vracania je potrebné sa vyhýbať vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri doxorubicíne boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Na vyhodnotenie nežiaducich reakcií sa používa nasledujúce rozdelenie frekvencií výskytu:

veľmi časté:	≥ 1/10,
časté:	≥ 1/100 až < 1/10,
menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100,
zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000,
veľmi zriedkavé:	< 1/10 000,
neznáme:	z dostupných údajov.

Infekcie a nákazy

<i>Veľmi časté:</i>	infekcie.
<i>Časté:</i>	sepsa/septikémia.
<i>Menej časté:</i>	septický šok.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

<i>Menej časté:</i>	akúttna lymfoblastová leukémia, akúttna myeloidná leukémia.
---------------------	---

Poruchy krvi a lymfatického systému

<i>Veľmi časté:</i>	myelosupresia, leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopénia, tkanivová hypoxia alebo nekróza, febrilná neutropénia.
<i>Menej časté:</i>	sekundárna myeloidná leukémia.

Poruchy imunitného systému

<i>Zriedkavé:</i>	angioedém očných viečok a jazyka s dýchacími ťažkosťami.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	anafylaxia.
<i>Neznáme:</i>	anafylaktická reakcia.

Poruchy metabolizmu a výživy

<i>Veľmi časté:</i>	znížená chuť do jedla.
<i>Časté:</i>	dehydratácia.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	hyperurikémia.
<i>Neznáme:</i>	syndróm lýzy tumoru (pozri časť 4.4).

Poruchy oka

<i>Časté:</i>	konjunktivitída.
<i>Neznáme:</i>	keratitída, lakrimácia.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

<i>Časté:</i>	kardiotoxicita, napr. kardiomyopatia, sínusová tachykardia, tachyarytmia, bradykardia, kongestívne zlyhávanie srdca.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	atrioventrikulárna blokáda, ramienková blokáda.

Poruchy ciev

<i>Veľmi časté:</i>	tromboflebitída.
<i>Časté:</i>	flebitída, hemorágia.
<i>Menej časté:</i>	trombembólia.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	šok.
<i>Neznáme:</i>	návaly tepla.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

<i>Zriedkavé:</i>	ťažkosti s dýchaním, opuch nosovej sliznice, zrýchlené dýchanie, dýchavičnosť, radiačná pneumonitída.
-------------------	---

Poruchy gastrointestinálneho traktu

<i>Veľmi časté:</i>	nevoľnosť/vracanie, stomatitída/mukozitída, hnačka.
<i>Časté:</i>	ezofagitída, abdominálna bolesť alebo pocit pálenia.
<i>Menej časté:</i>	krvácanie do gastrointestinálneho traktu, kolitída, erózie žalúdka, nekrotizujúca kolitída niekedy so závažnými infekciami v prípade súbežného podávania doxorubicínu a cytarabínu.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	erózie gastrointestinálneho traktu, zmeny zafarbenia ústnej sliznice.

Poruchy pečene a žlčových ciest

<i>Neznáme:</i>	hepatotoxicita, prechodné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 4.4).
-----------------	--

Poruchy kože a podkožného tkaniva

<i>Veľmi časté:</i>	lokálna toxicita, onycholýza, vyrážka, erytém, fotosenzitivita, vypadávanie vlasov.
<i>Časté:</i>	svrbenie, precitlivosť ožarovanej oblasti („recall syndróm“), hyperpigmentácia kože a nechtov, urtikária.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	akrálny erytém.
<i>Neznáme:</i>	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

<i>Veľmi zriedkavé:</i>	generalizovaná myasténia.
<i>Neznáme:</i>	artralgia.

Poruchy obličiek a močových ciest

<i>Časté:</i>	po intravezikálnej aplikácii: cystitída s dyzúriou, polakizúria, hematúria, polyúria, noktúria, strangúria, nekrózy, kľče močového mechúra.
<i>Neznáme:</i>	červené zafarbenie moču 1 – 2 dni po podaní, akútne zlyhanie obličiek.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

<i>Veľmi zriedkavé:</i>	amenorea, oligospermia, azospermia.
-------------------------	-------------------------------------

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

<i>Veľmi časté:</i>	horúčka, asténia, triaška.
<i>Časté:</i>	reakcia v mieste podania infúzie.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	malátnosť/slabosť.
<i>Neznáme:</i>	fleboskleróza (pozri časť 4.4).

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

<i>Veľmi časté:</i>	asymptomatické zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory, nezvyčajný záznam na elektrokardiograme, nezvyčajné hladiny transamináz, zvýšenie telesnej hmotnosti ^a .
---------------------	--

^a U žien s včasným karcinómom prsníka liečených adjuvantnou liečbou doxorubicínom (štúdia NSABP B-15).

Nežiaduce účinky hlásené pri liečbe doxorubicínom sú väčšinou reverzibilné.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Veľmi zriedkavé: sekundárne nádory ústnej dutiny (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Veľmi vysoké jednorazové dávky spôsobujú insuficienciu myokardu vrátane stenokardie, anginy pectoris a infarktu myokardu v priebehu 24 hodín; výraznú myelosupresiu (hlavne leukopéniu a trombocytopéniu) v priebehu 10 – 14 dní a toxické účinky na tráviaci trakt (predovšetkým mukozitídu).

Ak sa vyskytne insuficiencia myokardu, podávanie doxorubicínu sa má ukončiť.

V prípade výraznej myelosupresie môžu byť potrebné všeobecné opatrenia ako transfúzia krvi, antibiotická liečba a prevoz pacienta do aseptickojej miestnosti.

Doxorubicín nie je dialyzovateľný.

Pre doxorubicín nie je známe špecifické antidotum.

Chronická intoxikácia kumulatívnou dávkou > 550 mg/m² zvyšuje riziko kardiomyopatie a môže viesť k insuficiencii myokardu, ktorá sa má liečiť bežnými postupmi. Oneskorené zlyhanie srdca sa môže vyskytnúť až do 6 mesiacov po predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antracyklíny a podobné liečivá, ATC kód: L01DB01.

Doxorubicín je fermentačný produkt huby *Streptomyces peucetius* a patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami. Účinkuje priamo – na zabezpečenie cytostatického účinku nie je potrebná metabolická aktivácia. Inaktivuje sa rozštiepením glykozidovej väzby. Presný mechanizmus účinku nie je jasný. Predpokladá sa, že ním môže byť:

- schopnosť viazať sa na DNA a následná interkalácia medzi dvojice báz, čo vedie k priestorovej prekážke spôsobujúcej inhibíciu syntézy DNA a RNA,
- tvorba voľných radikálov,
- väzba na bunkové membrány,
- inhibícia aktivity topoizomerázy II.

Dôležitou príčinou zlyhania liečby doxorubicínom a inými antracyklínmi je rozvoj rezistencie. Pri pokusoch o prekonanie bunkovej rezistencie na doxorubicín sa uvažovalo o antagonistoch vápnika typu verapamilu, pretože primárnym cieľom je bunková membrána. Verapamil inhibuje pomalý kanál vápnikového transportu a môže zvyšovať vstup doxorubicínu do buniek. Pokusy *in vitro* na troch bunkových líniiach karcinómu pankreasu preukázali, že cytotoxicita doxorubicínu je verapamilom zosilnená.

Skúmala sa aj možná úloha hlavného redukčného metabolitu, doxorubicinolu, ktorý sa nachádza v ľudskej plazme. Zistilo sa však, že sa nezúčastňuje intracelulárnej akumulácie/retencie doxorubicínu. Kombinácia doxorubicínu a verapamilu je v pokusoch na zvieratách združená so závažnými toxickými účinkami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Distribučný objem doxorubicínu je výrazne vyšší ako celkový objem telesných tekutín. V tejto súvislosti bola hlásená významná interindividuálna variabilita s hodnotami 500 – 2 900 l/m² plochy povrchu tela. Po intravenóznom podaní sa doxorubicín veľmi rýchlo distribuuje do organizmu. Najvyššie koncentrácie u ľudí sa zistili v pečeni, slezine, obličkách, pľúcach a srdci.

Distribučný polčas po intravenóznom podaní je približne 12 minút, po ktorom nasleduje dvojfázová eliminácia s polčasmi približne 3 a 30 – 50 hodín.

Doxorubicín sa rýchlo distribuuje v ascite a tu dosahuje koncentrácie vyššie ako v plazme („tretí priestor“, zvýšená toxicita!).

Prechod do materského mlieka

Doxorubicín prechádza do materského mlieka.

Metabolizmus/eliminácia

Doxorubicín sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Hlavným metabolitom je rovnako cytotoxický doxorubicinol. V menšej miere sa metabolizuje na aglykón, konjuguje sa s glukuronidom a sulfátom. Okrem toho sa zistili ďalšie inaktívne metabolity.

Intravenózne podanie doxorubicínu je charakterizované rýchlou elimináciou ($t_{1/2} = 10$ min) a významnou väzbou na tkanivá. Terminálny polčas je približne 30 hodín.

K eliminácii dochádza prevažne fekálnou cestou – pečeňou a žľou. Touto cestou sa v priebehu 7 dní vylúči 40 – 50 % podanej dávky. Iba 5 – 15 % podanej dávky sa vylúči obličkami.

Porucha funkcie pečene alebo poruchy odtokania žlče vedú k oneskorenej eliminácii a tým k zvýšenej toxicite, ktorá si vyžaduje úpravu dávky.

Väzba na plazmatické proteíny je približne 75 %.

Doxorubicín sa po perorálnom podaní nevstrebáva. Neprechádza cez hematoencefalickú bariéru.

V literatúre sa diskutuje, či maximálne plazmatické koncentrácie plochy pod krivkou (area under the curve, AUC) prispievajú k terapeutickým a toxickým účinkom doxorubicínu. Podľa týchto úvah treba vziať do úvahy, že AUC a maximálne plazmatické koncentrácie sú výrazne ovplyvnené spôsobom podávania doxorubicínu (bolusová injekcia oproti kontinuálnej infúzii).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

LD₅₀ po jednorazovej intravenózne bolusovej injekcii doxorubicínu bola u potkanov 12,6 mg/kg, u myši 9,4 mg/kg a u králikov 6 mg/kg.

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 2,5 mg/kg starým potkanom a 5 mg/kg mladým potkanom došlo ku zníženiu ich telesnej hmotnosti a doby prežívania.

Údaje získané v pokusoch na zvieratách svedčia o zvýšenej toxicite u starších potkanov.

Doxorubicín je vzhľadom na interakciu s DNA a svoje cytotoxické vlastnosti mutagénny, poškodzuje chromozómy ľudských lymfocytov *in vitro* a je karcinogénny aj u zvierat. Je tiež teratogénny a embryocídny. Hoci po i.v. a i.p. podaní dávky do 1 mg/kg u myši a potkanov medzi 7. až 13. dňom gestácie neboli prítomné známky teratogenity, dávka 2 mg/kg i.p. vyvolávala u potkanov atrézie

pažeráka a čriev a kardiovaskulárne abnormality. Po podaní i.v. dávky do 0,6 mg/kg králikom 16. – 18. deň gestácie sa u zvierat vyskytli potraty, avšak bez abnormalít u plodov. U potkanov, ktoré dostali dávku doxorubicínu 1 mg/kg alebo 1,5 mg/kg počas 6. – 9. alebo 10. – 12. dňa gestácie, vzniklo postnatálne poškodenie obličiek.

Histologické vyšetrenie srdca pacientov potvrdilo prítomnosť závažnej kardiomyopatie a rôznych iných poškodení, ktorých väčšinu bolo možné reprodukovať na zvieracích modeloch (myš, potkan, králik, pes a opica). Rozvoj a charakter poškodenia sa u potkana a králika veľmi podobá zmenám u ľudí, hoci u potkanov vzniká kardiomyopatia pri nižších celkových dávkach než u králikov. Je ťažké presne definovať patogenézu poškodenia, pretože sa jej zúčastňuje veľký počet komplexných biochemických pochodov v srdci.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina chlorovodíková
chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek nemá prísť do kontaktu s akýmkoľvek roztokom so zásaditým pH, pretože spôsobuje hydrolyzu liečiva.

Doxorubicín sa nemá miešať s heparínom a 5-fluóruracilom z dôvodu možnej tvorby precipitátov.

Neodporúča sa miešať doxorubicín s akýmkoľvek iným liekom.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Roztok natiahnite z injekčnej liekovky bezprostredne pred použitím.

Čas použiteľnosti po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku bola preukázaná 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak nebol roztok pripravený za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 2 °C – 8 °C. Injekčnú liekovku uchovávajúte v papierovej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Uchovávanie lieku v chladovom režime môže mať viesť k vytvoreniu gélovitej hmoty. Táto gélovitá hmota sa vráti do mierne viskózne podoby roztoku po dvoch, maximálne štyroch hodinách vyrovnávania teploty pri kontrolovanej teplote miestnosti (15 °C – 25 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I, gumová zátk, hliníkový uzáver s plastovým krytom. Injekčné liekovky sú buď zabalené do priehľadného plastového obalu (ONCO-SAFE alebo prebal) alebo sú bez neho. ONCO-SAFE a prebal neprichádzajú do kontaktu s liečivom.

Obsah balenia:

1 x 5 ml (10 mg/5 ml)

1 x 25 ml (50 mg/25 ml)

1 x 50 ml (100 mg/50 ml)

1 x 100 ml (200 mg/100 ml)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Zaobchádzanie s liekom – podľa usmernení pre cytostatiká.

Vzhľadom na toxicitu liečiva sa odporúčajú tieto ochranné opatrenia:

- Personál má byť vyškolený v správnej technike zaobchádzania s liekom.
- Gravidné pracovníčky nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál musí pri zaobchádzaní s doxorubicínom používať ochranné oblečenie: okuliare, plášte, jednorazové rukavice a rúška.
- Všetky veci použité pri podávaní lieku alebo pri čistení, vrátane rukavíc, sa majú umiestniť do vriec pre vysoko nebezpečný odpad a spáliť pri vysokej teplote (700 °C).

Ak náhodou dôjde ku kontaktu lieku s kožou alebo očami, ihneď opláchnite postihnuté miesto veľkým množstvom vody alebo mydlom a vodou alebo roztokom hydrogenuhličitanu sodného a ihneď vyhľadajte lekára.

Ak sa liek rozleje alebo vytečie, na zasiahnuté plochy treba aplikovať roztok chlórnanu sodného (1 % dostupného chlórnanu) – najlepšie nechať pôsobiť cez noc a potom opláchnuť vodou.

Všetky predmety použité pri čistení sa majú zlikvidovať vyššie uvedeným spôsobom.

Odporúčané infúzne roztoky: intravenózna infúzia 0,9 % (m/V) chloridu sodného, intravenózna infúzia 5 % (m/V) glukózy alebo intravenózna infúzia chloridu sodného a glukózy (pozri časť 4.2).

Odporúča sa používať tento liek výlučne pod vedením osoby so skúsenosťami s cytostatickou terapiou, pretože existujú rozličné dávkovacie schémy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

44/0463/97-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. október 1997

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05973-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. február 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023