

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doxorubicin Ebewe 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 2 mg doxorubicin-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík 3,54 mg/ml (0,154 mmol).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Popis přípravku: čirý, červený roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doxorubicin se používá v následujících indikacích: sarkom měkkých tkání a osteogenní sarkom, Hodgkinova choroba a ne Hodgkinův lymfom, akutní lymfoblastická leukemie, akutní myeloblastická leukemie, karcinom štítné žlázy, prsu, vaječníků, močového měchýře, malobuněčný bronchogenní karcinom a neuroblastom.

Byl zaznamenán určitý přínos při intravezikální instilaci u pacientů se superficiálním karcinomem močového měchýře.

Přínos byl prokázán u: mnohočetného myelomu, karcinomu endometria, cervikálního karcinomu, Wilmsova nádoru, nádorů hlavy a krku, karcinomu žaludku, prostaty, varlat a jater.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doxorubicin lze podávat (po naředění, doporučené infuzní roztoky viz bod 6.6):

- intravenózní injekcí (bolus) v trvání 2-5 minut
- intravenózní infuzí.

Pomalé intravenózní injekce (bolus) vyvolávají vyšší maximální plazmatické koncentrace, a proto jsou pravděpodobně více kardiotoxické.

Při podávání je nutná opatrnost, aby nedošlo k perivenózní infiltraci s následnou místní nekrózou a tromboflebitidou.

Doxorubicin **se nesmí** podávat do míšního kanálu, intramuskulárně nebo subkutánně.

Jelikož o doxorubicinu je známo, že v kombinaci s heparinem a fluoruracilem tvoří precipitáty, nesmí být mísen s jinými přípravky (viz bod 6.6).

Intravenózní podání

Dávkování závisí na typu nádoru, jaterní funkci a souběžné chemoterapii.

Dávkovací režim může být upraven dle aktuálních léčebných postupů. Podrobné informace o dávkování jsou uvedeny v aktuálních léčebných postupech.

Doporučená dávka při monoterapii

Při monoterapii se obecně doporučuje dávkování v rozmezí 60 – 75 mg/m² intravenózní injekcí jednou za tři týdny. Jinak lze dávkování rozvrhnout po 20 mg/m² podávaných intravenózně během tří po sobě následujících dnů každé tři týdny.

Podávání doxorubicinu v týdenním režimu se prokázalo být stejně účinné jako v 3týdenním režimu při současném snížení kardiotoxicity. Doporučená dávka je 20 mg/m² týdně, objektivní odpověď však byla pozorována již u dávek v rozmezí 6 až 12 mg/m².

Kombinovaná terapie

Používají-li se další cytostatika s toxicitou obdobného typu, má se dávkování snížit.

Maximální kumulativní dávka

Nemá být překročena maximální souhrnná celoživotní dávka 550 mg/m².

Absolvoval-li pacient radioterapii mediastina, trpí-li průvodním srdečním onemocněním nebo je současně léčen jinými kardiotoxickými neantracyklinovými cytostatiky, doporučuje se maximální souhrnná dávka 400 mg/m² plochy povrchu těla.

Dávkování u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů se zhoršenou jaterní funkcí se má dávkování snížit. Dávkování doxorubicinu se má upravit následovně:

- bilirubin v séru 20 – 50 mikromol/litr (1,2 – 3,0 mg/100 ml) – podat 50 % běžné dávky
- bilirubin > 50 mikromol/litr (> 3 mg/100 ml) – podat 25 % běžné dávky.

Porucha funkce ledvin

U zhoršené renální funkce není obecně nutné snižovat dávkování.

Pacienti s kardiálním rizikem

U pacientů se zvýšeným rizikem projevů kardiotoxicity se má zvážit léčba 24hodinovou kontinuální infuzí namísto injekčního podávání (bolus). Takto lze omezit projevy kardiotoxicity, aniž by došlo ke snížení terapeutického účinku. Před každým podáním má být měřena ejekční frakce.

Riziko vzniku kardiomyopatie se postupně zvyšuje s dávkováním. Nemá být překročena souhrnná dávka 450 - 550 mg/m² plochy povrchu těla.

V případě existujícího onemocnění srdce nebo předcházející radioterapie srdce nemá být překročena souhrnná dávka 400 mg/m² plochy povrchu těla (monitorování srdeční funkce viz bod 4.4).

V kombinaci s jinými cytostatiky se podávají dávky ve výši 50 - 75 mg/m² plochy povrchu těla. Vzhledem k aditivním účinkům těchto přípravků se může více projevit útlum krvevorbry.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí má být sníženo, protože zde existuje větší riziko kardiotoxicity (zejména pozdní kardiotoxicity). Proto se doporučuje následné kardiologické vyhodnocení účinků.

Je nutno očekávat myelotoxicitu, která dosahuje vrcholu 10 až 14 dnů po zahájení léčby, poté však vzhledem k velké rezervě kostní dřeně u dětí v porovnání s dospělými obvykle následuje rychlé zotavení.

Intravezikální podání

Superficiální karcinom močového měchýře a karcinom močového měchýře *in situ*

Doporučená dávka pro výplach močového měchýře je 50 mg v 50 ml fyziologického roztoku podávaných sterilním katétrem. Zpočátku je tato dávka podávána týdně, později v měsíčních intervalech. Optimální trvání léčby dosud nebylo stanoveno, pohybuje se však v rozsahu 6 až 12 měsíců.

Omezení maximální souhrnné dávky, která platí pro intravenózní podávání, se netýkají intravezikálního podávání, neboť systémová absorpce doxorubicinu je zanedbatelná.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, chemicky příbuzné přípravky nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kontraindikace pro intravenózní podání

Doxorubicin je kontraindikován u pacientů, kteří mají výrazný útlum krvetvorby (vyvolaný např. předchozí léčbou nádoru), u pacientů s dřívější nebo akutní srdeční insuficiencí a u pacientů, jimž byla již dříve podána maximální souhrnná dávka doxorubicinu nebo daunorubicinu.

Kontraindikace pro intravezikální podání

Doxorubicin nelze používat intravezikálně při léčbě karcinomu měchýře u pacientů s uretrální stenózou, jimž nelze zavést katétr.

Intravezikální podávání se nesmí použít u pacientů s rozsáhlými nádory, které již pronikly stěnou močového měchýře, u pacientů s infekcí močového traktu nebo se zánětlivými chorobami močového měchýře.

Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doxorubicin má být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v oblasti chemoterapie.

Doporučuje se, aby byl pacient alespoň během první fáze léčby hospitalizován, protože je nezbytné důkladné sledování a laboratorní monitorování. Před zahájením léčby doxorubicinem má být provedeno vyšetření funkce srdce a jater a základní hematologické testy.

Nauzea, zvracení a mukozitida jsou často závažné a musí být adekvátně léčeny. Opakování léčby za přítomnosti tvářového vředu, kterému mohou předcházet varovné pocity pálení na tváři, se nedoporučuje.

Doxorubicin se nepodává intramuskulárně a subkutánně.

Extravazace má za následek závažnou a progresivní nekrózu tkání. Extravazace se projevuje bolestí a/nebo pocitem pálení v místě intravenózního podání doxorubicinu. V případě podezření na extravazaci musí být injekce okamžitě ukončena a je nutno pokračovat jinou žílou. Na postižené místo je třeba přiložit obklad s ledem. Byly zaznamenány střídavé úspěchy s okamžitým ochlazením oblasti a pravidelnou lokální aplikací dimethylsulfoxidu. Doporučuje se konzultace s plastickým chirurgem a je třeba zvážit rozsáhlou excisi takto zasažené oblasti.

Kardiotoxicita

Bylo prokázáno riziko rozvoje kardiomyopatie vyvolané antracykliny, která je závislá na souhrnné dávce, proto nemá být překročena doporučená souhrnná celková dávka 450-550 mg/m² plochy povrchu těla. Při vyšších dávkách se významně zvyšuje riziko srdečního selhání. Udržování dávky pacienta pod úroveň maximální dávky je nejdůležitějším opatřením k prevenci kardiotoxicity doxorubicinu. Kardiotoxicita doxorubicinu se může projevit tachykardií, změnami na EKG nebo srdečním selháním, k němuž může dojít náhle až několik týdnů po léčbě, aniž by předtím byly pozorovány varovné změny na EKG. Riziko rozvoje srdečního selhání u onkologických pacientů léčených doxorubicinem přetrvává celoživotně. Srdeční selhání v důsledku podávání doxorubicinu nemusí reagovat na léčbu.

Riziko kardiotoxicity se zvyšuje u pacientů, kteří byli dříve léčeni radioterapií v mediastinální či perikardiální oblasti, u pacientů léčených souběžně či v minulosti jinými antracykliny a/nebo antracendiony, u pacientů se srdečním onemocněním v anamnéze, u starších pacientů (věk ≥ 70 let) a u

dětí do 15 let. Kardiotoxicita se může projevit i při dávkách nižších, než je doporučený uvedený souhrnný limit. Celková souhrnná dávka doxorubicinu u individuálního pacienta proto má zohlednit předchozí či souběžnou léčbu jinými potenciálně kardiotoxickými léčivy nebo jiné terapie, jako jsou vysoké i.v. dávky cyklofosfamidu, mitomycinu C či dakarbazinu, jiné antracykliny, jako je daunorubicin, nebo radioterapii mediastina či perikardia.

Během několika hodin po podání doxorubicinu byly zaznamenány akutní těžké arytmie.

Mohou se objevit změny na EKG zahrnující pokles napětí QRS vlny a prodloužení systolického časového intervalu a může dojít i ke snížení ejekční frakce.

Zvláštní péče má být věnována pacientům s existujícím onemocněním srdce, kteří např. prodělali v nedávné době infarkt myokardu, srdeční selhání, pacientům s kardiomyopatií, perikarditidou nebo poruchami srdečního rytmu a pacientům léčeným jinými kardiotoxickými látkami, např. cyklofosfamidem (viz bod 4.5).

Monitorování srdeční funkce:

Před zahájením a po ukončení léčby má být vyšetřena srdeční funkce a během terapie doxorubicinem má být pečlivě monitorována. Před a po terapeutickém cyklu se doporučuje vyšetření EKG. Změny v EKG, jako je zploštění nebo inverze T-vlny, snížení segmentu S-T nebo nástup arytmii, se považují za projev akutní, ale přechodné toxicity a nemusí být nezbytně považovány za důvod k přerušení léčby. Trvalé snížení amplitudy QRS-vlny a prodloužení systoly více nasvědčují kardiotoxicitě vyvolané antracykliny. Při snížení napětí QRS-vlny o 30 % nebo frakce o 5 % se doporučuje ukončit léčbu.

Optimální metodou k predikci kardiomyopatie je vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) ultrazvukem či scintigrafií srdce. Vyšetření LVEF má být provedeno před léčbou a po každé souhrnné dávce 100 mg/m² plochy povrchu těla a při jakýchkoli klinických projevech srdečního selhání. Pravidlem je, že absolutní snížení o > 10 % či snížení pod 50 % u pacientů s normální LVEF je projevem poruchy srdeční funkce. U těchto pacientů je nutno pečlivě zvážit pokračování léčby doxorubicinem.

Hematologická toxicita

Častý výskyt útlumu kostní dřeně vyžaduje pečlivé hematologické sledování. Existuje významné riziko neutropenie, trombocytopenie a anémie, které se však objevují méně často. K vrcholu dochází 10-14 dní po podání. Krevní hodnoty se obvykle normalizují do 21 dnů po podání. Léčba doxorubicinem nemá být zahajována, ani se v ní nemá pokračovat, je-li počet polynukleárních granulocytů nižší než 2000/mm³. U léčby akutní leukemie může být v závislosti na okolnostech stanovena nižší hranice.

Těžký útlum krvetvorby může vyvolat krvácení nebo superinfekci a je indikací pro snížení dávky nebo přerušení léčby doxorubicinem.

V důsledku možné imunosuprese mají být podniknuta opatření, aby se zabránilo sekundární infekci.

Hyperurikemie

Stejně jako u jiných přípravků určených k chemoterapii existuje riziko zvýšení hladiny kyseliny močové, které vede k akutní dně nebo urátové nefropatii.

Porucha funkce jater

Protože doxorubicin je vylučován zejména játry, jeho vylučování může být při snížené jaterní funkci či jaterním selhání opožděno, čímž narůstá celková toxicita. Proto se před léčbou i během léčby doporučuje provedení jaterních testů (ALT, AST, alkalická fosfatáza a bilirubin).

Má být sledována hladina kyseliny močové v krvi a zajištěn dostatečný přísun tekutin (denně minimálně 3 l/m²). V případě potřeby lze podat inhibitor xanthinoxidázy (allopurinol).

Muži i ženy mají během léčby doxorubicinem a tři měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Zabarvení moči

Pacienti mají být upozorněni, že doxorubicin může způsobit červené zabarvení moči, zejména prvního vzorku po podání, které však není důvodem ke znepokojení.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,54 mg sodíku v 1 ml, což při denní dávce 75 mg/m² a povrchu těla 2 m² odpovídá 13 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opatrnosti je třeba při podávání doxorubicinu po užívání nebo souběžně s užíváním jiných kardiotoxických nebo protinádorových léčiv (zejména myelotoxických), jelikož se zvyšuje kardiotoxicita.

Po současném podání verapamilu se mohou zvýšit maximální hladiny doxorubicinu, terminální poločas a distribuční objem.

Doxorubicin může vyvolat vzplanutí hemoragické cystitidy způsobené předchozí terapií cyklofosfamidem.

Protože je doxorubicin rychle metabolizován a v převážné míře vylučován játry, souběžné podávání známých hepatotoxických chemoterapeutik (např. methotrexátu) může zvyšovat toxicitu doxorubicinu v důsledku snížené hepatální clearance.

Vysoké dávky cyklosporinu a doxorubicinu zvyšují hladiny obou těchto látek v séru. Tím může dojít ke zvýšení myelotoxicity a nadměrné imunosupresi.

Literární zdroje naznačují, že podání cyklosporinu současně s doxorubicinem vede k závažnější a prodloužené hematologické toxicitě, než jaká je pozorována u samotného doxorubicinu.

Při současném podávání cyklosporinu a doxorubicinu byly také popsány kóma a epileptické záchvaty.

Inhibitory cytochromu P-450 (např. cimetidin a ranitidin) mohou zpomalit metabolismus doxorubicinu s možným nárůstem toxických účinků. Induktory enzymu cytochromu P-450 (např. rifampicin a barbituráty) mohou stimulovat metabolismus doxorubicinu společně s možným poklesem jeho účinku.

Doxorubicin zesiluje účinky radioterapie a může i po podání delší dobu po přerušení radioterapie vyvolat v příslušné oblasti závažné symptomy.

Docetaxel a doxorubicin: zvýšený výskyt neutropenie.

Kombinovaná léčba s cyklofosfamidem, paklitaxelem, rituximabem, trastuzumabem nebo zosuchidarem může zvýšit toxicitu.

Doxorubicin může zvýšit toxicitu další protinádorové léčby (streptozocin, methotrexát, cyklofosfamid).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Předpokládá se, že doxorubicin vyvolává závažné vrozené vady, je-li podáván během těhotenství. Doxorubicin je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů i žen

Z důvodu genotoxického potenciálu doxorubicinu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem Doxorubicin Ebewe a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení používat účinná antikoncepční opatření.

Mužům se doporučuje používat účinná antikoncepční opatření a nepočít dítě během léčby přípravkem Doxorubicin Ebewe a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení.

Kojení

Doxorubicin je vylučován do mateřského mléka. Během léčby doxorubicinem je nutno kojení přerušit (viz bod 4.3).

Fertilita

Doxorubicin může způsobit nevratnou neplodnost. Pacienti (muži) mají být informováni o možnosti konzervace spermatu před zahájením léčby. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, doxorubicin byl teratogenní a embryotoxický (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Doxorubicin do určité míry ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti, kteří trpí nežádoucími účinky, které by mohly tuto schopnost ovlivnit (ospalost, nauzea či zvracení), nemají řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s doxorubicinem jsou uvedeny níže a řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti výskytu těchto nežádoucích účinků jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Méně časté

Pediatrickí pacienti mohou mít zvýšené riziko pozdního neoplastického onemocnění, zejména akutní myeloidní leukemie (AML).

Vzácné

Výskyt sekundární akutní myeloidní leukemie s preleukemickou fází nebo i bez ní byl vzácně hlášen u pacientů, kteří byli souběžně léčeni epirubicinem a cytostatiky poškozujícími DNA. Tyto případy mohou mít krátké období latence (1 - 3 roky).

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté

Útlum krvetvorby (myelosuprese) zahrnuje přechodnou leukopenii, neutropenii, horečku, zvýšené riziko infekce, anémii a trombocytopenii, které dosahují svých nejvyšších hodnot 10-14 dnů po léčbě.

Endokrinní poruchy

Není známo

Pediatrickí pacienti: Invazivní chemoterapeutické režimy mohou vyvolat předpubertální selhání růstu a endokrinní poruchy.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté

Hyperurikemie.

Poruchy oka

Vzácné

Zánět spojivek, slzení.

Srdeční poruchy

Velmi časté

Kardiotoxicita se může bezprostředně po podání přípravku projevit arytmií. Změny na EKG včetně zploštění T-vlny a potlačení S-T mohou přetrvávat až dva týdny po podání. Může se vyskytnout perikarditida a myokarditida.

Riziko rozvoje kardiomyopatie se zvyšuje postupně s rostoucí dávkou. Nemá být překročena souhrnná dávka 550 mg/m², k nevratnému městnavému srdečnímu selhávání však může dojít již při dávce 240 mg/m² plochy povrchu těla.

Za rizikový faktor se má považovat věk nad 70 let nebo do 15 let. Bylo rovněž zaznamenáno, že souběžná nebo předchozí léčba mitomycinem C, cyklofosfamidem nebo dakarbazinem podporuje kardiomyopatii vyvolanou doxorubicinem (viz bod 4.4).

Kardiotoxicita se může projevit i několik týdnů nebo měsíců po přerušení léčby doxorubicinem. Riziko rozvoje srdečního selhání u onkologických pacientů léčených doxorubicinem přetrvává celoživotně.

Cévní poruchy

Velmi vzácné

Tromboflebidita.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné

Byly zaznamenány ojedinělé případy plicní toxicity (tachypnoe, dušnost/pleurální výpotek, bronchiolitis obliterans vyvolávající pneumonii, bronchocentrická granulomatóza/život ohrožující dechový útlum, syndrom připomínající stav po pneumektomii, intersticiální pneumonitida, radiační pneumonitida, plicní embolie). Při kombinované cytostatické léčbě (např. s gemcitabinem, bleomycinem, taxany či rituximabem) s nebo bez radioterapie mediastina a u pacientů s predispozicí je nutno zvážit možnost výskytu plicní toxicity.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

Za 5 až 10 dnů po podání se může objevit nauzea, zvracení, zánět sliznic (např. dutiny ústní a konečníku) a průjem. Poškození gastrointestinálního traktu může vyústit v tvorbu vředů, krvácení a perforaci.

Zánět sliznice běžně začíná pálením v ústech a v krku 5-10 dnů po podání přípravku a může vést až k ulceracím se souvisejícím nebezpečím sekundární infekce. Zánět sliznice může rovněž postihnout vaginu, konečník a jícen.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté

Bylo zaznamenáno mírné přechodné zvýšení hladiny jaterních enzymů. Souběžná radioterapie jater může vyvolat závažnou hepatotoxicitu, která se někdy může rozvinout do cirhózy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné

Alopecie (u většiny pacientů reverzibilní), hyperpigmentace nehtových lůžek, kožní řasy, onycholýza.

Doxorubicin je vysoce dráždivý a jeho vylití v místě infuze může způsobit místní bolest, podráždění, pálení, tromboflebitidu, někdy i ulcerace a kožní nekrózy.

Ojediněle byly zaznamenány reakce z precitlivělosti, např. kožní reakce (vyrážka, svědění, kopřivka, angioedém, horečka a anafylaxe).

Doxorubicin ovlivňuje a posiluje běžné reakce tkání na ozáření. Je-li doxorubicin podán určitý čas po ozáření, mohou se vyskytnout pozdní ("paměťové") reakce na ozáření.

Není známo

Palmoplantární erytrodysestezie.

Poruchy ledvin a močových cest

Časté

Intravezikální podání může vyvolat následující nežádoucí reakce: hematurie, podráždění močového měchýře a močové trubice, strangurie a polyurie. Tyto reakce jsou obvykle středně těžké a krátkodobé. Intravezikální podání doxorubicinu může vyvolat hemoragickou cystitidu, a tím snížení kapacity močového měchýře. Doxorubicin způsobuje červené zbarvení moči.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné

Je-li injekce podána příliš rychle, může se vyskytnout zčervenání obličeje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Mezi symptomy předávkování bude pravděpodobně patřit zesílení/prodloužení farmakologického účinku. Byla zaznamenána úmrtí následkem užití jednorázové dávky 250 mg a 500 mg doxorubicinu. Akutní degenerace myokardu se může objevit do 24 hodin. Někdy dochází k těžkému útlumu krvevotvorby s vrcholem účinku 10 až 15 dnů po podání doxorubicinu. Do šesti měsíců po předávkování může nastat srdeční selhání. V případě předávkování má být nasazena symptomatická podpůrná opatření.

Je nutné co nejrychleji nasadit vhodná opatření, jako je např. podání srdečních glykosidů a diuretik.

Může být nutná i léčba možného krvácení a infekcí v důsledku vážného útlumu krvevotvorby a imunosuprese. Může být nutná krevní transfúze a ochranná izolace pacienta (z důvodu jeho imunosuprese).

Hemodialýza nemá žádný přínos, protože doxorubicin se převážně vylučuje žlučovým traktem a střevem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antracykliny a příbuzné látky

ATC skupina: L01D B01

U doxorubicinu byla prokázána cytostatická aktivita u několika zvířecích modelů a je účinný i u člověka, zatím však neexistuje shoda v tom, jakým mechanismem doxorubicin a další antracykliny působí proti nádorům. Byly navrženy tři základní biochemické mechanismy: interkalace DNA, membránová vazba a metabolická aktivace redukcí.

Významnou příčinou neúspěšného léčení doxorubicinem a dalšími antracykliny je rozvoj rezistence. Ve snaze překonat rezistenci buněk proti doxorubicinu bylo zvažováno použití antagonistů vápníku, jako je verapamil, protože hlavním cílem je buněčná membrána. Verapamil působí inhibičně na pomalý kanál přenosu vápníku a může zvýšit vychytávání doxorubicinu buňkou. Autoři *Chang et al, 1989* ukázali in

in vitro využitím tří buněčných linií karcinomu pankreatu, že se cytotoxicita doxorubicinu verpamilem zvyšuje.

Zkoumali rovněž možnou úlohu jeho hlavního redukčního metabolitu, doxorubicinolu, který se vyskytuje v lidské plazmě, ale došli k závěru, že se neúčastní intracelulární akumulace a retence doxorubicinu. Je třeba zdůraznit, že při pokusech na zvířatech se prokázala spojitost kombinace doxorubicinu a verapamilu s vážnými toxickými účinky (Sridhar *et al*, 1992).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání doxorubicinu dochází k rychlé plazmatické clearanci ($t_{1/2} = 10$ min.) a významné tkáňové vazbě. Terminální poločas je přibližně 30 hodin.

Doxorubicin se částečně metabolizuje, zejména na doxorubicinol a v menší míře na aglykon, a je konjugován na glukuronid a sulfát. Hlavní eliminační cestou je exkrece játry a stolicí. Asi 10 % dávky se vyloučí ledvinami. Vazba doxorubicinu na proteiny krevní plazmy se pohybuje v rozsahu 50 – 85 %. Distribuční objem činí 800-3500 l/m².

Doxorubicin není absorbován po perorálním podání a nepřechází přes hematoencefalickou bariéru.

Jaterní dysfunkce může snížit vylučování doxorubicinu a jeho metabolitů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

LD₅₀ po jednorázové intravenózní injekci doxorubicinu činila 12,6 mg/kg u potkanů, 9,4 mg/kg u myši a 6 mg/kg u králíků.

Byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti a zkrácení doby přežití u starých a mladých potkanů, jimž byla podána jednorázová intravenózní dávka 2,5 a 5 mg/kg.

Údaje zjištěné u zvířat ukázaly zvýšenou toxicitu u starších potkanů.

Na základě interakce s DNA a cytotoxických vlastností se očekává, že doxorubicin je mutagenní, vykazuje *in vitro* chromozomální poškození lidských lymfocytů a je kancerogenní i u zvířat. Tato látka je také teratogenní a emryocidní. Ačkoli i.v. a i.p. aplikace myším a potkanům v dávce do 1 mg/kg od 7. do 13. dne gestace nepřinesla žádný důkaz o teratogenních účincích, vyšší dávka 2 mg/kg i.p. podávaná dlouhodoběji u potkanů vyvolala atrezii jícnu a střeva a kardiovaskulární abnormality. U králíků vyvolaly dávky i.v. do 0,6 mg/kg podané 16. – 18. den potrat, ale bez abnormalit plodu. Postnatální poškození ledvin vznikla u potkanů, jimž byla podávána dávka 1 nebo 1,5 mg/kg doxorubicinu, 6. – 9. den nebo 10. – 12. den.

Mikroskopické vyšetření srdce pacientů nepřináší důkaz o závažné kardiomyopatii. Byly popsány různé změny, z nichž většina byla reprodukována na zvířecích modelech na myších, potkanech, psech a opicích; rozvoj a povaha lézí u potkanů a králíků silně připomíná tyto projevy u člověka, přestože u potkanů se kardiomyopatie vyvíjí při nižších celkových dávkách než u králíků. Patogeneze se obtížně hodnotí, protože v srdci probíhá velké množství složitých biochemických procesů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

chlorid sodný

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Musí se vyloučit kontakt s jakýmkoli roztokem se zásaditým pH, protože bude mít za následek hydrolýzu léčiva.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Doxorubicin nesmí být mísen zejména s heparinem a fluoruracilem, neboť mohou vznikat precipitáty.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Roztok z lahvičky natáhněte až těsně před použitím.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Testy naředěného roztoku uchovávaného až 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C neprokázaly signifikantní změny při ochraně před světlem či bez ochrany před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání injekčního roztoku v chladničce může vést k vytvoření gelovité hmoty. Tato gelovitá hmota se navrátí do mírně viskózní podoby roztoku po dvou, maximálně čtyřech hodinách vyrovnávání teploty při kontrolované pokojové teplotě (15-25 °C).

Podmínky uchovávání naředěného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z hnědého skla s/bez průhledného plastového obalu, pryžová zátka, hliníkový kryt, chránič z plastické hmoty, krabička.

Velikost balení:

Lahvička 5 ml: 10 mg doxorubicin-hydrochloridu.

Lahvička 25 ml: 50 mg doxorubicin-hydrochloridu.

Lahvička 50 ml: 100 mg doxorubicin-hydrochloridu.

Lahvička 100 ml: 200 mg doxorubicin-hydrochloridu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití.

Používejte v souladu s pokyny pro cytotoxické látky.

Doporučují se následující ochranná opatření:

- Zaměstnanci musí být vyškoleni ve správných postupech manipulace.
- S tímto přípravkem nesmí pracovat těhotné ženy.
- Zaměstnanci pracující s doxorubicinem mají nosit ochranné oblečení: ochranné brýle, pláště a jednorázové rukavice a masky.
- Všechny věci používané při manipulaci nebo čištění včetně rukavic musí být odkládány do pytlů s odpadem o vysokém stupni rizika pro likvidaci spálením při vysokých teplotách (700 °C).

Náhodný kontakt s kůží nebo očima musí být ihned ošetřen propláchnutím větším množstvím vody nebo mýdlem a vodou nebo roztokem hydrogenuhličitanu sodného a má být vyhledáno lékařské ošetření.

Vystříknuté nebo rozlité léčivo má být ošetřeno roztokem chlornanu sodného (obsahující 1 % chloridu), který se optimálně ponechá působit přes noc, a pak se opláchne vodou.

Doporučené infuzní roztoky jsou intravenózní infuze chloridu sodného o koncentraci 0,9 %, glukózy o koncentraci 5 % nebo chloridu sodného a glukózy.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/577/97-C

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 7. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 2. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 7. 2023