

## UPUTSTVO ZA LEK

**Adriblastina<sup>®</sup> RD, 50 mg, prašak za rastvor za injekciju**

**doksorubicin**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek je propisan Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Adriblastina RD i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Adriblastina RD
3. Kako se primenjuje lek Adriblastina RD
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Adriblastina RD
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Adriblastina RD i čemu je namenjen

Lek Adriblastina RD je prašak za rastvor za injekciju koji sadrži aktivnu supstancu doksorubicin-hidrohlorid. Pripada grupi lekova koji se nazivaju citotoksični lekovi, koji se primenjuju u hemioterapiji. Lek Adriblastina RD usporava ili zaustavlja rast ćelija koje aktivno rastu, poput ćelija raka, i povećava verovatnoću da te ćelije umru. Ovaj lek pomaže u selektivnom ubijanju ćelija raka, ali ne i ćelija normalnog, zdravog tkiva. Lek Adriblastina RD može da se primenjuje u terapiji kod odraslih osoba i kod dece.

Lek Adriblastina RD se primenjuje u lečenju različitih tipova raka, bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Način na koji se ovaj lek primenjuje zavisi od vrste raka koji se leči.

Lek Adriblastina RD je posebno koristan u terapiji raka dojke i pluća. Pored toga ovaj lek se može primenjivati za lečenje raka tkiva koja stvaraju krv, poput malignih limfoma, leukemija i multiplog mijeloma.

Obratite se Vašem lekaru ukoliko se ne osećate bolje ili ukoliko se osećate lošije.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Adriblastina RD

### Lek Adriblastina RD ne smete primati:

- Ukoliko ste **alergični (preosetljivi)** na aktivnu supstancu doksorubicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6) ili na druge slične lekove koji se nazivaju antraciklini ili antracendioni;

Lek Adriblastina RD se ne sme primenjivati intravenski (direktno u venu):

- Ukoliko imate **mali broj krvnih ćelija**, pošto ih primena ovog leka može još više smanjiti;
- Ukoliko ste **prethodno lečeni visokim dozama doksorubicina ili sličnih hemioterapijskih lekova** poput idarubicina, epirubicina ili daunorubicina, pošto ranija terapija ovim ili sličnim lekovima može povećati rizik od neželjenih dejstava na lek Adriblastina RD;
- Ukoliko ste ranije imali **ozbiljnih problema sa srcem**, ili ako sadaimate terapiju za lečenje srčanih problema;
- Ukoliko imate **teško oštećenje funkcije jetre**.

Lek Adriblastina RD se ne sme primenjivati direktnim ubrizgavanjem u mokraćnu bešiku ukoliko imate:

- infekciju urinarnog trakta (organi za stvaranje i izbacivanje mokraće),
- zapaljenje mokraćne bešike,
- prisutnu krv u mokraći (hematurija).

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite doksorubicin. Vaš lekar će pažljivo proceniti Vaše zdravstveno stanje pre nego što propiše primenu leka Adriblastina RD. Pre nego što počnete daimate doksorubicin obavestite Vašeg lekara:

- ukoliko imate ili ste imali problema sa srcem, pre ili u toku radioterapije
- ukoliko ste primili ili treba daimate živu ili živu atenuisanu (oslabljenu) vakcinu.

Doksorubicin takođe može da dovede i do:

- smanjenja broja krvnih ćelija i funkcije koštane srži
- izmenjenog rasta ćelija i neplodnosti
- pojave krvi u urinu (mokraći)
- ozbiljnog oštećenja jetre

- oštećenja tkiva, uključujući oštećenje tkiva srca, kože, jetre i tkiva koje oblaže telesne šupljine i prolaze
- stvaranja krvnih ugrušaka koji sprečavaju protok krvi
- visokog nivoa mokraćne kiseline u krvi.

Za više informacija videti odeljak 4.

### **Drugi antikancerski lekovi:**

Postoji veća verovatnoća da će se javiti problemi ukoliko ste dobijali druge lekove za lečenje karcinoma, naročito u visokim dozama neposredno pre ili u isto vreme kad i lek Adriblastina RD. Lekar će predvideti potrebno vreme da se oporavite od efekata prethodno primenjenih lekova protiv raka pre nego što započnete terapiju lekom Adriblastina RD. Vaš lekar će želeći da Vas pažljivo prati tokom i nakon terapije (videti odeljak 3).

### **Drugi lekovi i Adriblastina RD**

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko koristite, nedavno ste koristili ili ćete koristiti bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se izdaju bez lekarskog recepta. To se naročito odnosi na:

- Neke lekove koji utiču na koncentraciju i klinički efekat doksorubicina (npr. verapamil, fenobarbital, fenitoin, kantarion). Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate neki od sledećih lekova.
- **Ciklosporin** (lek za suzbijanje imunološkog odgovora): istovremena primena može pojačati efekte doksorubicina i može dovesti do smanjenja broja ćelija koštane srži i krvnih ćelija tokom dužeg vremenskog perioda (tokom istovremene upotrebe ciklosporina i doksorubicina opisani su i koma i epileptični napadi);
- **Blokatore kalcijumskih kanala** (lekovi koji se koriste u lečenju srčanih oboljenja);
- **Sorafenib** (koji se koristi u lečenju inoperabilnog karcinoma jetre, raka koji se ne može operisati i uznapredovalog karcinoma bubrega)
- **Paklitaksel** (koji može pojačati efekte doksorubicina).

### **Primena leka Adriblastina RD sa hranom i pićima**

Lek Adriblastina RD se primenjuje intravenski tako da uzimanje hrane i pića nije u direktnoj vezi sa primanjem leka.

### **Trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite lek Adriblastina RD jer on može da ošteti plod tokom trudnoće.

Ukoliko ste seksualno aktivni, preporučuje Vam se upotreba efektivne metode zaštite od trudnoće da biste sprečili trudnoću tokom terapije, bilo da ste muškarac ili žena.

#### Dojenje

Ne treba da dojite dok primete lek Adriblastina RD. Pre nego što počnete terapiju ovim lekom potrebno je da prestanete da dojite, pošto deo leka može dospeti u mleko i može naškoditi Vašem detetu.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Dejstvo doksorubicina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivano. Možete upravljati vozilima i rukovati mašinama ukoliko se osećate potpuno oporavljeno nakon bolničke terapije.

### **Lek Adriblastina RD sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat**

Lek Adriblastina RD sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat, koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene, a izuzetno i bronhospazam.

### 3. Kako se primenjuje lek Adriblastina RD

Ukoliko Vam je propisan doksorubicin, primićete ga isključivo pod nadzorom lekara ili medicinske sestare sa iskustvom u primeni hemioterapije.

Lek Adriblastina RD će Vam biti dat putem infuzije u venu. Doza se određuje uzimajući u obzir Vašu bolest, visinu i telesnu masu. Lekar će na osnovu Vaše visine i telesne mase izračunati površinu Vašeg tela, a na osnovu tog podatka će izračunati dozu (doza se obično izračunava kao „miligrami po kvadratnom metru“ - mg/m<sup>2</sup>). Vaš lekar će propisati potrebnu količinu leka (dozu) i broj dana terapije u zavisnosti od Vašeg stanja i druge terapije koju možda primete. Mada ponekad jedan ciklus terapije može biti dovoljan, uobičajeno je da Vaš lekar preporuči naredne cikluse u razmaku od jedne, tri ili četiri nedelje. Možda će biti potrebno nekoliko ciklusa da bi se Vaša bolest stavila pod kontrolu i da biste se Vi bolje osećali.

Lek Adriblastina RD se takođe može ubrizgati direktno u mokraćnu bešiku, da bi se lečio karcinom mokraćne bešike, ili sprečio njegov ponovni nastanak posle operativnih zahvata na bešici. Doza zavisi od toga koju vrstu karcinoma mokraćne bešike imate. Kada se ovaj lek ubrizgava direktno u mokraćnu bešiku, savetuje se da ne pijete nikakvu tečnost tokom 12 sati pre početka terapije kako bi se izbeglo neželjeno razblaživanje leka mokraćom u mokraćnoj bešici. Dodatne informacije vezane za pravilnu primenu leka Adriblastina RD dobićete od strane lekara.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

#### Redovni pregledi kod Vašeg lekara dok ste na terapiji lekom Adriblastina RD

Vaš lekar će redovno vršiti sledeće preglede:

- **Krvi** - da bi se utvrdilo da li postoji manji broj krvnih ćelija, a to je stanje koje može zahtevati lečenje;
- **Funkcije srca** - oštećenje srca se može javiti kod primene visokih doza doksorubicina. Oštećenje srca može da bude neotkriveno tokom više nedelja, zato je potrebno da se praćenje funkcije srca nastavi i nekoliko nedelja nakon završetka terapije ovim lekom.
- **Jetre** – prate se analize krvi (testovi funkcije jetre) da bi se utvrdio mogući štetan uticaj leka Adriblastina RD na funkciju Vaše jetre.
- **Nivoa mokraćne kiseline u krvi** – lek Adriblastina RD može povećati nivo mokraćne kiseline u krvi što može prouzrokovati nastanak gihta. Ukoliko je nivo mokraćne kiseline suviše visok može Vam biti propisan još jedan lek za kontrolu ovog stanja.

#### Ako ste primili više leka Adriblastina RD nego što treba

Primena visokih doza može pogoršati neželjena dejstva poput rana u ustima ili može smanjiti broj belih krvnih ćelija (bela krvna zrnca koja se bore protiv infekcije) i krvnih pločica (koje pomažu u zgrušavanju krvi) u Vašoj krvi. Ukoliko se ovo dogodi, možda će biti potrebno da primite antibiotike ili transfuziju krvi. Rane u ustima se mogu lečiti tako da budu manje neprijatne dok ne zarastu.

#### Ako ste zaboravili da primite lek Adriblastina RD

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno dobijete lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili bolničkom farmaceutu ako mislite da su zaboravili da Vam daju dozu leka.

#### Ako naglo prestanete da primete lek Adriblastina RD

Lek Adriblastina RD u obliku intravenske injekcije primaćete isključivo u zdravstvenoj ustanovi koja ima obučeno osoblje i neophodne uslove za primenu leka. Vaš lekar će izračunati neophodnu dozu leka i vreme primene, a u skladu sa Vašim stanjem.

#### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

**Odmah recite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri ukoliko primetite neko od sledećih neželjenih dejstava:**

- Osećate vrtoglavicu, groznicu, nedostatak daha sa stezanjem u grudima ili stezanjem grla ili imate osip koji svrbi. Ova vrsta alergijske reakcije može biti veoma ozbiljna.
- Anemiju (smanjen broj crvenih krvnih ćelija) zbog koje se možete osećati umorno i letargično.
- Broj belih krvnih ćelija (koje se bore protiv infekcije) se takođe može smanjiti što povećava mogućnost nastanka infekcije i povišene temperature (groznice). U nekim slučajevima je moguća pojava sepse/septikemije.
- Lek može uticati na krvne pločice (ćelije koje pomažu u zgrušavanju krvi), što može izazvati da Vam se lakše javljaju modrice i krvarenje. Veoma je važno da zatražite savet lekara ukoliko se to desi. Vaš lekar će kod Vas ispitivati broj krvnih ćelija tokom terapije.
- Adriblastina RD takođe može prouzrokovati smanjenu aktivnost Vaše koštane srži.

**Druga neželjena dejstva koja se mogu javiti su:**

**Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)**

- Infekcije
- Nedostatak apetita.
- Zapaljenje sluzokože usta, proliv, mučnina ili povraćanje.
- Crvenilo, otok, utrnulost, bol i mravinjanje u dlanovima i stopalima se takođe javlja tokom terapije doksorubicinom.
- Opadanje kose je uobičajeno i može biti veoma obimno. Kod muškaraca brada može prestati da raste. Kosa obično ponovo izraste po završetku terapije.
- Groznica, slabost, drhtavica.
- Poremećaji na EKG-u (zapisu električne aktivnosti Vašeg srca).
- Povišene vrednosti enzima jetre (što se utvrđuje analizom krvi) mogu pokazati da li lek ima negativan efekat na Vašu jetru.
- Povećanje telesne mase kod pacijentkinja sa ranim stadijumom karcinoma dojke.

**Česta neželjena dejstva (mogu se javiti kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)**

- Trovanje krvi.
- Možete primetiti da Vaše srce nepravilno kuca, uz ubrzanje pulsa. U nekim slučajevima možete primetiti probleme sa srcem nekoliko meseci ili godina nakon završetka terapije.
- Konjunktivitis (koji obično prouzrokuje crvenilo i suženje očiju), prekomerno stvaranje suza.
- Srčana slabost (insuficijencija) koja može biti povezana sa simptomima kao što su nedostatak daha i oticanje članaka.
- Ubrzanje pulsa, zapaljenje grla i jednjaka, bol u stomaku, osip kože, crvenilo, koprivnjača, nokti i koža mogu izgledati tamniji nego obično.
- Crvenilo i otok mogu se javiti na mestu injekcije.

**Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)**

- Embolija (začepljenje krvnih sudova).

**Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)**

- Dehidracija, povišen nivo mokraćne kiseline u urinu, zapaljenje rožnjače, suženje očiju, opšta nelagodnost.
- Ubrzanje pulsa, bol u grudima koji može da ukazuje na probleme sa srcem, šok (nizak krvni pritisak i slaba cirkulacija), unutrašnje krvarenje.

- Zapaljenje vena, začepljenje krvnog suda ugruškom (tromboembolija), naleti vrućine.
- Iritacija ili krvarenje u crevima, zapaljenje sluznice želuca, gorušica, bol ili rane u ustima, koje se mogu pojaviti 3-10 dana nakon terapije, promena boje sluzokože unutar usta
- Povećana osetljivost kože na sunčevu svetlost.
- Zapaljenske reakcije, koje se mogu javiti ubrzo nakon terapije ili nakon par godina, svrab i drugi poremećaji kože
- Crvena boja urina (koja je normalna i povezana sa bojom leka). Treba da obavestite Vašeg lekara ukoliko ne prođe u roku od nekoliko dana ili ukoliko mislite da u Vašem urinu ima krvi.
- Kod žena doksorubicin može prouzrokovati neplodnost za vreme uzimanja leka. Može doći do prestanka ciklusa, ali bi oni trebalo da se vrate nakon završetka terapije. U nekim slučajevima može se javiti menopauza.
- Kod muškaraca doksorubicin može prouzrokovati odsustvo ili smanjen broj spermatozoida, ali se to može vratiti u normalu nakon završetka terapije. I muškarci i žene koji primaju doksorubicin treba da koriste efektivne metode kontracepcije
- Kada se daje u kombinaciji sa drugim lekovima protiv raka, kod nekih pacijenata nastaje određena vrsta leukemije (rak belih krvnih ćelija) nakon završetka terapije.
- Iritacija mokraćne bešike ili oštećenje zida bešike (koje se zove nekroza), krv u mokraći, zapaljenje mokraćne bešike sa krvarenjem.

**Ukoliko se kod Vas javi neko od prethodno navedenih neželjenih dejstava, ili ukoliko primetite neko drugo neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom Uputstvu, odmah to recite Vašem lekaru.**

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **5. Kako čuvati lek Adriblastina RD**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Adriblastina RD posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Nakon rekonstitucije, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Rastvor leka koji nije iskorišćen treba baciti.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora za injekcije na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u frižideru mogu da dovedu do formiranja želatinoznog proizvoda. Taj želatinozni proizvod će se opet pretvoriti u blago viskozni

do mobilni rastvor posle dva do maksimalno četiri sata temperiranja na kontrolisanoj sobnoj temperaturi do 25 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

### **Šta sadrži lek Adriblastina RD**

Aktivna supstanca: doksorubicin-hidrohlorid.

Jedna staklena bočica sadrži 50 mg doksorubicin-hidrohlorida.

Jedan mililitar rastvora za injekciju nakon rekonstitucije sadrži 2 mg doksorubicin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance: metilparahidroksibenzoat; laktoza, monohidrat.

### **Kako izgleda lek Adriblastina RD i sadržaj pakovanja**

Prašak za rastvor za injekciju.

Prašak za rastvor za injekciju: porozni liofilizat crvene boje.

Rastvor za injekciju nakon rekonstitucije: bistar rastvor crvene boje.

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena gumenim zatvaračem od hlorbutil gume i aluminijumskim zatvaračem sa polipropilenskim diskom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 50 mg) i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole:**

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

### **Proizvođač:**

ACTAVIS ITALY S.P.A.

Viale Pasteur 10, Nerviano, Italija

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Februar, 2017.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### **Broj i datum dozvole:**

515-01-02199-16-001 od 09.02.2017.

---

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

### **Terapijske indikacije**

Doksorubicin je indikovano za lečenje sledećih karcinoma:

- akutna limfoblastna leukemija
- akutna mijelogeno leukemija
- hronične leukemije

- Hodgkin-ova bolest i non-Hodgkin-ov limfom
- multipli mijelom
- osteosarkom
- Ewing-ov sarkom
- sarkom mekog tkiva
- neuroblastom
- rabdomiosarkom
- Wilms-ov tumor
- karcinom dojke, uključujući i adjuvantnu terapiju kod žena kod kojih je dokazano da su zahvaćeni aksilarni limfni čvorovi nakon resekcije primarnog karcinoma dojke
- karcinom endometrijuma
- karcinom ovarijuma
- ne-seminomski karcinom testisa
- karcinom prostate
- karcinom prelaznih ćelija mokraćne bešike
- karcinom pluća
- karcinom želuca
- primarni hepatocelularni karcinom
- karcinom glave i vrata
- karcinom tiroidne žlezde

### **Doziranje i način primene**

Doksorubicin se obično primenjuje kao intravenska injekcija. U određenim indikacijama može se koristiti intravezikalni i intraarterijski način primene leka.

### **Intravenska primena (i.v.)**

Ukupna doza doksorubicina po ciklusu se može razlikovati u odnosu na njegovu primenu u okviru specifičnih terapijskih režima (npr. primenjen samostalno ili u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima) i u odnosu na indikaciju za koju je lek propisan.

Rastvor doksorubicina primenjuje se intravenskim putem kroz sistem za infuziju (*freely running*) (0,9% rastvor natrijum-hlorida ili 5% rastvor glukoze), u trajanju ne manje od 3 minuta i ne više od 10 minuta, da bi se smanjio rizik od tromboze ili perivenske ekstravazacije (što može dovesti do ozbiljnog celulitisa, stvaranja vezikula i nekroze tkiva). Primena doksorubicina u obliku direktne intravenske injekcije se ne preporučuje usled rizika od ekstravazacije, koja se može pojaviti čak i u slučaju adekvatnog vraćanja krvi nakon aspiracije igle (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Doza se obično izračunava na osnovu površine tela. Ukoliko se doksorubicin koristi kao monoterapija, preporučena standardna početna doza doksorubicina po ciklusu kod odraslih iznosi 60-75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Ukupna početna doza po ciklusu može se davati kao pojedinačna doza ili podeljena na 3 uzastopna dana ili se ukupna doza može podeliti i primeniti prvog i osmog dana. U uslovima normalnog oporavka od toksičnih dejstava izazvanih lekom (posebno depresije koštane srži i stomatitisa), svaki sledeći ciklus primene doksorubicina se može ponavljati na svake 3 do 4 nedelje. Ukoliko se doksorubicin primenjuje u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima, koji imaju slična toksična dejstva, može biti potrebno smanjenje doze doksorubicina na 30 do 60 mg/m<sup>2</sup> na svake tri nedelje.

Ukoliko se doza izračunava na osnovu telesne mase, pokazano je da primena doksorubicina u obliku pojedinačne doze na svake tri nedelje u velikoj meri smanjuje neprijatno neželjeno dejstvo, mukozitis. Ipak, postoji uverenje da se primenom ukupne doze podeljene na tri uzastopna dana (0,4-0,8 mg/kg ili 20-25 mg/m<sup>2</sup> svakog dana) postiže veća efektivnost na račun povećane toksičnosti. Ukoliko se doza izračunava na osnovu telesne mase, treba primenjivati pojedinačnu dozu od 1,2-2,4 mg/kg na svake tri nedelje.

Primena doksorubicina jednom nedeljno pokazala se podjednako efikasnom kao i primena jednom u tri nedelje. Kada se lek primenjuje jedanput nedeljno, preporučuje se doza od 20 mg/m<sup>2</sup>, iako je adekvatan

odgovor moguće postići i sa dozom od 16 mg/m<sup>2</sup>. Primenom leka jednom nedeljno postiže se smanjenje kardiotoksičnosti.

Može biti potrebno smanjenje doze kod dece, gojaznih i starijih pacijenata.

Lek treba primenjivati u nižim početnim dozama ili sa dužim intervalima između terapijskih ciklusa kod pacijenata koji su prethodno lečeni visokim dozama ili kod pacijenata sa neoplastičnom infiltracijom koštane srži (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

**Adjuvantna terapija.** U velikoj randomizovanoj studiji koju je sproveo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-15* kod pacijenata sa ranim stadijumom karcinoma dojke sa zahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima (videti odeljke *Neželjena dejstva* i *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*), intravenski je primenjen AC dozni režim [kombinacija doksorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) i ciklofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>)] prvog dana, svakog 21-dnevnog ciklusa. Primenjena su 4 terapijska ciklusa.

#### ***Poremećaj funkcije jetre***

Kod pacijenata kod kojih postoji oštećenje funkcije jetre, preporučuje se smanjenje doze doksorubicina, prilagođeno tabeli koja sledi:

<b><i>Koncentracija bilirubina u serumu</i></b>	<b><i>Preporučena doza</i></b>
1,2 do 3 mg/100 mL	50% preporučene doze
>3,0 mg/100 mL	25% preporučene doze

Doksorubicin ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak *Kontraindikacije*).

#### ***Druge posebne populacije***

Niže početne doze i duži intervali između ciklusa mogu bit razmatrani kod pacijenata koji su prethodno lečeni visokim dozama, dece, starijih pacijenata, gojaznih pacijenata ili kod pacijenata sa neoplastičnom infiltracijom koštane srži (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

#### **Intravezikalna primena**

Intravezikalna primena doksorubicina može se koristiti u lečenju superficijalnih tumora bešike ili kao profilaksa radi smanjenja rekurencije nakon transuretralne resekcije. Intravezikalna primena doksorubicina nije odgovarajuća u terapiji invazivnih tumora koji penetriraju u mišićni sloj zida bešike. Preporučuje se instilacija 30-50 mg u 25-50 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. U slučaju lokalne toksičnosti (hemijski cistitis) dozu treba instilirati u 50-100 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. Pacijenti mogu nastaviti da dobijaju instilacije u intervalima od nedelju dana do mesec dana (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Doksorubicin treba instilirati uz pomoć katetera i zadržati ga intravezikalno tokom 1 do 2 sata. Za vreme instilacije pacijenta treba rotirati kako bi vezikalna mukoza karlice ostvarila najintenzivniji kontakt sa rastvorom. Da bi se izbeglo dodatno mešanje (razblaženje) sa urinom, pacijentu treba reći da ne pije tečnost u periodu od 12 sati pre instilacije. Pacijentu treba objasniti da isprazni bešiku nakon instilacije.

#### **Intraarterijska primena**

Doksorubicin se može primeniti i intraarterijski kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom da bi se ispoljio intenzivan lokalni efekat uz smanjenu sistemsku toksičnost. S obzirom na to da je ova tehnika potencijalno ekstremno rizična i može dovesti do masivne nekroze tkiva kroz koje prolazi perfuzija, intraarterijsku primenu treba da obavljaju samo onkolozi koji su potpuno obučeni za ovu tehniku. Primenjuje se u dozama od 30 do 150 mg/m<sup>2</sup> u glavno stablo hepatične arterije u intervalima od 3 nedelje do 3 meseca, a veće doze su rezervisane za primenu uz istovremenu ekstrakorporalnu eliminaciju leka. Manje doze su

pogodne za primenu doksorubicina sa jodiranim uljem (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

### **Kontraindikacije**

Preosetljivost na doksorubicin ili neku od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak *Lista pomoćnih supstanci*), druge antracikline ili antracendione.

Za intravensku primenu leka:

- perzistentna mijelosupresija
- teško oštećenje funkcije jetre
- teška srčana insuficijencija
- nedavni infarkt miokarda
- ozbiljne aritmije
- prethodno lečenje maksimalnim kumulativnim dozama doksorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina i/ili drugim antraciklinima i antracendionima (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Za intravezikalnu primenu leka:

- urinarna infekcija
- zapaljenje mokraćne bešike
- hematurija.

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### ***Opšte upozorenje***

Doksorubicin treba primenjivati isključivo pod nadzorom kvalifikovanih lekara specijalista sa iskustvom u primeni citotoksičnih lekova.

Pre početka terapije doksorubicinom pacijenti treba da se oporave od akutnih toksičnih dejstava prethodne primene citotoksičnih lekova (kao što su stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizovane infekcije).

Sistemska klirens doksorubicina je smanjen kod gojaznih pacijenata (tj. >130% idealne telesne mase) (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

#### ***Srčana funkcija***

Primena antraciklina nosi rizik za razvoj kardiotoksičnosti, koja se može manifestovati u obliku ranih (tj. akutnih) ili kasnih (tj. odloženih) događaja.

*Rani (tj. akutni) događaji.* Rana kardiotoksičnost izazvana doksorubicinom se uglavnom karakteriše sinusnom tahikardijom i/ili abnormalnostima u EKG-u, kao što su nespecifične promene ST–T talasa. Takođe su prijavljene tahiaritmije, uključujući prevremene ventrikularne kontrakcije i ventrikularnu tahikardiju, bradikardiju, kao i atrioventrikularni blok i blok grane Hisovog snopa. Ovi efekti obično ne ukazuju na to da će kasnije doći do razvoja kasne (odložene) kardiotoksičnosti i obično nije potrebno prekinuti terapiju doksorubicinom.

*Kasni (tj. odloženi) događaji.* Odložena kardiotoksičnost se obično razvija u kasnijim fazama terapijske primene doksorubicina ili u toku od 2 do 3 meseca posle prekida primene leka, ali su takođe prijavljeni kasniji događaji (nekoliko meseci do nekoliko godina posle završene terapije). Odložena kardiomiopatija se manifestuje redukovanom ejectionom frakcijom leve komore (eng. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) i/ili znacima i simptomima kongestivne srčane insuficijencije (eng. *congestive heart failure*, CHF) kao što su dispnea, plućni edem, drugi edemi, kardiomegalija, hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralne efuzije i ritam galopa. Prijavljeni su i subakutni efekti kao što su perikarditis/miokarditis. Kongestivna srčana insuficijencija, koja direktno ugrožava život, je najozbiljniji oblik kardiomiopatije izazvane antraciklinima i pokazatelj je kumulativne toksičnosti leka koja ograničava povećanje doze.

Pre početka terapije doksorubicinom potrebno je proceniti srčanu funkciju pacijenta i ona se mora pratiti tokom čitave terapije kako bi se smanjio rizik od pojave ozbiljnog srčanog oštećenja. Ovaj rizik se može smanjiti redovnim praćenjem LVEF tokom terapije uz momentalni prekid primene doksorubicina na prvi znak oštećenja funkcije. Odgovarajući kvantitativni metod za ponovljenu procenu funkcije (evaluacija LVEF) podrazumeva višekanalnu radionuklidnu angiografiju (MUGA eng. *multi-gated radionuclide angiography*) ili ehokardiografiju (ECHO). Preporučuje se početna procena srčane funkcije uz pomoć EKG-a, MUGA skenera ili ECHO-a, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika za povećanu kardiotoksičnost. U cilju procene LVEF-a, treba obaviti ponovljene MUGA ili ECHO preglede, naročito kod primene viših, kumulativnih doza antraciklina. Jednom odabranu metodu za procenu ejectionne frakcije leve komore ne treba menjati u toku redovnih kontrola pacijenta.

Verovatnoća razvoja CHF, procenjena na oko 1% do 2% posle primene kumulativne doze od 300 mg/m<sup>2</sup>, polako raste sa povećanjem kumulativne doze na 450-550 mg/m<sup>2</sup>. Nakon toga se rizik od javljanja CHF naglo povećava te se ne preporučuje povećanje doze iznad maksimalne kumulativne doze od 550 mg/m<sup>2</sup>.

Faktori rizika za kardiotoksičnost uključuju aktivnu ili prikrivenu kardiovaskularnu bolest, prethodnu ili istovremenu radioterapiju u predelu medijastinuma/perikarda, prethodnu terapiju drugim antraciklinima ili antracendionima i istovremenu primenu lekova koji imaju sposobnost da suprimiraju kontraktilnost srca ili kardiotoksičnih lekova (npr. trastuzumab). Antraciklini, uključujući doksorubicin, se ne smeju primenjivati u kombinaciji sa drugim kardiotoksičnim lekovima ako se ne sprovodi intenzivno praćenje srčane funkcije pacijenta (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Pacijenti koji dobijaju antracikline nakon prestanka terapije drugim kardiotoksičnim lekovima, posebno onima sa dugim poluvremenom eliminacije poput trastuzumaba, takođe mogu biti pod većim rizikom od razvoja kardiotoksičnosti. Poluvreme eliminacije za trastuzumab iznosi oko 28-38 dana i on se može nalaziti u cirkulaciji do 27 nedelja. Stoga, kada je moguće, lekari treba da izbegavaju terapiju zasnovanu na antraciklinima do 27 nedelja nakon prestanka terapije trastuzumabom. Ako se antraciklini primenjuju pre ovog vremena, preporučuje se pažljivo praćenje srčane funkcije.

Monitoring srčane funkcije mora da bude posebno rigorozan kod pacijenata koji primaju velike kumulativne doze leka i kod onih sa postojećim faktorima rizika. Međutim, kardiotoksičnost uzrokovana doksorubicinom se može javiti i sa nižim kumulativnim dozama bez obzira na to da li su srčani faktori rizika prisutni ili ne.

Kod dece i adolescenata postoji povećan rizik od razvoja odložene kardiotoksičnosti nakon primene doksorubicina. Pacijenti ženskog pola mogu biti izloženi većem riziku od pacijenata muškog pola. Periodična procena srčane funkcije se preporučuje kako bi se pratio ovaj efekat.

Verovatno je da je toksičnost doksorubicina i drugih antraciklina i antracendiona aditivna.

### ***Hematološka toksičnost***

Doksorubicin može izazvati mijelosupresiju. Potrebno je utvrditi hematološki profil pre i tokom svakog ciklusa terapije doksorubicinom, uključujući i diferencijalni broj belih krvnih ćelija. Dozno zavisna, reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) je primarna manifestacija hematološke toksičnosti doksorubicina i predstavlja najčešću akutnu toksičnost koja ograničava povećanje doze leka. Leukopenija i neutropenija generalno dostižu najniže vrednosti (nadir) između 10. i 14. dana nakon primene leka; broj leukocita/neutrofila se u većini slučajeva do 21. dana vraća na fiziološke vrednosti. Mogu se javiti i trombocitopenija i anemija. Kliničke posledice teške mijelosupresije obuhvataju groznicu, infekcije, sepsu/septikemiju, septički šok, krvarenje, hipoksiju tkiva ili smrt.

### ***Sekundarna leukemija***

Sekundarna leukemija, sa ili bez preleukemijske faze, prijavljena je kod pacijenata koji su lečeni antraciklinima (uključujući i doksorubicin). Sekundarna leukemija je češća kada se ovi lekovi primenjuju u kombinaciji sa antineoplastičima koji oštećuju DNK, u kombinaciji sa radioterapijom, kada su pacijenti prethodno dobijali jaku citotoksičnu terapiju ili kada su povećane doze antraciklina. Takve leukemije imaju latentni period od 1-3 godine.

### ***Karcinogeneza, mutageneza i oštećenje plodnosti***

Doksorubicin se pokazao genotoksičnim i mutagenim u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

Doksorubicin kod žena može izazvati neplodnost tokom perioda primene leka. Doksorubicin može izazvati amenoreju. Pokazalo se da se ovulacija i menstruacija vraćaju nakon završetka terapije, iako se može javiti prevremena menopauza.

Doksorubicin je mutagen i kod muškaraca može izazvati oštećenja hromozoma spermatozoida. Oligospermija i azospermija mogu biti trajne; međutim, prijavljeno je da se u nekim slučajevima broj spermatozoida vratio na normalne vrednosti. Ova pojava se može zabeležiti nekoliko godina nakon završetka terapije. Muškarci podvrgnuti lečenju doksorubicinom treba da koriste efektivne metode kontracepcije.

### ***Gastrointestinalna toksičnost***

Doksorubicin može da prouzrokuje povraćanje. U ranim fazama primene leka mogu se javiti mukozitis/stomatitis, koji ukoliko su teškog stepena, mogu da u toku nekoliko dana progrediraju u mukozne ulceracije. Kod najvećeg broja pacijenata ovi neželjeni događaji se povlače do treće nedelje terapije.

### ***Hepatična funkcija***

Glavni put eliminacije doksorubicina je hepatobilijarni sistem. Potrebno je odrediti ukupni bilirubin u serumu pre i tokom terapije doksorubicinom. Kod pacijenata sa povišenim vrednostima bilirubina može se javiti sporiji klirens leka uz povećanje ukupne toksičnosti. Kod ovih pacijenata se preporučuju manje doze (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne smeju primati doksorubicin (videti odeljak *Kontraindikacije*).

### ***Reakcije na mestu primene injekcije***

Fleboskleroza se može javiti kao posledica primene injekcije u mali krvni sud ili ponovljenih injekcija u istu venu. Pridržavanjem preporučenih postupaka primene može se smanjiti rizik od flebitisa/tromboflebitisa na mestu davanja injekcije (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

### ***Ekstravazacija***

Ekstravazacija doksorubicina u toku intravenske injekcije može da izazove lokalni bol, teška oštećenja tkiva (pojava vezikula na koži, težak celulitis) i nekrozu. Ukoliko se u toku intravenske primene doksorubicina pojave znaci i simptomi ekstravazacije, infuziju leka treba odmah prekinuti.

### ***Sindrom lize tumorskih ćelija***

Doksorubicin može da izazove hiperurikemiju usled katabolizma purina u velikoj meri koju prati ubrzano liziranje neoplastičnih ćelija (eng. *tumor-lysis syndrome*) izazvano lekom. Nakon početnog lečenja potrebno je odrediti vrednosti mokraćne kiseline, kalijuma, kalcijum-fosfata i kreatinina u krvi. Hidratacija, alkalizacija urina i profilaktička primena alopurinola u cilju sprečavanja hiperurikemije, mogu da umanje potencijalne komplikacije sindroma lize tumorskih ćelija.

### ***Imunosupresivni efekti/Povećana osetljivost na infekcije***

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina, kod pacijenata koji su imunokompromitovani primenom hemioterapeutskih lekova uključujući i doksorubicin, može dovesti do nastanka ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija. Treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata koji primaju doksorubicin. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati, međutim odgovor organizma na ove vakcine može biti umanjen.

### ***Ostalo***

Doksorubicin može potencirati toksičnost drugih antineoplastičnih lekova. Prijavljeno je pogoršanje ciklofosamidom izazvanog hemoragijskog cistitisa i povećanje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Takođe je prijavljena toksičnost uzrokovana zračenjem (na nivou miokarda, sluznice kože i jetre).

Kao i kod primene drugih citotoksičnih lekova, pri primeni doksorubicina spontano su prijavljeni slučajevi tromboflebitisa i tromboembolije, uključujući i plućnu emboliju (u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom).

## **Dodatna upozorenja i mere opreza kod drugih načina primene**

### ***Intravezikalna primena***

Primena doksorubicina intravezikalnim putem može izazvati simptome hemijskog cistitisa (kao što su dizurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, neugodan osećaj u predelu mokraćne bešike, nekroza zida mokraćne bešike) i konstrikciju mokraćne bešike. Treba obratiti posebnu pažnju na probleme kateterizacije (npr. opstrukcija uretre usled masivnih intravezikalnih tumora).

### ***Intraarterijska primena***

Intraarterijska primena doksorubicina (transkateterska arterijska embolizacija) može se primeniti u lokalnoj ili regionalnoj terapiji primarnog hepatocelularnog karcinoma ili metastaza u jetri. Intraarterijska primena može izazvati (osim sistemske toksičnosti kvalitativno slične onoj primećenoj nakon intravenske primene doksorubicina) gastroduodenalni ulkus (verovatno usled refluksa leka u gastričnu arteriju) i suženje žučnih kanala usled lekom izazvanog sklerozirajućeg holangitisa. Ovaj način primene može dovesti do rasprostranjene nekroze perfundovanog tkiva.

### ***Metilparahidroksibenzoat***

Lek Adriblastina RD sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat, koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene, a izuzetno i bronhospazam.

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Doksorubicin je glavni supstrat izoenzima citohrom P450 CYP3A4 i CYP2D6 i P-glikoproteina (P-gp). Klinički značajne interakcije prijavljene su sa inhibitorima citohrom P450 CYP3A4, CYP2D6 i/ili P-gp (npr. verapamil), što dovodi do povećanja koncentracije i kliničkog efekta doksorubicina. Induktori CYP3A4 (npr. fenobarbital, fenitoin, kantarion) i P-gp induktori mogu da dovedu do smanjenja koncentracije doksorubicina.

Dodavanje ciklosporina terapiji sa doksorubicinom može da dovede do povećanja PIK-a za doksorubicin i doksorubicinol, zbog mogućeg smanjenja klirensa doksorubicina i smanjenja metabolizma doksorubicinola. Literaturni podaci ukazuju na to da dodavanje ciklosporina terapiji sa doksorubicinom dovodi do povećane i produžene hematološke toksičnosti u poređenju sa monoterapijom doksorubicinom. Koma i epileptični napadi su takođe opisani kod istovremene primene ciklosporina i doksorubicina.

Primena visokih doza ciklosporina povećava koncentraciju doksorubicina u serumu, kao i njegovu mijelotoksičnost.

Doksorubicin se uglavnom koristi u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima. Može se javiti aditivna toksičnost, naročito s obzirom na dejstvo na koštano srž/hematološke i gastrointestinalne efekte (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Primena doksorubicina u kombinovanoj hemioterapiji sa drugim potencijalno kardiotoksičnim lekovima, kao i istovremena primena drugih kardioaktivnih komponenti (npr. blokatora kalcijumskih kanala), zahteva praćenje srčane funkcije tokom kompletne terapije. Promene u funkciji jetre izazvane istovremenim terapijama mogu uticati na metabolizam doksorubicina, njegovu farmakokinetiku, terapijsku efikasnost i/ili toksičnost.

Paklitaksel može izazvati povećanu koncentraciju doksorubicina i/ili njegovih metabolita u plazmi kada se daje pre doksorubicina. Određeni podaci ukazuju da je ovaj efekat manji kada se doksorubicin primenjuje pre primene paklitaksela.

U jednoj kliničkoj studiji uočeno je povećanje površine ispod krive (PIK) doksorubicina od 21% kada je istovremeno primenjen sa sorafenibom u dozi 400 mg dva puta na dan. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

## **Plodnost, trudnoća i dojenje**

### **Trudnoća**

Doksorubicin ima štetan farmakološki efekat na trudnoću i/ili fetus/novorodenče.

Ovaj lek ne treba koristiti tokom trudnoće, zbog embriotoksičnog potencijala doksorubicina, osim ukoliko nije jasno indikovano. Ako žena prima doksorubicin tokom trudnoće ili zatrudni za vreme primene leka, treba je upoznati sa mogućim opasnostima po fetus. Žene u generativnom dobu treba da koriste efektivne metode kontracepcije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

### Dojenje

Doksorubicin se izlučuje u majčinom mleku. Žene ne smeju dojiti tokom terapije doksorubicinom.

### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Uticaj doksorubicina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije sistematski procenjivan.

### **Neželjena dejstva**

Sledeće neželjene reakcije, prijavljene tokom terapije doksorubicinom, navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Veoma česta	Infekcije
	Česta	Sepsa
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nepoznata	Akutna limfocitna leukemija, akutna mijeloidna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma česta	Leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznata	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma česta	Smanjenje apetita
	Nepoznata	Dehidracija, hiperurikemija
Poremećaji oka	Česta	Konjunktivitis
	Nepoznata	Keratitis, pojačana lakrimacija
Kardiološki poremećaji	Česta	Kongestivna srčana insuficijencija, sinusna tahikardija
	Nepoznata	Atrioventrikularni blok, tahiaritmije, blok grane Hisovog snopa
Vaskularni poremećaji	Povremena	Embolija
	Nepoznata	Šok, hemoragija, tromboflebitis, flebitis, naleti vrućine
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma česta	Mukozitis/stomatitis, dijareja, povraćanje, mučnina
	Česta	Ezofagitis, abdominalni bol
	Nepoznata	Krvarenje u gastrointestinalnom traktu, erozija želuca, kolitis, promena boje oralne sluzokože
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma česta	Palmarno-plantarna eritrodisestezija, alopecija
	Česta	Urtikarija, osip, hiperpigmentacija kože i noktiju
	Nepoznata	Fotosenzitivnost, preosetljivost na ozračenju koži (radijacioni dermatitis – „radiation-recall reaction”), svrab, promene na koži
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznata	Hromaturija <sup>a</sup> , simptomi iritacije bešike <sup>c</sup> , hematurija <sup>c</sup> , hemoragijski cistitis <sup>c</sup> , nekroza zida bešike <sup>c</sup>

<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Nepoznata	Amenoreja, azoospermija, oligospermija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Veoma česta	Groznica, astenija, jeza
	Česta	Reakcije na mestu primene infuzije
	Nepoznata	Slabost
<b>Ispitivanja</b>	Veoma česta	Smanjenje ejakcione frakcije, abnormalnosti na EKG-u, promene vrednosti transaminaza, povećanje telesne mase <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 1 do 2 dana nakon primene

<sup>b</sup> prijavljeno kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke koje su dobijale doksorubicin kao deo adjuvantne terapije (NSABP B-15)

<sup>c</sup> nakon intravezikalne primene

*Neželjena dejstva kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke koje su dobijale doksorubicin kao deo adjuvantne terapije:*

Podaci o bezbednosti su dobijeni od oko 2300 žena koje su učestvovala u randomizovanom, otvorenom istraživanju (NSABP B-15), koje je ispitivalo upotrebu AC (doksorubicin, ciklofosfamid) u odnosu na CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil) u lečenju ranog karcinoma dojke koji je zahvatio aksilarne limfne čvorove. U analizi bezbednosti obuhvaćeni su svi podaci iz perioda praćenja (eng. *follow-up data*) kod pacijentkinja koje su primale AC terapijski režim (N=1492 pacijentkinje) i upoređeni sa podacima dobijenim kod pacijentkinja koje su primale CMF terapijski režim (tj. ciklofosfamid oralno, N=739 pacijentkinja). Najrelevantniji neželjeni događaji prijavljeni u ovoj studiji prikazani su u tabeli koja sledi:

**Tabela 1: Relevantni neželjeni događaji kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke koji je zahvatio aksilarne limfne čvorove**

	<b>AC*</b>	<b>Konvencionalna CMF</b>
	<b>N=1492</b>	<b>N=739</b>
<b>Primena terapije</b>		
Srednji broj ciklusa	3,8	5,5
Ukupno ciklusa	5676	4068
<b>Neželjeni događaji, % pacijenata</b>		
<b>Leukopenija</b>		
Gradus 3 (1000–1999/mm <sup>3</sup> )	3,4	9,4
Gradus 4 (<1000/mm <sup>3</sup> )	0,3	0,3
<b>Trombocitopenija</b>		
Gradus 3 (25000–49999/mm <sup>3</sup> )	0	0,3
Gradus 4 (<25000/mm <sup>3</sup> )	0,1	0
Šok, sepsa	1,5	0,9
Sistemske infekcije	2,4	1,2
<b>Mučnina i povraćanje</b>		
Samo mučnina	15,5	42,8
Povraćanje ≤12 časova	34,4	25,2
Povraćanje >12 časova	36,8	12,0
Uporno povraćanje	4,7	1,6
<b>Alopecija</b>		
Parcijalna	92,4	71,4
Kompletna	22,9	56,3
Kompletna	69,5	15,1
<b>Smanjenje telesne mase</b>		
5–10%	6,2	5,7
>10%	2,4	2,8
<b>Povećanje telesne mase</b>		
5–10%	10,6	27,9
>10%	3,8	14,3

Srčana funkcija	0,2	0,1
Asimptomatska	0,1	0
Prolazna	0,1	0
Simptomatska	0	0
Smrtni slučajevi povezani sa terapijom	0	0

\* Uključuje zbirne podatke pacijentkinja koje su lečene ili samo AC režimom tokom 4 ciklusa, ili 4 ciklusa AC nakon kojih su sledila 3 ciklusa CMF

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Preoziranje**

Pojedinačne doze od 250 mg i 500 mg doksorubicina imale su fatalne efekte. Ove doze mogu prouzrokovati akutnu degeneraciju miokarda u toku 24 sata i tešku mijelosupresiju (uglavnom leukopeniju i trombocitopeniju), sa efektima koji su najizraženiji između 10. i 15. dana od primene leka. Terapija je suportivna i uključuje transfuziju krvi i izolaciju pacijenta.

Akutno preoziranje doksorubicinom za posledicu će imati gastrointestinalne toksične efekte (uglavnom mukozitis). Ove promene se generalno javljaju ubrzo nakon primene leka, a oporavak se kod većine pacijenata postiže u toku tri nedelje.

Odložena srčana insuficijencija može se javiti i do 6 meseci nakon preoziranja. Pacijente treba pažljivo pratiti i lečiti konvencionalnim metodama u slučaju pojave znakova srčane insuficijencije.

### **Lista pomoćnih supstanci**

metilparahidroksibenzoat;  
 laktoza, monohidrat.

### **Inkompatibilnost**

Doksorubicin ne treba mešati sa drugim lekovima. Treba izbegavati kontakt sa alkalnim rastvorima jer to može dovesti do hidrolize doksorubicina. Doksorubicin ne treba mešati sa heparinom usled hemijske inkompatibilnosti koja može dovesti do precipitacije.

Doksorubicin ne treba mešati sa 5-fluorouracilom (na primer, u istoj kesi za i.v. infuziju ili na Y spoju i.v. infuzione linije) budući da je prijavljeno da su ovi lekovi inkompatibilni u tolikoj meri da može nastati precipitat. Ukoliko je neophodna istovremena terapija doksorubicinom i fluorouracilom, preporučuje se da se infuzionna linija ispere između primene ova dva leka. Treba izbegavati kontakt supstance sa aluminijumom.

### **Rok upotrebe**

*Rok upotrebe neotvorene bočice:* četiri (4) godine.

*Rok upotrebe nakon rekonstitucije:* rastvor nakon rekonstitucije treba odmah upotrebiti. Rastvor leka koji nije iskorišćen treba baciti.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 h na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Uslovi čuvanja rekonstituisanog rastvora za injekcije na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u frižideru mogu da dovedu do formiranja želatinoznog proizvoda. Taj želatinozni proizvod će se opet pretvoriti u blago viskozni do mobilni rastvor posle dva do maksimalno četiri sata temperiranja na kontrolisanoj sobnoj temperaturi do 25 °C.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.  
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak *Rok upotrebe*.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena gumenim zatvaračem od hlorbutil gume i aluminijumskim zatvaračem sa polipropilenskim diskom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 50 mg) i Uputstvo za lek.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

**Rekonstitucija liofiliziranog praška prilikom pripreme rastvora za intravensku primenu.** Rastvoriti prašak u 25 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida ili vode za injekcije. Sadržaj bočice je pod negativnim pritiskom. Da bi se smanjilo formiranje aerosola tokom rekonstituisanja, treba biti posebno pažljiv kad se uvodi igla. Obavezno izbegavati udisanje aerosola nastalog tokom rekonstituisanja.

Date su sledeće zaštitne preporuke zbog toksične prirode ove supstance:

- Osoblje treba da bude dobro obučeno za procedure rastvaranja i rukovanja;
- Trudne žene, koje su deo osoblja, ne bi smele da dolaze u dodir sa ovim lekom;
- Osoblje koje rukuje doksorubicinom treba da nosi zaštitnu odeću: zaštitne naočare, mantil, rukavice i masku za jednokratnu upotrebu;
- Neophodno je da se obezbedi odvojen prostor za rastvaranje leka (najbolje u sistemu sa laminarnim protokom vazduha); radna površina treba da bude pokrivena apsorbujućim papirom sa plastificiranim naličjem za jednokratnu upotrebu;
- Svi predmeti korišćeni za rastvaranje leka, primenu leka, čišćenje, uključujući i zaštitne rukavice, treba da budu odloženi u kese namenjene odlaganju otpada sa visokim rizikom, koje će kasnije biti uništene spaljivanjem na visokoj temperaturi;
- U slučaju prosipanja ili curenja leka, površine se moraju očistiti razblaženim rastvorom natrijum-hipohlorita (1% slobodni hlor), najbolje prvo naneti rastvor a zatim isprati vodom;
- Sav korišćeni materijal treba odložiti na prethodno opisani način;
- U slučaju dodira leka sa kožom, zahvaćeno područje dobro oprati sapunom i vodom ili rastvorom natrijum-bikarbonata. Ipak, ne koristiti oštre četke, koje mogu uzrokovati oštećenje kože.
- U slučaju dodira leka sa okom/očima, podići kapak zahvaćenog oka i oko izdašno ispirati vodom najmanje 15 minuta. Posle ovog postupka neophodna je dodatna kontrola kod lekara.
- Uvek treba oprati ruke posle skidanja zaštitnih rukavica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Ovo Uputstvo za lek je korigovano u skladu sa zaključkom broj: 515-14-00202-2017-8-003 od 23.05.2017.