

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Doxorubicin Ebewe[®], 10mg/5mL, koncentrat za rastvor za infuziju
Doxorubicin Ebewe[®], 50mg/25mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: doksorubicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 2mg doksorubicin-hidrohlorida.

Doxorubicin Ebewe, 1x10mg/5mL: jedna bočica od 5 mL sadrži 10 mg doksorubicin-hidrohlorida
Doxorubicin Ebewe, 1x50mg/25mL: jedna bočica od 25 mL sadrži 50 mg doksorubicin-hidrohlorida

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.
Bistar rastvor crvene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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

4.2. 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 4.4).

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/m² 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/m² 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/m² 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/m², iako je adekvatan odgovor moguće postići i sa dozom od 16 mg/m². 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 4.4).

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 4.8 i 5.1), intravenski je primenjen AC dozni režim [kombinacija doksorubicina (60 mg/m²) i ciklofosfamida (600 mg/m²)] 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:

Koncentracija bilirubina u serumu	Preporučena doza
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 4.3).

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 4.4).

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 4.4).

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. Primenu se u dozama od 30 do 150 mg/m² 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 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na doksorubicin ili neku od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1), 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 4.4).

Za intravezikalnu primenu leka:

- urinarna infekcija
- zapaljenje mokraćne bešike
- hematurija.

4.4. 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 4.2).

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 ejectione 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/m², polako raste sa povećanjem kumulativne doze na 450-550 mg/m². Nakon toga se rizik od javljanja CHF naglo povećava te se ne preporučuje povećanje doze iznad maksimalne kumulativne doze od 550 mg/m².

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 4.5). 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, kardiotsičnost 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 kardiotsičnosti 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 antineoplastcima 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, mutogeneza 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 4.2). Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne smeju primati doksorubicin (videti odeljak 4.3).

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 4.2).

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 refleksa leka u gastričnu arteriju) i suženje žučnih kanala usled lekom izazvanog sklerozirajućeg holangitisa. Ovaj način primene može dovesti do rasprostranjene nekroze perfundovanog tkiva.

Lek Doxorubicin Ebewe sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. 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 4.4). 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.

4.6. 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 4.4).

Dojenje

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. 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	Palmaro-plantarna eritrodisezija, alopecija
	Česta	Urtikarija, osip, hiperpigmentacija kože i noktiju
	Nepoznata	Fotosenzitivnost, preosetljivost na ozračenju koži (radijacioni dermatitis – „ <i>radiation-recall reaction</i> ”), svrab, promene na koži
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznata	Hromaturija ^a , simptomi iritacije bešike ^c , hematurija ^c , hemoragijski cistitis ^c , nekroza zida bešike ^c
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Nepoznata	Amenoreja, azoospermija, oligospermija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma česta	Groznica, astenija, jeza
	Česta	Reakcije na mestu primene infuzije
	Nepoznata	Slabost
Ispitivanja	Veoma česta	Smanjenje ejakcione frakcije, abnormalnosti na EKG-u, promene vrednosti transaminaza, povećanje telesne mase ^b

^a 1 do 2 dana nakon primene

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

^c 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 ispitalo upotrebu AC (doksorubicin, ciklofosamid) u odnosu na CMF (ciklofosamid, 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. ciklofosamid 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

	AC*	Konvencionalna CMF
	N=1492	N=739
Primena terapije		
Srednji broj ciklusa	3,8	5,5
Ukupno ciklusa	5676	4068
Neželjeni događaji, % pacijenata		
Leukopenija		
Gradus 3 (1000–1999/mm ³)	3,4	9,4
Gradus 4 (<1000/mm ³)	0,3	0,3
Trombocitopenija		
Gradus 3 (25000–49999/mm ³)	0	0,3
Gradus 4 (<25000/mm ³)	0,1	0
Šok, sepsa	1,5	0,9
Sistemske infekcije	2,4	1,2
Mučnina i povraćanje		
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
Alopecija	92,4	71,4
Parcijalna	22,9	56,3
Kompletna	69,5	15,1
Smanjenje telesne mase		
5–10%	6,2	5,7
>10%	2,4	2,8
Povećanje telesne mase		
5–10%	10,6	27,9
>10%	3,8	14,3
Srčana funkcija		
Asimptomatska	0,2	0,1
Prolazna	0,1	0
Simptomatska	0,1	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
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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 predoziranje 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 predoziranja. Pacijente treba pažljivo pratiti i lečiti konvencionalnim metodama u slučaju pojave znakova srčane insuficijencije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Citotoksični antibiotici i srodne supstance; antraciklini i srodne supstance

ATC šifra: L01DB01

Doksorubicin je citotoksični antraciklinski antibiotik izolovan iz kulture ćelija *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Citotoksični efekat doksorubicina na maligne ćelije i toksični efekat na organe je verovatno posledica interkalacije (umetanja) doksorubicina između nukleotidnih baza i vezivanja doksorubicina za lipidne strukture ćelijske membrane. Interkalacija inhibira replikaciju nukleotida i dejstvo DNK i RNK polimeraze. Interakcijom doksorubicina sa topoizomerazom II formira se kompleks sa DNK-razdvojenim lancima što je važan mehanizam citocidne aktivnosti doksorubicina.

Kliničke studije

Efikasnost terapijskih režima koji sadrže doksorubicin kod adjuvantnog lečenja ranog karcinoma dojke primarno je utvrđena na osnovu podataka dobijenih u meta-analizi koju je 1998. objavila Grupa saradnika istraživača ranog karcinoma dojke (EBCTCG, eng. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*). EBCTCG dobija primarne podatke o svim relevantnim studijama, i objavljenim i neobjavljenim, u vezi sa karcinomom dojke rane faze i redovno dopunjava ove analize novim podacima. Glavni parametri praćenja ishoda adjuvantne terapije bili su preživljavanje bez znakova bolesti (DFS, eng. *disease-free survival*) i ukupno preživljavanje (OS, eng. *overall survival*). Meta-analize su omogućile upoređivanje ciklofosfamida, metotreksata i 5-fluorouracila (CMF) sa izostankom hemioterapije (19 ispitivanja koja obuhvataju 7523 pacijenta) i upoređivanjem režima koji sadrže doksorubicin sa CMF kao aktivne kontrole (6 ispitivanja koja obuhvataju 3510 pacijenata). Zajednička procena DFS i OS iz ovih ispitivanja uzeta je za izračunavanje dejstva CMF u odnosu na izostanak terapije. *Hazard ratio* za DFS kod CMF u poredenju sa izostankom hemioterapije bio je 0,76 (95% CI 0,71-0,82), a za OS 0,86 (95% CI 0,80-0,93). Na osnovu konzervativne procene dejstva CMF (niža dvostruka granica pouzdanosti od 95% odnosa rizika) i 75% zadržavanja dejstva CMF na DFS, utvrđeno je da se režimi koji sadrže doksorubicin smatraju neinferiornim u odnosu na CMF ako je gornja dvostruka granica pouzdanosti od 95% odnosa rizika niža od 1,06, tj. nije za više od 6% lošija od CMF. Sličan proračun za OS bi zahtevao granicu neinferiornosti od 1,02.

U šest randomizovanih ispitivanja u meta-analizi EBCTCG upoređivani su režimi koji sadrže doksorubicin sa CMF. Ispitano je ukupno 3510 žena sa ranim karcinomom dojke koji je zahvatio aksilarne limfne čvorove: oko 70% je bilo u premenopauzi, a 30% u postmenopauzi. U vreme meta-analize bilo je 1745 prvih rekurencija i 1348 smrtnih slučajeva. Analize su pokazale da su režimi koji sadrže doksorubicin zadržali bar 75% od početnog adjuvantnog efekta CMF na DFS i da su efikasni. *Hazard ratio* za DFS (dox: CMF) bio je 0,91 (95% CI 0,82-1,01), a za OS 0,91 (95% CI 0,81-1,03).

Najveća od 6 studija u meta-analizi EBCTCG, randomizovana, otvorena, multicentrična studija (NSABP B-15), sprovedena je na oko 2300 žena (80% u premenopauzi, 20% u postmenopauzi) sa ranim karcinomom dojke koji zahvata aksilarne limfne čvorove. U ovom ispitivanju je upoređivano 6 ciklusa konvencionalne terapije CMF sa 4 ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida (AC) i 4 ciklusa AC nakon čega su sledila 3 ciklusa CMF. Nisu primećene statistički značajne razlike u pogledu DFS ili OS.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Vrednost inicijalnog poluvremena distribucije iznosi oko 5 minuta, što ukazuje na brzo preuzimanje doksorubicina u tkiva, dok vrednost terminalnog poluvremena eliminacije iznosi 20-48 h, što pokazuje da je eliminacija leka iz tkiva spora.

Volumen distribucije u stanju ravnoteže u rasponu od 809 do 1214 L/m² potvrđuje snažno preuzimanje leka u tkiva. Vezivanje doksorubicina i njegovog glavnog metabolita doksorubicinola za proteine plazme iznosi oko 74 do 76% i nezavisno je od koncentracije doksorubicina u plazmi do 1,1 mikrograma/mL.

Doksorubicin se izlučivao u mleku jedne od pacijentkinja tokom dojenja, uz maksimalnu koncentraciju u mleku 24 sata nakon terapije, koja je bila oko 4,4 puta veća od odgovarajuće koncentracije u plazmi. Doksorubicin je bio prisutan u mleku i do 72 sata nakon terapije sa 70 mg/m² doksorubicina primenjenog intravenskom infuzijom u trajanju od 15 minuta i 100 mg/m² cisplatina primenjenog intravenskom infuzijom u trajanju od 26 sati. Maksimalna koncentracija doksorubicinola u mleku nakon 24 sata bila je 0,11 mikrograma/mL, a 24-časovni PIK je iznosio 9,0 mikrograma · h/mL, dok je PIK za doksorubicin bio 5,4 mikrograma · h/mL.

Doksorubicin ne prolazi hematoencefalnu barijeru.

Biotransformacija

Enzimaska redukcija na poziciji 7 i razlaganje daunozamin šećera do aglikona koje prati formiranje slobodnih radikala, čije lokalno stvaranje može doprineti kardiotoksičnom dejstvu doksorubicina. Dispozicija doksorubicinola (DOX-OL) kod pacijenata ograničena je brzinom formiranja, uz terminalno poluvreme eliminacije DOX-OL slično kao kod doksorubicina. Relativna izloženost DOX-OL-u u poređenju sa doksorubicinom, tj. odnos između PIK-a DOX-OL-a i PIK-a doksorubicina, u rasponu je od 0,4 do 0,6.

Eliminacija

Vrednost plazma klirensa je u rasponu od 324 do 809 mL/min/m² i pretežno se ostvaruje metabolizmom i bilijarnom ekskrecijom leka. Oko 40% doze se pojavljuje u žuči u toku 5 dana dok se samo 5-12% leka i njegovih metabolita pojavljuju u urinu za isti vremenski period. U urinu se < 3% doze pojavljuje kao DOX-OL nakon 7 dana.

Sistemske klirens doksorubicina je znatno smanjen kod gojaznih žena sa telesnom masom 130% većom od idealne. Zabeležena je znatna redukcija klirensa bez promene u volumenu distribucije kod gojaznih pacijenata u poređenju sa normalnim pacijentima sa telesnom masom manjom od 115% idealne telesne mase (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Pedijatrijska populacija

Nakon primene doza od 10-75 mg/m² doksorubicina grupi od 60 dece i adolescenata uzrasta od 2 meseca do 20 godina, klirens doksorubicina je u proseku iznosio 1143 ± 114 mL/min/m². Dalje analize su pokazale da je klirens kod 52 dece starije od 2 godine (1540 mL/min/m²) bio povećan u odnosu na odrasle. Međutim, klirens kod dece mlađe od 2 godine (813 mL/min/m²) je bio smanjen u odnosu na stariju decu i približio se vrednostima klirensa koje su određene kod odraslih (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Gerijatrijska populacija

Iako je ispitivana farmakokinetika kod starijih pacijenata (≥ 65 godina života), ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu starosti pacijenta.

Pol

Objavljena klinička studija koja je obuhvatila 6 muškaraca i 21 ženu bez prethodne terapije antraciklinima pokazala je značajno veći prosečni klirens doksorubicina kod muškaraca u odnosu na žene (1088 mL/min/m² u odnosu na 433 mL/min/m²). Međutim, terminalno poluvreme eliminacije doksorubicina je bilo duže kod muškaraca u poređenju sa ženama (54 sata u odnosu na 35 sati).

Rasa

Uticaj rase na farmakokinetiku doksorubicina nije ispitivan.

Oštećenje funkcije jetre

Klirens doksorubicina i doksorubicinola je smanjen kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Uticaj funkcije bubrega na farmakokinetiku doksorubicina nije ispitivan.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeneza i mutageneza

Doksorubicin je pokazao genotoksičnost u nizu *in vitro* ili *in vivo* ispitivanja. Povećanje incidencije tumora dojke je prijavljeno kod pacova, a kod ženki pasa je uočena tendencija odlaganja ili obustavljanja sazrevanja folikula.

Oštećenje fertiliteta

Doksorubicin je pokazao toksičnost na muške reproduktivne organe u ispitivanjima na životinjama izazivajući atrofiju testisa, difuznu degeneraciju semevoda i hipospermiju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina, 10%;

Natrijum-hlorid;

Voda za injekcije.

6.2. 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 infuziona linija ispere između primene ova dva leka. Treba izbegavati kontakt supstance sa aluminijumom.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: dve (2) godine.

Tečnost izvucite iz bočice neposredno pre upotrebe. Sa mikrobiološkog gledišta, lek treba odmah upotrebiti.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Sa mikrobiološkog stanovišta, razblaženi 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.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2°-8°C u frižideru, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od smeđeg stakla (tip I) koja sadrži 5 mL odnosno 25 mL rastvora za koncentrat za infuziju, sa čepom od halobutil gume (obloženim fluoropolimerom) i aluminijumskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu staklenu bočicu i Uputstvo za lek.

Veličina pakovanja:

Jedna bočica od 5 mL sadrži 10 mg doksorubicin-hidrohlorida

Jedna bočica od 25 mL sadrži 50 mg doksorubicin-hidrohlorida

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

Isključivo za jednokratnu upotrebu.

Rukovati prema uputstvima za citostatike.

Preporučuje se da se kao infuzioni rastvor koristi natrijum-hlorid 0,9% m/v, 5% glukoza m/v, ili natrijum-hlorid i glukoza (videti odeljak 4.2).

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.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD, Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Doxorubicin Ebewe 10 mg/5 mL: 515-01-04566-18-001

Doxorubicin Ebewe 50 mg/25 mL: 515-01-04567-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.11.2003.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2019.