

## 1. NÁZOV LIEKU

Doxorubicin medac 2 mg/ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

1 ml obsahuje 2 mg doxorubicíniumchloridu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje 10 mg doxorubicíniumchloridu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 10 ml obsahuje 20 mg doxorubicíniumchloridu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 25 ml obsahuje 50 mg doxorubicíniumchloridu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 75 ml obsahuje 150 mg doxorubicíniumchloridu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 100 ml obsahuje 200 mg doxorubicíniumchloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Liek obsahuje chlorid sodný (3,5 mg sodíka v 1 ml). Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Liek je číry, červený roztok bez čiaštočiek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Doxorubicín je cytotoxický liek, ktorý je indikovaný pri nasledujúcich neoplastických ochoreniach:

- Malobunkový karcinóm pľúc (SCLC)
- Karcinóm prsníka
- Rekurentný ovariálny karcinóm
- Systémová liečba lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu močového mechúra
- Intravezikálna profylaxia rekurencií superficiálneho karcinómu močového mechúra po transuretrálnej resekcii
- Neoadjuvantná a adjuvantná liečba osteosarkómu
- Pokročilý sarkóm mäkkých tkanív u dospelých
- Ewingov sarkóm
- Hodgkinova choroba
- Non-Hodgkinov lymfóm
- Akútna lymfatická leukémia
- Akútna myeloblastická leukémia
- Pokročilý mnohopočetný myelóm
- Pokročilý alebo rekurentný karcinóm endometria
- Wilmsov tumor
- Pokročilý papilárny/folikulárny karcinóm štítnej žľazy
- Anaplastický karcinóm štítnej žľazy
- Pokročilý neuroblastóm

Doxorubicín sa často používa v kombinovaných chemoterapeutických režimoch s inými cytostatikami.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba doxorubicínom sa má začať konzultáciou s lekárom, ktorý má rozsiahle skúsenosti v cytostatickej liečbe alebo po takejto konzultácii.

Z dôvodu rizika letálnej kardiomyopatie sa majú pred každou aplikáciou zvážiť pre individuálneho pacienta riziká a prínosy.

### Pre intravenózne použitie

Intravenózne podávanie:

Dávkovanie doxorubicínu závisí od dávkovacieho režimu, celkového stavu a predchádzajúcej liečby pacienta.

Odporúča sa neprekračovať celkovú kumulatívnu životnú dávku doxorubicínu (vrátane príbuzných liekov, ako je daunorubicín) 450 – 550 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela, aby sa zabránilo vzniku kardiomyopatie. Ak sú pacienti so súbežným ochorením srdca ožarovaní v oblasti mediastína a/alebo srdca, pred liečbou alkylujúcimi látkami alebo súbežnou liečbou potenciálne kardiotoxickými látkami a u vysokorizikových pacientov (s arteriálnou hypertenziou trvajúci dlhšie ako 5 rokov, s predchádzajúcim poškodením koronárnych ciev, srdcových chlopní alebo poškodením myokardu, vo veku nad 70 rokov) sa nemá prekročiť maximálna celková dávka 400 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela a funkcia srdca sa má u týchto pacientov sledovať (pozri časť 4.4).

Roztok sa podáva v 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy formou voľne tečúcej intravenózne infúzie do veľkej žily s použitím infúzneho setu po dobu 2 až 3 minút. Tento postup minimalizuje riziko vzniku trombózy alebo perivenózne extravazácie, ktoré môžu viesť k závažnej lokálnej celulitíde a nekróze.

Dávka sa zvyčajne vypočítava na základe plochy telesného povrchu. V prípade, že sa doxorubicín podáva samostatne, odporúča sa rozmedzie dávok 60 – 75 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu každé tri týždne. Ak sa používa v kombinácii s inými protinádorovými látkami, dávky doxorubicínu by sa mali znížiť na 30 – 40 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne.

Pre pacientov, ktorí nemôžu dostávať celú dávku (napr. v prípade imunosupresie, vysokého veku), je alternatívne dávkovanie 15 – 20 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela týždenne.

### Pacienti s predchádzajúcou rádioterapiou

Pacienti, ktorí predtým podstúpili rádioterapiu mediastinálnej/perikardiálnej oblasti, by nemali užívať doxorubicín v celkovej kumulatívnej dávke presahujúci 400 mg/m<sup>2</sup>.

### Starší pacienti

Dávkovanie je potrebné znížiť u starších pacientov.

### Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí

Dávkovanie u detí sa má znížiť, pretože sú vystavené zvýšenému riziku srdcovej toxicity, predovšetkým neskorej toxicity. Je potrebné očakávať myelotoxicitu s najnižšími hodnotami na 10. až 14. deň od začiatku liečby. Maximálna kumulatívna dávka u detí je 400 mg/m<sup>2</sup>.

### Porucha funkcie pečene

Ak je poškodená funkcia pečene, dávkovanie sa má znížiť podľa nasledujúcej tabuľky:

Sérové hladiny bilirubínu	Retencia BSP	Odporúčaná dávka
20 - 50 µmol/l	9 - 15 %	50 % obvyklej dávky
nad 50 µmol/l	nad 15 %	25 % obvyklej dávky

### Porucha funkcie obličiek

V prípadoch renálnej insuficiencie s GFR menej ako 10 ml/min sa má podať 75 % vypočítanej dávky.

### Obézni pacienti

U obéznych pacientov bude možno potrebné zvážiť nižšiu úvodnú dávku alebo predĺžený dávkovací interval (pozri časť 4.4).

### Pre intravezikálne použitie

Intravezikálne podávanie:

Doxorubicín sa môže podávať intravezikálnou instiláciou pri liečbe superficiálneho karcinómu močového mechúra a na prevenciu relapsu po transuretrálnej resekcii (T.U.R). Odporúčaná dávka pre intravezikálnu liečbu superficiálneho karcinómu močového mechúra je 30 – 50 mg v 25 – 50 ml fyziologického roztoku na instiláciu. Optimálna koncentrácia je približne 1 mg/ml. Roztok má zotrvať v močovom mechúre po dobu 1 – 2 hodín. Počas tejto doby sa má pacient otáčať o 90° každých 15 minút. Pacienta je potrebné upozorniť, aby neprijímal žiadne tekutiny v priebehu 12 hodín pred instiláciou (to má znížiť tvorbu moču na približne 50 ml/hod), aby sa zabránilo neželanému zriedeniu s močom. Instilácia sa môže zopakovať s intervalom 1 týždeň až 1 mesiac v závislosti od toho, či je liečba terapeutická alebo profylaktická.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### Kontraindikácie pre intravenózne podávanie:

- perzistentná myelosupresia alebo závažná stomatitída, ktorá sa vyskytla počas predchádzajúcej cytotoxickej liečby a/alebo ožarovania
- celková infekcia
- závažná porucha funkcie pečene
- závažná arytmia, zlyhanie srdca, predchádzajúci srdcový infarkt, akútne zápalové srdcové ochorenie
- predchádzajúca liečba antracyklínmi s maximálnymi kumulatívnymi dávkami (pozri časť 4.4)
- zvýšená náchylnosť na krvácanie
- dojčenie

### Kontraindikácie pre intravezikálne podávanie:

- invazívne tumory, ktoré prenikli močovým mechúrom (za T1)
- infekcie močového traktu
- zápal močového mechúra
- problémy s katetrizáciou napr. uretrálna stenóza
- hematúria
- dojčenie

Dávka sa nemá opakovať v prípade výskytu alebo rozvoja útlmu kostnej drene alebo bukálnej ulcerácie. Bukálnej ulcerácii môže predchádzať varovný pocit pálenia v ústach a na tvári a podanie ďalšej dávky sa za prítomnosti tohto príznaku neodporúča.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tak ako každá iná chemoterapia, aj liečba Doxorubicinom medac sa má vykonávať len pod dozorom kvalifikovaného lekára so skúsenosťami v používaní chemoterapeutických liekov. Primeraný manažment liečby a jej komplikácií je možný len v prípade, že sú plne dostupné adekvátne diagnostické a liečebné prostriedky.

Pred začiatkom liečby doxorubicínom sa pacienti majú zotaviť z akútnych toxicít predchádzajúcej cytotoxickej liečby (ako je stomatitída, neutropénia, trombocytopenia a generalizované infekcie).

Pred začiatkom liečby doxorubicínom a počas nej sa odporúčajú nasledujúce monitorovacie vyšetrenia (ako často sa budú vykonávať tieto vyšetrenia závisí od celkového stavu, dávky a súbežnej liečby):

- röntgen pľúc a hrudníka a EKG
- pravidelné sledovanie srdčej funkcie (LVEF pomocou napr. EKG, ultrazvukovej kardiografie a MUGA snímku)
- denná kontrola zmien sliznice v ústnej dutine a hltane
- krvné testy: hematokrit, krvné doštičky, diferenciálny počet bielych krviniek, AST, ALT, LDH, bilirubín, kyselina močová.

##### Kardiálna toxicita

Kardiotoxicity je rizikom antracyklínovej liečby, ktorá sa môže prejavovať včasnými (t.j. akútnymi) alebo neskorými (t.j. oneskorenými) udalosťami.

Včasné (t.j. akútne) udalosti:

Včasná kardiotoxicity doxorubicínu pozostáva hlavne zo sínusovej tachykardie a/alebo EKG abnormalít, ako sú nešpecifické zmeny ST-T vlny. Boli tiež zaznamenané tachyarytmie, vrátane predčasných ventrikulárnych kontrakcií a ventrikulárnej tachykardie, bradykardie, rovnako ako atrioventrikulárna blokáda alebo ramienková blokáda. Tieto symptómy zvyčajne naznačujú akútnu prechodnú toxicitu. Sploštenie a rozšírenie QRS-komplexu nad limity normálu môže naznačovať kardiomyopatiu indukovanú doxorubicínumchloridom. U pacientov s normálnou východiskovou hodnotou LVEF (=50 %) zníženie absolútnej hodnoty o 10 % alebo pokles pod hranicu 50 % spravidla naznačuje srdcovú dysfunkciu a v tejto situácii sa má liečba doxorubicínumchloridom starostlivo zvážiť.

Neskoré (t.j. oneskorené) udalosti:

Oneskorená kardiotoxicity sa zvyčajne vyvinie neskôr v priebehu liečby doxorubicínom alebo v priebehu 2 až 3 mesiacov po ukončení liečby, avšak boli tiež zaznamenané aj neskoršie udalosti, niekoľko mesiacov až rokov po skončení liečby. Oneskorená kardiomyopatia sa prejavuje zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) a/alebo prejavmi a príznakmi kongestívneho srdcového zlyhania (CHF), ako je dyspnoe, pľúcny edém, posturálny edém, kardiomegália a hepatomegália, oligúria, ascites, pleurálny výpotok a galopový rytmus. Boli tiež zaznamenané subakútne účinky, ako je perikarditída/myokarditída. Najzávažnejšou formou kardiomyopatie vyvolanej antracyklínmi je život ohrozujúce CHF a predstavuje toxicitu lieku, ktorá obmedzuje kumulatívnu dávku.

Funkcia srdca sa má hodnotiť pred začatím liečby doxorubicínom a musí sa sledovať v priebehu liečby na minimalizáciu rizika spôsobujúceho závažnú srdcovú poruchu. Riziko sa môže znížiť pravidelným sledovaním LVEF počas liečby s okamžitým vysadením doxorubicínu pri prvom prejave poruchy funkcie. Vhodnou kvantitatívnou metódou opakovaného hodnotenia funkcie srdca (hodnotenie LVEF) je viacstupovú rádionuklidovú angiografiu (MUGA) alebo echokardiografiu (ECHO). Odporúča sa vyhodnotenie východiskovej funkcie srdca pomocou EKG a MUGA snímku alebo ECHO, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre zvýšenú kardiotoxicity. MUGA alebo ECHO vyšetrenia LVEF sa majú vykonávať opakovane, hlavne pri vyšších, kumulatívnych dávkach antracyklínov. Počas celej doby sledovania sa má používať rovnaká technika vyšetrovania.

Pravdepodobnosť rozvoja CHF, odhadovaná na približne 1 % až 2 % pri kumulatívnej dávke 300 mg/m<sup>2</sup>, sa pomaly zvyšuje až do celkovej kumulatívnej dávky 450 - 550 mg/m<sup>2</sup>. Riziko rozvoja CHF sa potom prudko zvyšuje a neodporúča sa prekračovať maximálnu kumulatívnu dávku 550 mg/m<sup>2</sup>. Ak má pacient iné potenciálne rizikové faktory kardiotoxicity (kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze, predchádzajúca liečba s inými antracyklínmi alebo antracéndiónmi, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia mediastinálnej/perikardiálnej oblasti a súbežné používanie liekov, ktoré sú schopné potláčať kontraktilitu srdca, vrátane cyklofosfamidu a 5-fluóruuracilu), môže sa objaviť kardiotoxicita v súvislosti s doxorubicínom pri nižších kumulatívnych dávkach a funkcia srdca sa má starostlivo sledovať.

Je pravdepodobné, že toxicita doxorubicínu a iných antracyklínov alebo antracéndiónov je aditívna. Premedikácia digoxínom (250 µg denne, ktorá má začať 7 dní pred podaním doxorubicínu) preukázala ochranný účinok voči kardiotoxicite.

### Myelosupresia

Zaznamenal sa vysoký výskyt útlmu kostnej drene, predovšetkým leukocytov, ktorá si vyžaduje starostlivé hematologické sledovanie. Pri odporúčanej dávkovacej schéme je leukopénia zvyčajne dočasná, pričom jej najnižšia hodnota sa dosiahne medzi 10. a 14. dňom po liečbe a k normalizácii dôjde do 21. dňa. Predpokladá sa, že počas liečby vhodnými dávkami doxorubicínu bude počet bielych krviniek iba 1 000/mm<sup>3</sup>. Je potrebné sledovať aj počet červených krviniek a krvných doštičiek, pretože aj ich hladiny môžu byť znížené. Medzi klinické následky závažnej myelosupresie patrí horúčka, infekcie, sepsa/septikémia, septický šok, hemorágia, tkanivová hypoxia alebo úmrtie.

Myelosupresia sa častejšie vyskytuje u pacientov, ktorí podstúpili rozsiahlu rádioterapiu, mali nádorovú infiltráciu kosti, poruchu funkcie pečene (pokiaľ neboli dávky náležite znížené) a súbežnú liečbu s inými myelosupresívnymi látkami. Hematologická toxicita môže vyžadovať zníženie dávky alebo vysadenie alebo oneskorenie liečby doxorubicínom. Pretrvávajúca závažná myelosupresia môže zapríčiniť superinfekciu alebo hemorágiu. Z dôvodu myelosupresívnych účinkov sa vyžaduje starostlivé hematologické sledovanie.

Výskyt sekundárnej akútnej myeloidnej leukémie s preleukemickou fázou alebo bez nej sa zriedkavo zaznamenal u pacientov súbežne liečených doxorubicínom spolu s antineoplastickými látkami poškodzujúcimi DNA. Takéto prípady by mohli mať krátku (1-3 roky) inkubačnú dobu.

### Rádioterapia

Zvláštna opatnosť je závažná u pacientov, ktorí predtým podstúpili rádioterapiu, podstupujú rádioterapiu súbežne alebo sa chystajú na rádioterapiu. Títo pacienti sú vystavení špeciálnemu riziku lokálnych reakcií v ožarovanej oblasti (fenomén návratu reakcie) pri používaní doxorubicínu. V tejto súvislosti bola zaznamenaná závažná, niekedy fatálna, hepatotoxicita (poškodenie pečene). Predchádzajúce ožarovanie mediastína zvyšuje kardiotoxicitu doxorubicínu. Kumulatívna dávka 400 mg/m<sup>2</sup> sa nesmie prekročiť obzvlášť v tomto prípade.

### Imunosupresia

Doxorubicín je silné avšak dočasné imunosupresívum. Na zabránenie sekundárnej infekcie sa majú robiť príslušné opatrenia.

### Vakcíny

Tento liek sa zvyčajne neodporúča v kombinácii so živými, oslabenými vakcínami. Je potrebné sa vyhýbať kontaktu s osobami, ktoré boli nedávno očkované proti detskej obrne.

### Zvýšená toxicita

Zaznamenalo sa, že doxorubicín môže zvýšiť závažnosť toxicity iných typov protinádorovej liečby, ako je cyklofosfamidom indukovaná hemoragická cystitída, mukozitída indukovaná rádioterapiou, hepatotoxicita 6-merkaptopurínu a toxicita streptozocínu alebo metotrexátu (pozri časť 4.5).

### Porucha funkcie pečene

Toxicita odporúčaných dávok doxorubicínu sa zvyšuje poruchou funkcie pečene. Pred individuálnym dávkovaním sa odporúča vyšetriť funkciu pečene pomocou bežných klinických laboratórnych testov, ako je AST, ALT, alkalická fosfatáza, bilirubín a BSP. V prípade potreby sa má dávkovanie náležite znížiť (pozri časť 4.2).

### Karcinogenéza, mutagenéza a porucha fertility

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

U žien môže doxorubicín spôsobiť amenoreu. Zdá sa, že ovulácia a menštruácia sa obnovia po ukončení liečby, hoci sa môže vyskytnúť predčasná menopauza.

Doxorubicín je mutagénny a môže indukovať chromozomálne poškodenie ľudských spermíí. Oligospermia alebo azospermia môže byť trvalá; avšak zaznamenalo sa, že v niektorých prípadoch počty spermíí dosiahli normálnych hodnot. Môže k tomu dôjsť niekoľko rokov po skončení liečby.

### Reakcie v mieste podania

Lokálny erytémový pruh pozdĺž žily rovnako ako začervenanie pokožky môžu signalizovať príliš rýchle podanie lieku.

Pri intravenóznom podaní doxorubicínu je pocit pichania alebo pálenia príznakom extravazácie. A hoci je návrat krvi pri aspirácii v infúznej ihle správny, injekcia alebo infúzia sa má ihneď ukončiť a začať podávať do inej žily. V prípade neúmyselnej extravazácie sa má miesto vpichu chladiť ľadom. K minimalizácii nekrózy okolných tkanív sa môže aplikovať lokálna injekcia dexametazónu alebo hydrokortizónu. Lokálne sa môže použiť 1 % hydrokortizónový krém.

Doxorubicín sa nesmie podávať intratekálne ani intramuskulárne alebo dlhotrvajúcou infúziou. Priama intravenózna infúzia sa neodporúča kvôli poškodeniu tkaniva, ktoré sa môže vyskytnúť, ak do tkanív prenikne infúzia. V prípade použitia centrálného katétra sa odporúča infúzia doxorubicínu v 0,9 % injekčnom roztoku chloridu sodného.

### Iné

Opatrnosť je tiež potrebná počas súbežnej alebo predošlej rádioterapie mediastinálnej/perikardiálnej oblasti alebo po liečbe s inými kardiotoxickými látkami.

Doxorubicín môže vyvolať hyperurikémiu ako dôsledok nadmerného purínového katabolizmu, ktorý sprevádza liekom indukovaný rýchly rozpad neoplastických buniek (syndróm nádorového rozpadu) (pozri časť 4.8). Po úvodnej liečbe sa majú vyšetriť hladiny kyseliny močovej v krvi, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu. Hydratácia, alkalizácia moču a profylaxia alopurinolom na prevenciu hyperurikémie môžu minimalizovať možné komplikácie syndrómu nádorového rozpadu.

### Intravezikálne podanie

Intravezikálne podávanie doxorubicínu môže vyvolať symptómy chemickej cystitídy (t.j. dyzúria, časté močenie, noktúria, strangúria, hematúria, nekroza steny močového mechúra).

Špeciálna pozornosť sa vyžaduje pri problémoch s katetrizáciou (t.j. uretrálna obštrukcia spôsobená preniknutím intravezikulárneho tumoru).

Intravezikálne podávanie je kontraindikované v prípade tumorov, ktoré prenikli močovým mechúrom (za T1).

Intravezikálny spôsob podávania sa nemá skúšať u pacientov s invazívnymi tumormi, ktoré prenikli stenou močového mechúra, s infekciami močového traktu, so zápalovými ochoreniami močového mechúra.

Pacientov treba informovať, že moč môže mať červenkastú farbu, predovšetkým v prvej vzorke po podaní, ale aj o tom, že to nie je dôvod na obavy.

Tento liek obsahuje 3,5 mg sodíka v 1 ml infúzneho roztoku doxorubicíniumchloridu. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie iných protinádorových látok, napr. antracyklínov (daunorubicín, epirubicín, idarubicín), cisplatiny, cyklofosfamidu, cyklosporínu, cytarabínu, dakarbazínu, daktinomycínu, fluóruracilu, mitomycínu C a taxánov môže zosilniť riziko doxorubicínom indukovaného chronického srdcového zlyhania. Eliminácia doxorubicínu sa významne zmenila, keď sa podával ihneď po krátkej intravenózne infúzii paklitaxelu. Súbežné podávanie paklitaxelu spôsobuje zníženie clearance doxorubicínu a takisto bol pozorovaný vyšší počet neutropenických epizód a epizód stomatitídy.

Zvýšená kardiotoxicita sa objavila aj po súbežnom podaní kardioaktívnych liekov, napr. blokátorov kalciového kanála a verapamilu (so zvýšením maximálnych hladín doxorubicínu, eliminačného polčasu a distribučného objemu). Počas liečby doxorubicínom sa znižuje biologická dostupnosť digoxínu. Vyžaduje sa starostlivé monitorovanie srdcových funkcií vo všetkých takýchto súbežných liečebných režimoch.

Používanie trastuzumabu v kombinácii s antracyklínmi (ako je doxorubicín) súvisí s vysokým kardiotoxickým rizikom. Trastuzumab a antracyklíny sa nemajú používať v kombinácii, s výnimkou dobre kontrolovaných klinických štúdií, kde je srdcová funkcia sledovaná. Keď sa antracyklíny používajú po ukončení liečby trastuzumabom, môže sa zvýšiť riziko kardiotoxicity. Ak je to možné, medzi ukončením liečby trastuzumabom a začiatkom antracyklínovej liečby má uplynúť dostatočne dlhý interval (až do 22 týždňov). Starostlivé monitorovanie funkcie srdca je životne dôležité.

Doxorubicín podlieha metabolizmu prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP450) a je substrátom pre Pgp transportér. Súbežné podávanie inhibítorov CYP450 a/alebo Pgp by mohlo spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií doxorubicínu a tým zvýšiť toxicitu. Naopak súbežné podávanie induktorov CYP450, ako je rifampicín a barbituráty, by mohlo znížiť plazmatické koncentrácie doxorubicínu a znížiť účinnosť.

Cyklosporín, inhibítor CYP3A4 a Pgp, zvýšil AUC doxorubicínu o 55 % a doxorubicinolu o 350 %. Kombinácia si môže vyžadovať úpravu dávky. Preukázalo sa tiež, že cimetidín znižuje plazmatický klírens a zvyšuje AUC doxorubicínu.

Ak po liečbe doxorubicínom nasledovalo podanie cyklofosfamidu, bolo hlásené zvýšené množstvo hemoragických cystitíd.

Absorpcia antiepileptík (napr. karbamazepínu, fenytoínu, valproátu) sa pri súbežnej liečbe doxorubicínom znižuje.

Keďže sa doxorubicín rýchlo metabolizuje a eliminuje prevažne biliárnym systémom, súbežné podanie známych hepatotoxických chemoterapeutík (napr. merkaptopurínu, metotrexátu, streptozocínu) môže potenciálne zvýšiť toxicitu doxorubicínu ako dôsledok zníženého hepatálneho clearance lieku. Dávkovanie doxorubicínu sa musí upraviť, ak je nevyhnutná súbežná liečba hepatotoxickými liekmi.

Porucha krvotvorby bola pozorovaná pri súbežnom podávaní liekov ovplyvňujúcich funkciu kostnej drene (napr. deriváty amidopyrínu, antiretrovirotiká, chloramfenikol, fenytoín, sulfónamidy). Zvýšenie neutropénie a trombocytopenie bolo hlásené po súčasnom použití progesterónu. Počas liečby doxorubicínom sa môže vyskytnúť značná nefrotoxicita Amfotericínu B. Po súbežnom podávaní doxorubicínu s ritonavírom sa zaznamenali zvýšené sérové koncentrácie doxorubicínu.

Toxické účinky liečby doxorubicínom sa môžu zvýšiť v kombinácii s inými cytostatikami (napr. cytarabínom, cisplatinou, cyklofosfamidom). Zaznamenali sa nekrózy hrubého čreva s masívnou hemorágiou a závažné infekcie v súvislosti s kombinovanou liečbou s cytarabínom.

Klozapín môže zvýšiť riziko a závažnosť hematologickej toxicity doxorubicínu.

Doxorubicín je silná, rádiosenzibilizačná látka („rádiosenzibilizátor“) a návrat reakcie z ožiarenia ním indukovaný môže byť život ohrozujúci. Akákoľvek predchádzajúca, súbežná alebo následná rádioterapia môže zvýšiť kardiotoxicitu alebo hepatotoxicitu doxorubicínu.

Doxorubicín môže vyvolať exacerbácie hemoragickej cystitídy spôsobenej predchádzajúcou liečbou cyklofosfamidom.

Doxorubicín môže znížiť biologickú dostupnosť digoxínu pri perorálnom podávaní.

Liečba doxorubicínom môže viesť k zvýšeniu sérovej hladiny kyseliny močovej, a preto môže byť nevyhnutná úprava dávky liečiv znižujúcich hladinu kyseliny močovej.

Živé vakcíny sa nesmú aplikovať počas liečby doxorubicínom z dôvodu rizika generalizovaného ochorenia, ktoré by mohlo byť smrteľné. Riziko sa zvyšuje u pacientov s imunosupresiou spôsobenou základným ochorením. Počas liečby doxorubicínom sa majú pacienti vyhýbať aj kontaktu s osobami, ktoré boli nedávno zaočkované proti detskej obrne.

Súbežné podávanie heparínu a doxorubicínu môže viesť k zvýšeniu rýchlosti klirensu doxorubicínu. Navyše sa môžu vytvárať zrazeniny, ktoré vedú k strate účinnosti oboch liekov (pozri časť 6.2).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Doxorubicín sa nemá podávať počas gravidity. Vo všeobecnosti sa majú cytostatiká podávať počas gravidity len v prípade striktnej indikácie a v prípade, že prínos pre matku prevýši možné riziká pre plod. V štúdiách na zvieratách preukázal doxorubicín embryo-, fetó- a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Ženy nemajú otehotnieť počas liečby a ešte 6 mesiacov po liečbe. Mužom liečeným doxorubicínom sa odporúča, aby počas liečby a ešte 6 mesiacov po liečbe nespodili dieťa.

Muži a ženy majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 6 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.4).

##### Dojčenie

Zaznamenalo sa, že u ľudí sa doxorubicín vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Keďže používanie doxorubicínu počas dojčenia je kontraindikované, počas liečby doxorubicínom sa má dojčenie prerušiť (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

U žien môže doxorubicín vyvolať neplodnosť počas obdobia podávania lieku. Mužom liečeným doxorubicínom sa odporúča, aby sa pred liečbou informovali o možnostiach kryokonzervácie (alebo kryoprezervácie) spermií z dôvodu možnej reverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou doxorubicínom.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Z dôvodu častého výskytu nauzey a vracania sa treba vyhýbať vedeniu vozidla a obsluhu strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Liečba doxorubicínom často spôsobuje nežiaduce účinky a niektoré z týchto účinkov sú dostatočne závažné na to, aby bol pacient starostlivo sledovaný. Frekvencia a typ nežiaducich účinkov sú ovplyvnené rýchlosťou podávania a dávkovaním. Supresia kostnej drene je akútny nežiaduci účinok obmedzujúci dávku, je však väčšinou dočasný. Klinické následky toxicity kostnej drene/hematologickej toxicity doxorubicínu môžu byť horúčka, infekcie, sepsa/septikémia, hemorágie, tkanivová hypoxia alebo úmrtie. Nauzea a vracanie rovnako ako alopecia sa pozorovali takmer u všetkých pacientov.

V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce udalosti zoradené pod názvom frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. Na hodnotenie nežiaducich účinkov sa budú používať nasledujúce stanovené frekvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	Časté:	Sepsa, septikémia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Zriedkavé:	Sekundárna akútna myeloidná leukémia, keď sa podáva v kombinácii s antineoplastickými liekmi, ktoré poškodzujú DNA (pozri časť 4.4); syndróm rozpadu nádoru;
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté:	Útlm kostnej drene, leukopénia (pozri časť 4.4);
	Neznáme:	Trombocytopénia, anémia (pozri časť 4.4);
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé:	Anafylaktické reakcie
Poruchy endokrinného systému	Neznáme:	Návaly horúčavy
Poruchy oka	Zriedkavé:	Konjunktivitída, lakrimácia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté:	Kardiotoxicita, t.j. kardiomyopatia (2 %; napr. zníženie LVEF, dyspnoe); EKG zmeny (napr. sínusová tachykardia, kongestívne srdcové zlyhanie; tachyarytmia, ventrikulárna tachykardia, bradykardia, ramienková blokáda)
	Neznáme:	Arytmia; závažné srdcové zlyhanie sa môže objaviť náhle, bez varovných EKG zmien
Poruchy ciev	Menej časté:	Fleboskleróza
	Neznáme:	Tromboflebitída, tromboembólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme:	Bronchospazmus, radiačná pneumonitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p>Časté: Nauzea; vracanie; anorexia; hnačka; Mukozitída sa najčastejšie vyskytuje 5 až 10 dní po liečbe a zvyčajne začína ako pocit pálenia v ústach a hltane. Môže postihovať vagínu, konečník a pažerák a môže sa vyvinúť do ulcerácie s rizikom sekundárnej infekcie a zvyčajne ustúpi v priebehu 10 dní. Mukozitída môžu byť závažná u pacientov, ktorí predtým podstúpili ožiarenie slizníc.</p> <p>Menej časté: Gastrointestinálne krvácanie, bolesti brucha; ulcerácia a nekróza hrubého čreva; stomatitída; ezofagitída</p>
Poruchy pečene a žlčových ciest	<p>Neznáme: Hepatotoxičita, prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov (pozri časť 4.4)</p>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p>Časté: Alopecia</p> <p>Menej časté: Návrat kožnej reakcie z dôvodu predchádzajúcej rádioterapie</p> <p>Zriedkavé: Urtikária; nekróza tkaniva; lokálne erytematózne reakcie pozdĺž žily, ktorá sa používala na injekciu, hyperpigmentácia nechtových lôžok, onycholýza, kožné riasy (predovšetkým u detí)</p> <p>Neznáme: Tkanivová hypoxia, syndróm palmoplantárnej erytrodysestézie</p>
Poruchy obličiek a močových ciest	<p>Časté: Hemoragická cystitída; Lokálne reakcie (chemická cystitída) sa môžu objaviť pri intravezikálnej liečbe (t.j. dyzúria, časté močenie, noktúria, strangúria, hematúria, nekróza steny močového mechúra)</p> <p>Neznáme: Renálne poškodenie, akútne renálne zlyhanie; hyperurikémia (pozri časť 4.4)</p>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<p>Neznáme: Doxorubicín môže spôsobiť neplodnosť počas obdobia podávania lieku. Aj keď sa zdá, že ovulácia a menštruácia sa obnoví po ukončení liečby, existujú len nedostatočné informácie o obnove mužskej fertility. Amenorea, oligospermia, azoospermia (pozri časť 4.4)</p>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<p>Menej časté: Dehydratácia</p> <p>Zriedkavé: Anafylaktické reakcie, zimnica, horúčka, závrat</p> <p>Neznáme: Pálčivý alebo pálivý pocit v mieste podania (pozri časť 4.4); mdloba/slabosť; červené sfarbenie moča</p>

Chirurgické a liečebné postupy	Neznáme:	Extravazácia môže viesť k závažnej celulitíde, vzniku pľuzgierov a lokálnej tkanivovej nekróze, ktorá si môže vyžadovať chirurgické opatrenia (vrátane kožných štepov)
--------------------------------	----------	--

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

Fax: + 421 2 507 01 237

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## **4.9 Predávkovanie**

Symptómy predávkovania sú pravdepodobne dôsledkom prehlbenia farmakologického účinku doxorubicínu. Bolo dokázané, že jednotlivé dávky 250 mg a 500 mg doxorubicínu sú fatálne. Takéto dávky môžu spôsobiť akútnu degeneráciu myokardu do 24 hodín a závažnú myelosupresiu, ktorá jej najväčšia 10. až 15. deň po podaní. Do 6 mesiacov po predávkovaní sa môže objaviť oneskorené zlyhanie srdca. V tomto čase sa má liečba sústrediť na podporu pacienta. Zvláštna pozornosť sa má venovať prevencii a liečbe možného závažného krvácania alebo infekcií, ktoré vznikajú sekundárne ako následok závažnej, pretrvávajúcej depresie kostnej drene. Možno zvážiť podanie krvnej transfúzie a ošetrovania reverznou bariérou. Hemoperfúzia ihneď po predávkovaní sa osvedčila tiež ako prostriedok prvej pomoci.

Oneskorené srdcové zlyhanie sa môže objaviť až do 6 mesiacov po predávkovaní. Pacientov treba starostlivo sledovať a ak sa objavia príznaky srdcového zlyhania, liečiť ich obvyklými metódami.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká (antracyklíny a podobné liečivá)

ATC kód: L01DB01

Doxorubicín je antracyklínové antibiotikum. Mechanizmom jeho antiproliferatívneho účinku je cytotoxické pôsobenie, najmä interkaláciou do DNA, inhibíciou enzýmu topoizomerázy II a tvorbou vysoko reaktívnych kyslíkových radikálov. Všetky tieto mechanizmy narušujú syntézu DNA: interkalácia molekuly doxorubicínu vedie k inhibícii RNA- a DNA-polymeráz prostredníctvom rušenia rozpoznávania báz a špecifikácie ich sekvencie. Inhibíciou topoizomerázy II sa zabraňuje opätovnému spojeniu oboch vlákien DNA. Štiepenie DNA je tiež spôsobené chemickou reakciou s vysoko reaktívnymi kyslíkovými zlúčeninami, ako je hydroxylový radikál OH<sup>•</sup>. Dôsledkom tohto pôsobenia dochádza k mutagénze a chromozomálnej aberácii.

Citlivosť tkanív na toxické pôsobenie doxorubicínu súvisí predovšetkým s proliferatívnou aktivitou

zdravého tkaniva. Preto dochádza k poškodeniu najmä kostnej drene, gastrointestinálneho traktu a pohlavných žliaz.

Hlavnou príčinou zlyhania liečby doxorubicínom a inými antracyklínmi je rozvoj rezistencie. Keďže primárnym cieľom jeho pôsobenia je bunková membrána, zvažuje sa použitie antagonistov vápnika napr. verapamilu ako jeden zo spôsobov zabránenia vzniku rezistencie. Verapamil inhibuje pomalé vápnikové kanály a môže zvýšiť bunkové vychytávanie doxorubicínu. Pri pokusoch na zvieratách došlo za použitia kombinácie doxorubicínu a verapamilu k rozvoju závažných nežiaducich účinkov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznei injekcii je doxorubicín z krvi rýchlo vychytávaný a distribuovaný do tkanív vrátane pľúc, pečene, srdca, sleziny, lymfatických uzlín, kostnej drene a obličiek. Relatívne nízke, ale pretrvávajúce hladiny boli nájdené v nádorovom tkanive.

Doxorubicín sa rýchlo metabolizuje v pečeni. Najčastejším metabolitom je doxorubicinol, hoci u značnej časti pacientov sa vytvára doxorubicín-7-deoxyaglykón a doxorubicinol-7-deoxyaglykón. Do 7 dní sa asi 40 až 50 % dávky vylúči žľou, z čoho asi polovica je nezmenené aktívne liečivo. Len asi 5 % dávky sa do 5 dní vylúči močom. Doxorubicinol, hlavný (aktívny) metabolit, sa vylučuje žľou aj močom. Neprechádza hematoencefalickou bariérou, ale prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka. Eliminácia doxorubicínu z krvi prebieha v troch fázach s priemernými polčasmi 12 minút, 3,3 hodiny a asi 30 hodín.

Distribučný objem  $V_d$  je 25 l; stupeň väzby na bielkoviny je 60 – 70 %. V biotransformácii existuje značná variácia medzi pacientmi. Clearance je zrejme nezávislý od dávky, ale je vyšší u mužov ako u žien.

U pacientov so zhoršenou funkciou pečene dochádza k spomaleniu eliminácie, a tým aj zvýšeniu retencie a akumulácie v plazme a tkanivách. Všeobecne sa odporúča zníženie dávky aj v prípade, že nie je jasná súvislosť medzi testami hepatálnych funkcií, clearance doxorubicínu a klinickou toxicitou. Keďže doxorubicín a jeho metabolity sú vylučované močom len v malom rozsahu, neexistujú žiadne jasné dôkazy, že farmakokinetika alebo toxicita doxorubicínu je zmenená u pacientov s poškodenou funkciou obličiek.

Hoci je renálne vylučovanie menej významnou eliminačnou cestou pre doxorubicín, závažné renálne poškodenie by mohlo ovplyvňovať celkovú elimináciu a môže si vyžadovať zníženie dávky.

V štúdiu u obéznych pacientov (> 130 % ideálnej telesnej hmotnosti) sa klírens doxorubicínu znížil a polčas sa zvýšil v porovnaní s kontrolnou skupinou s normálnou hmotnosťou. U týchto obéznych pacientov bude možno nevyhnutná úprava dávky.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie z literatúry uskutočnené u zvierat preukázali, že doxorubicín ovplyvňuje fertilitu, je embryo- a fetotoxický a teratogénny. Iné údaje ukazujú, že doxorubicín je mutagénny.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

## 6.2 Inkompatibility

Doxorubicín sa nemá miešať s heparínom, keďže sa môže vytvoriť zrazenina, a nemá sa miešať s 5-fluóruuracilom z dôvodu možnej degradácie. Je potrebné sa vyhnúť dlhšiemu kontaktu s akýmkoľvek roztokom s alkalickým pH, keďže pri ňom dochádza k hydrolyze lieku.

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 2 roky

Otvorené injekčné liekovky:

Liek sa má použiť ihneď po otvorení liekovky.

Pripravené infúzne roztoky:

Bola dokázaná chemická a fyzikálna stabilita pri koncentrácii 0,5 mg/ml v 0,9 % roztoku chloridu sodného a 5 % roztoku glukózy až po dobu 7 dní pri 2 – 8 °C alebo pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) v prípade, že bol roztok pripravený v PE vakoch a je chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, je za dodržanie podmienok skladovania a doby použiteľnosti zodpovedný používateľ a roztok by nemal byť uchovávaný dlhšie než 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebiehala v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajú sa injekčnú liekovku vo vonkajšom papierovom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené injekčné liekovky (sklo typu I) s nominálnym objemom 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml alebo 100 ml. Chlorobutylové gumené uzávery s vrstvou ETFE.

Originálne balenie obsahuje 1 alebo 5 injekčných liekoviek s objemom 5 ml / 10 ml / 25 ml / 75 ml / 100 ml.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

Dodržiavajte pokyny na zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi.

Vzhľadom na toxický účinok lieku je potrebné dodržať nasledujúce opatrenia:

- Personál má byť poučený o správnych postupoch pri zaobchádzaní s liekom.
- Tehotné ženy nesmie s týmto liekom pracovať.
- Personál musí pri zaobchádzaní s doxorubicínom používať ochranné pomôcky: ochranné okuliare, ochranný plášť, rukavice na jedno použitie a masky.
- Liek má byť riedený na mieste k tomu určenom (pokiaľ možno v laminárnom boxe). Pracovný

povrch sa má chrániť absorbujúcim papierom s plastovým podkladom určeným na jedno použitie.

- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc sa majú znehodnotiť ako vysokorizikový odpad vysokoteplotným (700 °C) spoplnením.
- V prípade kontaktu s pokožkou dôkladne omyte postihnuté miesto vodou a mydlom alebo roztokom bikarbonátu sodného. Vyhnite sa poškodeniu pokožky čistením hrubou kefou.
- V prípade kontaktu s očami vyvráťte očné viečko naruby a vyplachujte postihnuté oko výdatným množstvom vody aspoň 15 minút. Následne vyhľadajte lekárske ošetrenie.
- Pokvapkané alebo poliate predmety a plochy umyte roztokom chlórnanu sodného (1 % voľného chlóru), pokiaľ je to možné, namočte cez noc a potom opláchnite vodou.
- Všetky čistiace pomôcky sa majú znehodnotiť tak, ako je odporúčané vyššie.
- Vždy si po odstránení rukavíc umyte ruky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0122/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. marec 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júna 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2018