

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1.1. DOXOTIL

Ενέσιμο διάλυμα

Doxorubicin Hydrochloride 10mg/5ml Vial

1.2. Σύνθεση

Δραστική ουσία: Doxorubicin hydrochloride

Άλλα συστατικά: Sodium Chloride, Hydrochloric Acid, Water for Injection

1.3. Φαρμακευτική μορφή

Ενέσιμο διάλυμα

1.4. Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

10mg/5ml Vial

1.5. Περιγραφή- συσκευασία

Κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο των 5ml

1.6. Φαρμακοτεχνική κατηγορία

Κυτταροστατικό

1.7. Υπεύθυνος κυκλοφορίας

GENEPHARM A.E.

18ο Χιλ. Λεωφ. Μαραθώνος

153 51 Παλλήνη

Αττική

1.8. Παρασκευαστής

GENEPHARM A.E.

18ο Χιλ. Λεωφ. Μαραθώνος

153 51 Παλλήνη

Αττική

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Αν και είναι γνωστό ότι οι ανθρακυκλίνες μπορούν να παρέμβουν σε ορισμένες βιοχημικές και βιολογικές λειτουργίες εντός των ευκαρυωτικών κυττάρων, οι ακριβείς μηχανισμοί των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων της doxorubicin δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη πλήρως. Το DOXOTIL, αφού διεισδύσει στο κύτταρο, δεσμεύεται κυρίως στη χρωματίνη. Από πειραματικές ενδείξεις προκύπτει ότι η doxorubicin σχηματίζει σύμπλοκο με το DNA με παρεμβολή των επιπέδων δακτυλίων της ανάμεσα στα ζεύγη βάσεων των νουκλεοτιδίων. Τα επακόλουθα της παρεμβολής αυτής, περιλαμβάνουν σοβαρές διαταραχές στην σύνθεση του DNA, στην από το DNA εξαρτώμενη σύνθεση του RNA και στην πρωτεϊνοσύνθεση. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της doxorubicin που απαιτούνται για την άσκηση της κυτταροτοξικής δράσης μέσω των μηχανισμών αυτών φαίνεται πως είναι κάπως υψηλότερες από εκείνες που μπορούν να επιτευχθούν στο σημείο του νεοπλάσματος σε κλινικό επίπεδο. Πιο πρόσφατα πειραματικά στοιχεία φαίνεται να δείχνουν ότι η παρεμβολή στο DNA προκαλεί διάσπαση του DNA από την τοποϊσομεράση II, προκαλώντας σοβαρές διαταραχές στην τριτογενή δομή του DNA. Το αποτέλεσμα αυτό παρατηρείται με συγκεντρώσεις φαρμάκου οι οποίες έχουν βρεθεί εντός του κλινικά θεραπευτικού εύρους δόσεων. Είναι επίσης γνωστό ότι η doxorubicin εμπλέκεται σε αντιδράσεις οξειδωσης / αναγωγής: ορισμένες από τις εξαρτώμενες από το NADPH κυτταρικές αναγωγάσες μπορούν να ανάγουν τη doxorubicin σε ελεύθερες ρίζες ημικινόνης, οι οποίες μπορούν με τη σειρά τους να αντιδράσουν με μοριακό οξυγόνο για την παραγωγή πολύ δραστηκών κυτταροστατικών ενώσεων όπως υπεροξειδία, ρίζες υδροξυλίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Ο σχηματισμός ελευθέρων ριζών έχει ενοχοποιηθεί για την καρδιοτοξικότητα της doxorubicin. Ένα περαιτέρω σημείο δράσης της doxorubicin μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης: το φάρμακο μπορεί να δεσμευθεί στα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και να επηρεάσει διάφορες λειτουργίες. Η κυτταροτοξική δράση της doxorubicin μπορεί να είναι αποτέλεσμα οποιουδήποτε από τους

μηχανισμούς που έχουν ήδη αναφερθεί ή μπορεί να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί.

Από μελέτες κινητικής των κυττάρων προκύπτει ότι η doxorubicin εμφανίζει δράση σε ολόκληρο τον κυτταρικό κύκλο, συμπεριλαμβανομένης και της μεσόφασης. Ταχέως πολλαπλασιαζόμενοι ιστοί όπως οι νεοπλασματικοί ιστοί (αλλά επίσης και ο μυελός των οστών, ο βλεννογόνος του γαστρεντερικού σωλήνα και ο στοματικός βλεννογόνος, τα θυλάκια των τριχών) είναι επομένως οι πλέον ευαίσθητοι στις κυτταροτοξικές δράσεις της doxorubicin.

2.2 Ενδείξεις

Το DOXOTIL έχει προκαλέσει σημαντική θεραπευτική ανταπόκριση σε έναν αριθμό συμπαγών νεοπλασμάτων και αιματολογικών κακοηθειών και χρησιμοποιείται συχνά για την ύφεση των εξής νεοπλασματικών νόσων: καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, του μεταβατικού επιθήλιου της ουροδόχου κύστης, του θυρεοειδούς, των ωθηκών, σαρκώματα των οστών και των μαλακών μορίων, λεμφώματα τύπου Hodgkin και non-Hodgkin, νευροβλαστώματα, όγκος του Wilm, οξεία λεμφοκυτταρική - λεμφοβλαστική λευχαιμία, οξεία μυελογενή λευχαιμία, οστεοσαρκώματα.

2.3 Αντενδείξεις

Οι καταστάσεις στις οποίες οι ασθενείς δε θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοφλέβια DOXOTIL περιλαμβάνουν:

- επίμονη μυελοκαταστολή ή σοβαρή στοματίτιδα από προηγούμενες αγωγές με κυτταροτοξικά φάρμακα
- ύπαρξη γενικευμένων λοιμώξεων
- σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- σοβαρές αρρυθμίες, ανεπάρκεια του μυοκαρδίου, προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες σε μέγιστες αθροιστικές δόσεις
- υπερευαισθησία στην doxorubicin, σε άλλες ανθρακυκλίνες ή σε ανθρακενοδιόνες

Οι αντενδείξεις για ενδοκυστεϊκή χορήγηση περιλαμβάνουν:

- διηθητικούς όγκους που έχουν διεισδύσει στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης
- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης
- προβλήματα καθετηριασμού (π.χ. λόγω ογκώδους ενδοκυστικού νεοπλασματος)

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με DOXOTIL πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη χημειοθεραπεία και πρέπει να εκτελείται κάτω από αυστηρή επίβλεψη, με την παρακολούθηση ορισμένων οργανικών λειτουργιών.

- *Πλήρης αιματολογικός έλεγχος.* Θα πρέπει να πραγματοποιείται με ειδική προσοχή στον ολικό των λευκών αιμοσφαιρίων και στον προσδιορισμό του λευκοκυτταρικού τύπου. Η μυελοκαταστολή, ειδικά των λευκών αιμοσφαιρίων, που προκαλείται από το DOXOTIL, απαιτεί προσεκτική αιματολογική παρακολούθηση δεδομένου ότι η επίμονη σοβαρή μυελοκαταστολή μπορεί να προκαλέσει επιμολύνσεις ή αιμορραγίες. Στις συνιστώμενες δοσολογίες και δοσολογικά σχήματα για τη θεραπεία συμπαγών όγκων, μπορεί να παρατηρηθεί έντονη λευκοπενία ($1000/\text{mm}^3$ ή χαμηλότεροι αριθμοί μπορεί να αναμένονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πλήρεις δόσεις doxorubicin), ωστόσο η λευκοπενία αυτή είναι συνήθως παροδική και φθάνει στο ναδίρ της 10 μέχρι 14 ημέρες μετά τη θεραπεία, ενώ η ανάνηψη συνήθως ολοκληρώνεται πριν την 21η ημέρα. Τα επίπεδα των αιμοπεταλίων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται. Η αιματολογική τοξικότητα μπορεί να απαιτήσει τη μείωση της δοσολογίας ή τη διακοπή ή την καθυστέρηση της αγωγής με DOXOTIL.
- *Αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας.* Δεδομένου ότι το DOXOTIL αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τη χολή, μπορεί να παρατηρηθεί καθυστερημένη απέκκριση του φαρμάκου στην περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας ή δυσκολίας στην εκροή της χολής και μπορεί να προκληθούν σοβαρές δευτερεύουσες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι κατευθυντήριες γραμμές που συχνά ακολουθούνται για τη μείωση της δοσολογίας σε καταστάσεις ανεπάρκειας της ηπατικής λειτουργίας βασίζονται στα επίπεδα της χολερυθρίνης στον ορό ως εξής:

Χολερυθρίνη στον ορό	Μείωση της δόσης
1.2 – 3.0 mg/100mL	50%
3.1 – 5.0 mg/100mL	75%

- **Καρδιακή λειτουργία:** Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί γνωστό κίνδυνο της αγωγής με ανθρακυκλίνες. Η πλέον σοβαρή και χαρακτηριστική μορφή της τοξικότητας αυτής αντιπροσωπεύεται από καθυστερημένη καρδιομυοπάθεια που παρατηρείται συχνότερα με τις υψηλές αθροιστικές δόσεις του φαρμάκου και μπορεί να προκαλέσει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με DOXOTIL και θα πρέπει να παρακολουθείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πρόκλησης σοβαρής καρδιακής βλάβης. Παρ' όλο που η βιοψία του ενδομυοκαρδίου αναγνωρίζεται σαν το πλέον κατάλληλο διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση της καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες, αυτή η επεμβατική εξέταση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί με ευκολία σε βάση ρουτίνας. Η τακτική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με DOXOTIL μπορεί να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και την αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF). Οι αλλαγές στο ΗΚΓ δείχνουν γενικά κάποια παροδική τοξικότητα, αλλά η μείωση του ύψους του QRS συμπλέγματος ή η παράταση πέρα από τα φυσιολογικά όρια του μεσοσυστολικού διαστήματος μπορεί να αποτελούν ένδειξη – όπως επίσης και η μείωση του LVEF – χαρακτηριστικής καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες. Η πιθανότητα για ανάπτυξη ΣΚΑ, που υπολογίζεται γύρω στο 1% μέχρι 2%, σε αθροιστική δόση 300mg/m², αυξάνεται βραδέως μέχρι τη συνολική αθροιστική δόση των 450 - 550mg/m².

Πάνω από αυτό το επίπεδο, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΚΑ αυξάνεται απότομα και προτείνεται να μην ξεπερνιέται η συνολική αθροιστική δόση των 550mg/m². Παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. ενεργός ή λανθάνουσα καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στη μεσοθωρακική / περικαρδιακή περιοχή, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες / ανθρακενοδιόνες, ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοτοξικών φαρμάκων) η καρδιοτοξικότητα από DOXOTIL μπορεί να προκληθεί με χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις (π.χ. συνολική αθροιστική δόση 400mg/m² σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στο μεσοθωράκιο). Κάτω από τις συνθήκες αυτές η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρή και ο λόγος όφελος – κίνδυνος για τη

συνέχιση της αγωγής με DOXOTIL κάτω από συνθήκες μειωμένης καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

- *Εξαγγείωση:* Η εξαγγείωση του DOXOTIL κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας ένεσης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλοιώσεις στους ιστούς ακόμη και νέκρωση. Μπορεί να προκληθεί φλεβική σκλήρυνση από ένεση σε μικρό αγγείο ή από επανειλημμένες ενέσεις στην ίδια φλέβα. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εξαγγείωσης του φαρμάκου, συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου μέσω σωλήνα έγχυσης φυσιολογικού ορού ελεύθερης ροής, αφού βεβαιωθούμε ότι η βελόνα βρίσκεται σωστά τοποθετημένη στη φλέβα. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν ενδείξεις ή συμπτώματα εξαγγείωσης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης του DOXOTIL, η έγχυση του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Για την αντιμετώπιση της εξαγγείωσης, οι παρεμβάσεις που θεωρούνται αποδεκτές από το γιατρό και / ή το νοσοκομείο θα πρέπει να εφαρμοσθούν αμέσως. Το DOXOTIL μπορεί να ενισχύσει την τοξικότητα άλλων κυτταροστατικών αγωγών. Έχει αναφερθεί επιδείνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας που προκαλείται από κυκλοφωσφαμίδη καθώς και αυξημένη ηπατοτοξικότητα της 6-μερκαπτοπουρίνης. Έχει επίσης αναφερθεί αύξηση στην τοξικότητα που προκαλείται από ακτινοβολία (μυοκάρδιο, βλεννογόνο, δέρμα και ήπαρ).
- Έχει βρεθεί ότι η συστηματική κάθαρση του DOXOTIL μειώνεται σε παχύσαρκους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με πλήρεις δόσεις του φαρμάκου.
- Το DOXOTIL μπορεί να προσδώσει ερυθρό χρώμα στα ούρα για διάστημα 1-2 ημερών μετά τη χορήγησή της. Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορηθούν ότι το γεγονός αυτό δεν αποτελεί αιτία για ανησυχία.

2.5 Κύηση και Γαλουχία

Η ασφαλής χρήση του DOXOTIL κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει διαπιστωθεί. Η doxorubicin είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους. Είναι εμβρυοτοξική και μπορεί να προκαλέσει αποβολή σε κουνέλια. Οι γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν και οι οποίες πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με DOXOTIL θα πρέπει να λάβουν γνώση για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο και θα πρέπει να παρακινηθούν να αποφύγουν τη σύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε περίπτωση που το

DOXOTIL πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα πιθανά οφέλη της αγωγής θα πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων προς το έμβryo.

Δεδομένου του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της doxorubicin, το DOXOTIL είναι πιθανόν να προκαλέσει χρωμοσωματική βλάβη στα σπερματοζώαρια στον άνθρωπο. Επομένως οι άνδρες αλλά και οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με DOXOTIL θα πρέπει να εφαρμόζουν αντισυλληπτικά μέτρα. Η doxorubicin απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, επομένως οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με DOXOTIL δε θα πρέπει να θηλάζουν λόγω του ενδεχόμενου για πρόκληση σοβαρής βλάβης στα βρέφη που θηλάζουν.

2.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί καμία ειδική ανεπιθύμητη ενέργεια σε σχέση με την επίδραση του DOXOTIL στην ικανότητα οδήγησης και / ή χειρισμού μηχανημάτων.

2.7 Ασυμβατότητες

Η επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα αλκαλικού pH θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή θα προκαλέσει υδρόλυση του DOXOTIL. Το DOXOTIL δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ηπαρίνη, κεφαλοθίνη ή νατριούχο φωσφορική δεξαμεθαζόνη, γιατί έχει αναφερθεί ότι τα φάρμακα αυτά είναι χημικώς ασύμβατα (σχηματισμός ιζήματος). Το χρώμα του DOXOTIL μεταβάλλεται από κόκκινο σε μπλε-μοβ, κατά την προσθήκη αμινοφυλλίνης ή 5-φθοριοουρακίλης και αυτό είναι ένδειξη αποσύνθεσής της. Το DOXOTIL δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα στην ίδια σύριγγα κατά τη διάρκεια της χορήγησης συνδυασμένης χημειοθεραπευτικής αγωγής.

2.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Το DOXOTIL μπορεί να ενισχύσει την τοξικότητα άλλων κυτταροστατικών αγωγών. Έχει αναφερθεί επιδείνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας που προκαλείται από κυκλοφωσφαμίδη καθώς και αυξημένη ηπατοτοξικότητα της 6-μερκαπτοπουρίνης. Έχει επίσης αναφερθεί αύξηση στην τοξικότητα που προκαλείται από ακτινοβολία (μυοκάρδιο, βλεννογόνο, δέρμα και ήπαρ).

Το DOXOTIL χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα και μπορεί να προκληθεί αθροιστική τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά τις επιδράσεις στον μυελό /

αιματολογικό σύστημα και γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση του DOXOTIL με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα τα οποία αναφέρονται σαν ενδεχομένως καρδιοτοξικά (π.χ. 5-φθοριοουρακύλη, κυκλοφωσφαμίδη, σισπλατίνη, ταξάνες) καθώς και η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων καρδιοδραστικών ενώσεων (π.χ. αναστολείς διαύλων ασβεστίου) απαιτεί στενή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Το DOXOTIL μεταβολίζεται σε υψηλό βαθμό από το ήπαρ. Οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία που προκαλούνται από ταυτόχρονες αγωγές μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και / ή την τοξικότητα του DOXOTIL.

Ο συνδιασμός DOXOTIL με κυταραβίνη έχει προκαλέσει αιμορραγία, εξέλκωση και νέκρωση του βλεννογόνου του κόλου σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία.

2.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η doxorubicin είναι κυτταροτοξικός παράγοντας που χορηγείται συνήθως σε καρκινοπαθείς με ενδοφλέβια ένεση και, όταν θεωρείται σκόπιμο, από την ενδοκυστική ή την ενδοαρτηριακή οδό.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Η δοσολογία υπολογίζεται συνήθως με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Το δοσολογικό σχήμα του DOXOTIL που θα χορηγηθεί μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την θεραπευτική ένδειξη (συμπαγή νεοπλάσματα ή οξείες λευχαιμίες) καθώς και με τη χρήση του σε συγκεκριμένο σχήμα (π.χ. ως μονοθεραπεία ή σε συνδιασμό με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες ή ως μέρος πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης που περιλαμβάνει συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση και / ή ακτινοθεραπεία και / ή ορμονοθεραπεία).

Η ενδοφλέβια χορήγηση του DOXOTIL πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται η χορήγηση του σε σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης ελεύθερης ροής (ισότονο φυσιολογικό ορό ή διάλυμα γλυκόζης 5%) για διάστημα 3 μέχρι 5 λεπτών. Σκοπός της τεχνικής αυτής είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης ή περιφλεβικής εξαγγείωσης που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα, φυσαλλιδοποίηση και νέκρωση των ιστών. Δεν συνιστάται απ' ευθείας ένεση λόγω του κινδύνου εξαγγείωσης, που μπορεί να προκληθεί ακόμη και παρουσία επαρκούς εμφάνισης αίματος κατά την αναρρόφηση της βελόνας.

Θεραπεία συμπαγών νεοπλασμάτων

Όταν το DOXOTIL χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο είναι 60 – 75mg/m² επιφάνειας σώματος κάθε τρεις εβδομάδες. Το φάρμακο χορηγείται συνήθως σε εφάπαξ δόση σε κάθε κύκλο. Ωστόσο, η δοσολογία του φαρμάκου ανά κύκλο μπορεί να χορηγηθεί και σε διηρημένες δόσεις (π.χ. ημέρα 1 μέχρι και 3, ή ημέρες 1 και 8).

Η χορήγηση του DOXOTIL σε εβδομαδιαίο σχήμα έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματική όσο και το σχήμα κάθε 3 εβδομάδες. Η συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση είναι 10 - 20mg/m². Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να συνοδεύεται από μειωμένη τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά την καρδιά.

Όταν το DOXOTIL χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους κυτταροστατικούς παράγοντες με ενδεχομένως αλληλοκαλυπτώμενες τοξικότητες, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο κυμαίνεται από 30 μέχρι 60mg/m².

Δεδομένου ότι το DOXOTIL είναι μυελοκατασταλτικός παράγοντας, μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί το διάστημα μεταξύ των κύκλων ή να ελαττωθεί η δοσολογία σε ασθενείς στους οποίους ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (ειδικά των ουδετερόφυλων) βρίσκεται κάτω από το φυσιολογικό όριο πριν από οποιοδήποτε κύκλο θεραπείας. Η δοσολογία μπορεί επίσης να χρειάζεται μείωση σε παιδιά, σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία και στους οποίους το απόθεμα μυελού μπορεί να είναι χαμηλό. Όταν υπάρχει ηπατική ανεπάρκεια, προτείνεται η μείωση της δοσολογίας του DOXOTIL (βλ. 4.4).

Θεραπεία της οξείας λευχαιμίας

Στην αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας, η απλασία του μυελού των οστών αποτελεί θεραπευτικό σκοπό και εφαρμόζονται εντατικά σχήματα συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Στις καταστάσεις αυτές η συνιστώμενη δόση του DOXOTIL είναι 2,4mg/kg βάρους σώματος (που αντιστοιχεί σε περίπου 75 - 90mg/m² επιφάνειας σώματος) και χορηγείται σε διηρημένες δόσεις σε τρεις συνεχείς ημέρες (ένας κύκλος). Ο χρόνος και η δόση του δεύτερου κύκλου πρέπει να καθορίζονται από την κατάσταση τόσο του μυελού των οστών όσο και των περιφερικών κυττάρων του αίματος. Το μεσοδιάστημα μεταξύ των κύκλων θα πρέπει ωστόσο να είναι τουλάχιστον 10 ημέρες.

Ενδοκυστική Χορήγηση

Το DOXOTIL χορηγούμενο ενδοκυστικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία επιφανειακών όγκων της ουροδόχου κύστης ή σαν προφυλακτικό μέσο για τη μείωση των υποτροπών μετά από τη

διουρηθρική εκτομή. Η συνιστώμενη δόση του DOXOTIL για την τοπική ενδοκυστική αντιμετώπιση επιφανειακών όγκων της ουροδόχου κύστης είναι 30 μέχρι 50mg σε 25 – 50mL φυσιολογικό ορό για κάθε ενστάλαξη και η πλέον αποτελεσματική συγκέντρωση είναι περίπου 1,0 mg/Μl. Μετά την αποπεράτωση της ενστάλαξης, ο ασθενής θα πρέπει να αλλάζει θέση περιστροφικά κάθε 15 λεπτά. Σε γενικές γραμμές, το διάλυμα πρέπει να παραμένει εντός της κύστης για διάστημα 1 – 2 ωρών. Για αποφυγή ανεπιθύμητης αραίωσης με τα ούρα, ο ασθενής δε θα πρέπει να πει κανένα υγρό για δώδεκα ώρες πριν από την ενστάλαξη (αυτό θα περιορίσει την παραγωγή ούρων σε περίπου 50 mL/ώρα). Οι ενσταλάξεις μπορούν να επαναληφθούν σε μεσοδιαστήματα που κυμαίνονται από μια εβδομάδα μέχρι ένα μήνα, ανάλογα με το αν η αγωγή είναι θεραπευτική ή προφυλακτική. Η συστηματική απορρόφηση του DOXOTIL μετά από ενδοκυστική χορήγηση είναι πολύ χαμηλή.

Ενδοαρτηριακή Χορήγηση

Το DOXOTIL έχει επίσης χρησιμοποιηθεί από την ενδοαρτηριακή οδό σε μια προσπάθεια πρόκλησης έντονης τοπικής δραστηριότητας με μειωμένη γενική τοξικότητα. Δεδομένου ότι η τεχνική αυτή μπορεί να είναι επικίνδυνη και να προκαλέσει εκτεταμένη νέκρωση του ιστού, η ενδοαρτηριακή χορήγηση θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο από γιατρούς με μεγάλη εμπειρία στην τεχνική αυτή.

2.10 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Ενδοφλέβια χορήγηση: Το DOXOTIL χορηγείται συνήθως ενδοφλεβίως. Το διάλυμα πρέπει να ενίεται σε διάστημα 3-5 λεπτών μέσω του σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης φυσιολογικού ορού ελεύθερης ροής, αφού ελεγχθεί το γεγονός ότι η βελόνα έχει εισαχθεί σωστά στη φλέβα. Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης και περιφερικής εξαγγείωσης του φαρμάκου, που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα και νέκρωση και εξασφαλίζει το ξέπλυμα της φλέβας μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η ένεση σε μικρές φλέβες και η επανειλημμένη ένεση στην ίδια φλέβα μπορεί να προκαλέσει φλεβική σκλήρυνση. _

Τοπική – περιοχική θεραπεία: Για ενδοκυστική χορήγηση καθώς και για ενδοαρτηριακή χορήγηση βλ. Λήμμα 4.2.

Μέτρα προστασίας: Λόγω της τοξικής φύσης της ουσίας, παρέχονται οι εξής συστάσεις προστασίας:

- το προσωπικό θα πρέπει να έχει εκπαιδευτεί στις σωστές τεχνικές για ανασύσταση και χειρισμό του φαρμάκου

- οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αποκλείονται από την εργασία με το φάρμακο αυτό
- το προσωπικό που έρχεται σε επαφή με το DOXOTIL θα πρέπει να φορά προστατευτικά ρούχα: ειδικά γυαλιά, ποδιά καθώς και γάντια και μάσκα μιας χρήσης
- θα πρέπει να καθοριστεί ειδικός χώρος για ανασύσταση (κατά προτίμηση κάτω από σύστημα γραμμικής ροής). Η επιφάνεια του πάγκου εργασίας θα πρέπει να προστατεύεται από πλαστικοποιημένο, απορροφητικό χαρτί μιας χρήσης
- όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, χορήγηση ή καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους απορριμμάτων υψηλού κινδύνου, για καύση σε υψηλές θερμοκρασίες

Η τυχαία επαφή με το δέρμα ή με τα μάτια πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με πλύσιμο με άφθονο νερό ή με σαπούνι και νερό ή με διάλυμα διττανθρακικού νατρίου. Στη συνέχεια απαιτείται ιατρική περίθαλψη. Κάθε έκχυση ή διαρροή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με αραιό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (1% διαθέσιμο χλώριο), κατά προτίμηση με απορρόφηση και στη συνέχεια ξέπλυμα με νερό. Όλα τα υλικά καθαρισμού θα πρέπει, μετά τη χρήση τους, να αποτεφρώνονται όπως περιγράφεται πιο πάνω.

2.11 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

Η οξεία υπερδοσολογία με DOXOTIL προκαλεί βαριά μυελοκαταστολή (κυρίως λευκοπενία και θρομβοκυτταροπενία), γαστρεντερικές τοξικές επιδράσεις (κυρίως βλεννογονίτιδα) και οξείες καρδιακές μεταβολές. Η αντιμετώπιση της οξείας υπερδοσολογίας περιλαμβάνει εισαγωγή σε νοσοκομείο, ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών, μεταγγίσεις με κοκκιοκύτταρα και αιμοπετάλια, καθώς και αντιμετώπιση των γαστρεντερικών και καρδιακών τοξικών εκδηλώσεων. Μπορεί να θεωρηθεί σκόπιμη η χρησιμοποίηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων. Η χρόνια υπερδοσολογία όταν οι αθροιστικές δόσεις υπερβαίνουν τα 550mg/m², αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιομυοπάθειας και μπορεί να προκαλέσει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Στις περιπτώσεις αυτές, η αγωγή είναι εκείνη που εφαρμόζεται για ΣΚΑ και αποτελείται από σκευάσματα δακτυλίτιδας, διουρητικά, περιφερικούς αγγειοδιαστολείς και αναστολείς ΜΕΑ.

2.12 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μυελοτοξικότητα / Αιματολογική τοξικότητα: Η δοσοεξαρτώμενη, αναστρέψιμη λευκοπενία και / ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) αποτελεί την κυριότερη εκδήλωση της μυελοτοξικότητας / αιματολογικής τοξικότητας του DOXOTIL και αντιπροσωπεύει την οξεία δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου αυτού. Κατά τη διάρκεια του πλέον συχνά εφαρμοζόμενου σχήματος 3 – 4 εβδομάδων, το ναδίρ των λευκοκυττάρων / κοκκιοκυττάρων εμφανίζεται γενικά 10 μέχρι 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα ανάπλασης του μυελού, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μέχρι το τέλος της τρίτης εβδομάδας. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί σοβαρή μυελοκαταστολή, μπορεί να εφαρμοσθεί υποστήριξη του μυελού (π.χ. με αρχέγονα κύτταρα περιφερικού αίματος ή αυξητικούς παράγοντες). Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί θρομβοκυτταροπενία και αναιμία.

Τα κλινικά επακόλουθα της μυελοτοξικότητας / αιματολογικής τοξικότητας από DOXOTIL μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, λοιμώξεις, σήψη, / σηψαιμία, σηπτικό σοκ, αιμορραγίες, υποξία των ιστών ή θάνατο. Θα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά ενδοφλεβίως όταν παρατηρηθεί εμπύρετη ουδετεροπενία.

Η εμφάνιση δευτερογενούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, με ή χωρίς προ-Λευχαιμική φάση, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με DOXOTIL σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες, που καταστρέφουν το DNA. Οι λευχαιμίες αυτές μπορεί να έχουν βραχεία λανθάνουσα περίοδο (1 – 3 ετών).

Καρδιοτοξικότητα: Η καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από ανθρακυκλίνες μπορεί να εμφανισθεί με πρώιμες (οξείες) ή καθυστερημένες εκδηλώσεις. Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα του DOXOTIL αποτελείται κυρίως από κολπική ταχυκαρδία και / ή ανωμαλίες στο ΗΚΓ, π.χ. μη ειδικές αλλαγές στο κύμα ST-T, ωστόσο έχουν αναφερθεί και ταχυαρρυθμίες όπως πρόωρες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, καθώς και κολποκοιλιακός αποκλεισμός και αποκλεισμός σκέλους του δεματίου του His. Με την εξαίρεση της κακοήθους καρδιακής δυσρρυθμίας, τα αποτελέσματα αυτά δεν αποτελούν συνήθως ένδειξη μεταγενέστερης ανάπτυξης καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας, σπάνια είναι κλινικής σημασίας και σε γενικές γραμμές δε θεωρούνται ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας με DOXOTIL. Η καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα απεικονίζεται από

χαρακτηριστική καρδιομυοπάθεια η οποία εκδηλώνεται κλινικά με συμπτώματα / ενδείξεις κοιλιακής δυσλειτουργίας / συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, εξαρτώμενο οίδημα [π.χ. στον αστράγαλο], ηπατομεγαλία, ασκίτη, έκχυση στον υπεζωκότα, καλπαστικός ρυθμός). Η τοξικότητα αυτή φαίνεται να εξαρτάται από την αθροιστική δόση της doxorubicin και αντιπροσωπεύει την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου. Σε έναν αριθμό μελετών αξιολογήθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, σε απουσία άλλων καρδιακών παραγόντων κινδύνου, αυξάνεται απότομα όταν η αθροιστική δόση του DOXOTIL φθάσει τα 550mg/m². Ωστόσο, όταν υπάρχει επιπρόσθετος κίνδυνος για ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας (π.χ. ενεργός ή λανθάνουσα καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη μεσοθωράκια ακτινοθεραπεία, προηγούμενη / ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοτοξικών φαρμάκων) η καρδιοτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις. Η καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα αναπτύσσεται κυρίως κατά τη διάρκεια της αγωγής με DOXOTIL και μέχρι και δύο – τρεις μήνες μετά, ωστόσο έχουν αναφερθεί και αργοπορημένα συμβάντα (αρκετούς μήνες μέχρι χρόνια μετά την αποπεράτωση της αγωγής). Σοβαρή καρδιακή βλάβη μπορεί να αποτραπεί με τακτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. επίσης 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί υποξείες καταστάσεις, όπως περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα.

Γαστρεντερική Τοξικότητα: Βλεννογονίτιδα (κυρίως στοματίτιδα, λιγότερο συχνά οισοφαγίτιδα) μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με DOXOTIL. Οι κλινικές εκδηλώσεις της βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα καύσους, ερύθημα, διαβρώσεις-εξελκώσεις, αιμορραγία και λοιμώξεις. Η στοματίτιδα εμφανίζεται γενικά σχεδόν αμέσως μετά την χορήγηση του φαρμάκου και σε περίπτωση που είναι σοβαρή, μπορεί να προχωρήσει μέσα σε διάστημα ημερών σε εξελκώσεις της βλεννογόνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς ανανήπτουν από αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ναυτία, εμετός και κατά καιρούς διάρροια και κοιλιακός πόνος. Ο έντονος εμετός και διάρροια μπορούν να προκαλέσουν αφυδάτωση. Η ναυτία και ο εμετός μπορούν να αποτραπούν ή να μειωθούν σε ένταση με τη χορήγηση κατάλληλης αντιεμετικής αγωγής. Ο συνδυασμός doxorubicin με κυταραβίνη έχει προκαλέσει αιμορραγία, εξέλκωση και νέκρωση του βλεννογόνου του κόλου σε ασθενείς με οξεία

μυελογενή λευχαιμία.

Δερματικές Αντιδράσεις και Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας: Αλωπεκία, που περιλαμβάνει τη διακοπή ανάπτυξης γένιου, παρατηρείται συχνά. Η ανεπιθύμητη ενέργεια αυτή είναι συνήθως αναστρέψιμη και όλα τα μαλλιά αναπτύσσονται και πάλι εντός 2-3 μηνών μετά την αποπεράτωση της αγωγής. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν εξάψεις, υπερχρωμάτωση του δέρματος και των νυχιών, φωτοευαισθησία και υπερευαισθησία σε δέρμα που έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (radiation recall reaction). Κνίδωση και αναφυλαξία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με DOXOTIL. Οι ενδείξεις / συμπτώματα των αντιδράσεων αυτών μπορεί να διαφέρουν από δερματικό εξάνθημα και κνησμό μέχρι πυρετό, ρίγη και σοκ. Έχει επίσης αναφερθεί το «παλαμο-πελματικό σύνδρομο» (Palmar-plantar erythrodysesthesia ή ερύθημα των άκρων).

Επιδράσεις στο Σημείο της Ένεσης: Η ερυθριματώδης ράβδωση κατά μήκος της φλέβας όπου πραγματοποιήθηκε η έγχυση δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο και μπορεί να προηγείται της τοπικής φλεβίτιδας ή θρομβοφλεβίτιδας. Ο κίνδυνος για πρόκληση φλεβίτιδας /θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της ένεσης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με την εφαρμογή της διαδικασίας χορήγησης που συνιστάται στο Λήμμα 4.4. Μπορεί επίσης να προκληθεί φλεβοσκλήρυνση, ειδικά όταν το DOXOTIL εγχύεται κατ' επανάληψη σε μικρή φλέβα. Στην περίπτωση περιφλεβικής εξαγγείωσης του φαρμάκου, παρατηρείται τοπικός πόνος, σοβαρή κυτταρίτιδα και νέκρωση ιστών (βλ. επίσης Λήμμα 4.4).

Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αδιαθεσία / κόπωση, οφθαλμική τοξικότητα (επιπεφυκίτιδα, δακρύρροια) και υπερουριχαιμία, που μπορεί να εμφανιστεί σαν επακόλουθο του εκτεταμένου καταβολισμού πουρίνης που συνοδεύει την από το φάρμακο προκληθείσα ταχεία κυτταρική νέκρωση των πολύ ευαίσθητων στη χημειοθεραπεία νεοπλασμάτων (σύνδρομο λύσης του όγκου). Η ενυδάτωση, η αλκαλοποίηση των ούρων και η χορήγηση αλλοπουρινόλης βοηθούν στην αποτροπή ή στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της υπερουριχαιμίας.

Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αμηνόρροια και η αγωγή με DOXOTIL μπορεί να προκαλέσει αζωοσπερμία στο σπερματικό υγρό.

Η χορήγηση του DOXOTIL από την ενδοκυστική οδό μπορεί να προκαλέσει χημική κυστίτιδα και συστολή της ουροδόχου κύστης.

2.13 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση

Δεν εφαρμόζεται

2.14 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης.

2.15 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2-8°C).

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμαρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.