

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DOXORUBIN

2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

- α. Ενέσιμο διάλυμα: Doxorubicin Hydrochloride 10mg/5ml VIAL, 20mg/10ml VIAL, 50mg/25ml VIAL, 200mg/100ml VIAL
- β. Ενέσιμο λυόφιλο: Doxorubicin Hydrochloride 10 mg/VIAL, 50 mg/VIAL

Για τα έκδοχα βλ. λήμμα 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- α. Ενέσιμο διάλυμα
- β. Ενέσιμο λυόφιλο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το doxorubicin έχει προκαλέσει σημαντική θεραπευτική ανταπόκριση σε έναν αριθμό συμπαγών νεοπλασμάτων και αιματολογικών κακοηθειών και χρησιμοποιείται συχνά για την ύφεση των εξής νεοπλασματικών νόσων:

- καρκίνο του μαστού
- καρκίνο του πνεύμονα
- καρκίνο των ωοθηκών
- καρκίνο του μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης
- νευροβλάστωμα
- καρκίνωμα του Wilm
- σαρκώματα των μαλακών μορίων
- οστεοσάρκωμα
- οξεία λεμφοκυτταρική - λεμφοβλαστική λευχαιμία
- οξεία μυελογενή λευχαιμία
- λεμφώματα non-Hodgkin's
- νόσο του Hodgkin
- καρκίνο του θυρεοειδούς

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

4.2.1 Ενδοφλέβια Χορήγηση

Η δοσολογία υπολογίζεται συνήθως με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Το δοσολογικό σχήμα του doxorubicin που θα χορηγηθεί μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη θεραπευτική ένδειξη (π.χ. συμπαγή νεοπλάσματα ή οξείες λευχαιμίες) καθώς και με τη χρήση του σε συγκεκριμένο σχήμα (π.χ. ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό 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 doxorubicin πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται η χορήγηση του doxorubicin σε σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης ελεύθερης ροής (ισότονο φυσιολογικό ορό ή διάλυμα γλυκόζης 5%) για διάστημα 3-5 λεπτών. Σκοπός της τεχνικής αυτής είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης ή περιφερικής εξαγγείωσης που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα, φουσαλλιδοποίηση και νέκρωση των ιστών. Δεν συνιστάται απευθείας 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 doxorubicin χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο είναι 60-75 mg/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 doxorubicin σε εβδομαδιαίο σχήμα έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματική όσο και το σχήμα κάθε 3 εβδομάδες. Η συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση είναι 10-20 mg/m². Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να συνοδεύεται από μειωμένη τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά την καρδιά.

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

Δεδομένου ότι το doxorubicin 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 ουδετερόφιλων) βρίσκεται κάτω από το φυσιολογικό όριο πριν από οποιονδήποτε 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 doxorubicin (βλ. λήμμα 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 doxorubicin είναι 2,4 mg/kg βάρους σώματος (που αντιστοιχεί σε περίπου 75-90 mg/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.

4.2.2 Ενδοκυστική Χορήγηση

Το doxorubicin 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 ενδοκυστική χορήγηση δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία διηθητικών όγκων που έχουν διεισδύσει το μυϊκό χιτώνα των τοιχωμάτων της ουροδόχου κύστης. Η συνιστώμενη δόση του doxorubicin για την τοπική ενδοκυστική αντιμετώπιση επιφανειακών όγκων της ουροδόχου κύστης είναι 30-50 mg σε 25-50 mL φυσιολογικό ορό για κάθε ενστάλαξη και η πλέον αποτελεσματική συγκέντρωση είναι περίπου 1,0 mg/mL. Μετά την αποπεράτωση της ενστάλαξης, ο ασθενής πρέπει να αλλάξει θέση περιστροφικά κάθε δεκαπέντε 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 δεν 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 μία εβδομάδα μέχρι ένα μήνα, ανάλογα με το αν η αγωγή είναι θεραπευτική ή προφυλακτική. Η συστηματική απορρόφηση του doxorubicin μετά από ενδοκυστική χορήγηση είναι πολύ χαμηλή.

4.2.3 Ενδοαρτηριακή Χορήγηση

Το doxorubicin έχει επίσης χρησιμοποιηθεί από την ενδοαρτηριακή οδό σε μία 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 πρέπει να εφαρμόζεται μόνο από γιατρούς με μεγάλη εμπειρία στην τεχνική αυτή.

4.3 Αντενδείξεις

Οι καταστάσεις στις οποίες οι ασθενείς δεν θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοφλέβια doxorubicin 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 στο doxorubicin, σε άλλες ανθρακυκλίνες ή σε ανθρακενοδιόνες.

Οι αντενδείξεις για ενδοκυστική χορήγηση περιλαμβάνουν:

- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης
- προβλήματα καθετηριασμού (π.χ. λόγω ογκώδους ενδοκυστικού νεοπλάσματος)
- αιματουρία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις & προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με doxorubicin 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.* Πρέπει να πραγματοποιείται με ειδική προσοχή στον ολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και στον προσδιορισμό του λευκοκυτταρικού τύπου. Η μυελοκαταστολή, ειδικά των λευκών αιμοσφαιρίων, που προκαλείται από το doxorubicin, απαιτεί προσεκτική αιματολογική παρακολούθηση δεδομένου ότι η επίμονη σοβαρή μυελοκαταστολή μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις 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 τις 10-14 ημέρες μετά τη θεραπεία, ενώ η ανάνηψη συνήθως ολοκληρώνεται πριν από 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 doxorubicin.
- *Αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας.* Δεδομένου ότι το doxorubicin αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τη χολή, μπορεί να παρατηρηθεί καθυστερημένη απέκκριση του φαρμάκου σε ηπατική ανεπάρκεια ή χολόσταση 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 πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με doxorubicin και 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 doxorubicin 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%-2%, σε αθροιστική δόση 300 mg/m², αυξάνεται βραδέως μέχρι τη συνολική αθροιστική δόση των 450-550 mg/m².

Πάνω από αυτό το επίπεδο, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΚΑ αυξάνεται απότομα και προτείνεται να μην ξεπερνιέται η συνολική αθροιστική δόση των 550 mg/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 doxorubicin μπορεί να προκληθεί με χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις (π.χ. συνολική αθροιστική δόση 400 mg/m² σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στο μεσοθωράκιο). Κάτω από τις συνθήκες αυτές η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρή και ο λόγος όφελος - κίνδυνος για τη συνέχιση της αγωγής με doxorubicin κάτω από συνθήκες μειωμένης καρδιακής λειτουργίας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Για τα παιδιά και τους εφήβους υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας μετά τη χορήγηση του doxorubicin. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Συνιστώνται περιοδικές αξιολογήσεις της καρδιακής λειτουργίας για την παρακολούθηση αυτής της επίδρασης.

Εξαγγείωση: Η εξαγγείωση του doxorubicin 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 και για να βεβαιωθούμε ότι η φλέβα έχει ξεπλυθεί επαρκώς μετά τη χορήγηση 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 doxorubicin, η έγχυση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί αμέσως. Για την αντιμετώπιση της εξαγγείωσης, οι παρεμβάσεις που θεωρούνται αποδεκτές από το γιατρό και/ή το νοσοκομείο πρέπει να εφαρμοσθούν αμέσως.

- Έχει βρεθεί ότι η συστηματική κάθαρση του doxorubicin μειώνεται σε παχύσαρκους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με πλήρεις δόσεις του φαρμάκου.
- Το doxorubicin μπορεί να προσδώσει ερυθρό χρώμα στα ούρα για διάστημα μιας ή δύο ημερών μετά τη χορήγησή της. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν ότι το γεγονός αυτό δεν αποτελεί αιτία για ανησυχία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες

Το doxorubicin 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 στη τοξικότητα που προκαλείται από ακτινοβολία (στο μυοκάρδιο, τους βλεννογόνους, το δέρμα και το ήπαρ).

Το doxorubicin χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα και μπορεί να προκληθεί αθροιστική τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά τις επιδράσεις στον μυελό και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση του doxorubicin με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα τα οποία αναφέρονται σαν ενδεχομένως καρδιοτοξικά (π.χ. 5-φθοριοουρακύλη, κυκλοφωσφαμίδη, σισπλατίνη, ταξάνες) καθώς και η ταυτόχρονηχορήγηση άλλων καρδιοδραστικών ενώσεων (π.χ. αναστολείς διαύλων ασβεστίου) απαιτείστανή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Το doxorubicin 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 doxorubicin.

Ο συνδυασμός doxorubicin με κυταραβίνη έχει προκαλέσει αιμορραγία, εξέλκωση και νέκρωση του βλεννογόνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Το paclitaxel μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης doxorubicin και/ή των μεταβολιτών του στο πλάσμα, όταν χορηγείται πριν το doxorubicin. Ορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτή η ενέργεια είναι ήσσονος σημασίας όταν η ανθρακυκλίνη χορηγείται πριν το paclitaxel.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Η ασφαλής χρήση του doxorubicin κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει διαπιστωθεί. Το doxorubicin είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο σε αρουραίους. Είναι εμβρυοτοξικό και μπορεί να προκαλέσει αποβολή σε κουνέλια. Οι γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν και οι οποίες πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με doxorubicin πρέπει να λάβουν γνώση για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο και πρέπει να παρακινηθούν να αποφύγουν τη σύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε περίπτωση που το doxorubicin πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα πιθανά οφέλη της αγωγής πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων προς το έμβρυο.

Δεδομένου του μεταλλαξιόγону δυναμικού του doxorubicin, το φάρμακο είναι πιθανόν να προκαλέσει χρωμοσωματική βλάβη στα σπερματοζώαρια στον άνθρωπο. Επομένως, οι άνδρες αλλά και οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με doxorubicin θα πρέπει να εφαρμόζουν αντισυλληπτικά μέτρα.

Χρήση κατά τη γαλουχία:

Το doxorubicin απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, επομένως οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με doxorubicin δε πρέπει να θηλάζουν λόγω του ενδεχόμενου για πρόκληση σοβαρής βλάβης στα βρέφη.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μυελοτοξικότητα/Αιματολογική τοξικότητα: Η δόσοεξαρτώμενη, αναστρέψιμη λευκοπενία και/ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) αποτελεί την κυριότερη εκδήλωση της μυελοτοξικότητας/αιματολογικής τοξικότητας του doxorubicin και αντιπροσωπεύει την οξεία δόσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου αυτού. Κατά τη διάρκεια του πλέον συχνά εφαρμοζόμενου σχήματος 3-4 εβδομάδων, το ναδίρ των λευκοκυττάρων/κοκκιοκυττάρων εμφανίζεται γενικά 10-14 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 doxorubicin μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, λοιμώξεις, σήψη/σηψαιμία, σηπτικό σοκ, αιμορραγίες, υποξία των ιστών ή θάνατο. Πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά ενδοφλεβίως όταν παρατηρηθεί εμπύρετη ουδετεροπενία.

Δευτερογενής λευχαιμία

Η εμφάνιση δευτερογενούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, με ή χωρίς προ-λευχαιμική φάση, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνες (συμπεριλαμβανομένης του doxorubicin). Η δευτερογενής λευχαιμία εμφανίζεται συχνότερα, όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες με καταστροφική δράση στο DNA, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, όταν οι ασθενείς έχουν λάβει προηγούμενες κυταροτοξικά φάρμακα, ή όταν η δοσολογία των ανθρακυκλινών αυξάνεται κλιμακωτά. 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 doxorubicin αποτελείται κυρίως από κολπική ταχυκαρδία και/ή ανωμαλίες στο ΗΚΓ, π.χ. μη ειδικές αλλαγές στο κύμα ST-T, ωστόσο έχουν αναφερθεί ταχυαρρυθμίες, πρόωρες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, καθώς και κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αποκλεισμός σκέλους του δεματίου του His και ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης. Με εξαίρεση τις επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες 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 doxorubicin. Η καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα χαρακτηρίζεται από μυοκαρδιοπάθεια η οποία εκδηλώνεται κλινικά με συμπτώματα/ενδείξεις κοιλιακής δυσλειτουργίας/συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, οίδημα [π.χ. στον αστράγαλο], ηπατομεγαλία, ασκίτη, πλευρίτιδα, καλπαστικό ρυθμό). Η τοξικότητα αυτή φαίνεται να εξαρτάται από την αθροιστική δόση του 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 doxorubicin φθάσει τα 550 mg/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 doxorubicin και μέχρι και δύο-τρεις μήνες μετά, ωστόσο έχουν αναφερθεί και απώτερα συμβάντα (αρκετούς μήνες μέχρι χρόνια μετά την ολοκλήρωση της αγωγής). Σοβαρή καρδιακή βλάβη μπορεί να αποτραπεί με τακτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. επίσης Λήμμα 4.4). Έχουν επίσης αναφερθεί υποξείες καταστάσεις, όπως περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα.

Γαστρεντερική Τοξικότητα: Βλεννογονίτιδα (κυρίως στοματίτιδα, λιγότερο συχνά οισοφαγίτιδα), και υπερχρωμάτωση του στοματικού βλεννογόνου, μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με doxorubicin. Οι κλινικές εκδηλώσεις της βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα καύσους, ερύθημα, διαβρώσεις-εξελκώσεις, αιμορραγία και λοιμώξεις. Η στοματίτιδα εμφανίζεται γενικά σχεδόν αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και, σε περίπτωση που είναι σοβαρή, μπορεί να εξελιχθεί μέσα σε διάστημα ημερών σε εξελκώσεις του βλεννογόνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς ανανήπτουν από αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ναυτία, έμετος και, κατά καιρούς, διάρροια, κοιλιακός πόνος και κολίτιδα. Ο έντονος έμετος και διάρροια μπορούν να προκαλέσουν αφυδάτωση. Η ναυτία και ο έμετος 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 παχέος εντέρου 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 δύο-τριών μηνών μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν εξάψεις, υπέρχρωση 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 doxorubicin. Οι ενδείξεις/συμπτώματα των αντιδράσεων αυτών μπορεί να ποικίλουν από δερματικό εξάνθημα και κνησμό μέχρι πυρετό, ρίγη και καταπληξία. Έχει επίσης αναφερθεί το “παλαμο - πελματικό σύνδρομο” (palmar-plantar erythrodysesthesia ή ερύθημα των άκρων).

Επιδράσεις στο Σημείο της Ένεσης: Η ερυθρηματώδης 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 doxorubicin εγχύεται κατ’ επανάληψη σε μικρή φλέβα.

Στην περίπτωση περιφερικής εξαγγείωσης του φαρμάκου, παρατηρείται τοπικός πόνος, σοβαρή κυτταρίτιδα και νέκρωση ιστών (βλ. επίσης λήμμα 4.4).

Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αδιαθεσία/κόπωση, οφθαλμική τοξικότητα (επιπεφυκίτιδα, δακρύρροια) και υπερουριχαιμία, που μπορεί να εμφανισθεί σαν επακόλουθο του εκτεταμένου καταβολισμού των πουρινών 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. Πιθανόν να εμφανιστεί ερυθρός χρωματισμός των ούρων 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αμηνόρροια και η αγωγή με doxorubicin μπορεί να προκαλέσει αζωοσπερμία ή ολιγοσπερμία.

Μεταβολές στα επίπεδα των τρανσαμινασών μπορεί επίσης να παρατηρηθούν.

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

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με doxorubicin 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 συνολικές αθροιστικές δόσεις υπερβαίνουν τα 550 mg/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.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC L01DB01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αν και είναι γνωστό ότι οι ανθρακυκλίνες μπορούν να παρέμβουν σε ορισμένες βιοχημικές και βιολογικές λειτουργίες των ευκαρυωτικών κυττάρων, οι ακριβείς μηχανισμοί των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων του doxorubicin δεν έχουν διευκρινισθεί ακόμη πλήρως. Το φάρμακο, αφού διεισδύσει στο κύτταρο, δεσμεύεται κυρίως στη χρωματίνη. Από πειραματικές ενδείξεις προκύπτει ότι το doxorubicin σχηματίζει σύμπλοκο με το DNA με παρεμβολή των επίπεδων δακτυλίων του ανάμεσα στα ζεύγη των

βάσεων των νουκλεοτιδίων. Τα επακόλουθα της παρεμβολής αυτής, περιλαμβάνουν σοβαρές διαταραχές στη σύνθεση του DNA, στην από το DNA εξαρτώμενη σύνθεση του RNA και στην πρωτεϊνοσύνθεση. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις του 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 το doxorubicin εμπλέκεται σε αντιδράσεις οξειδωσης/αναγωγής: ορισμένες από τις εξαρτώμενες από το NADPH κυτταρικές αναγωγάσες μπορούν να ανάγουν το doxorubicin σε ελεύθερες ρίζες ημικινόνης, οι οποίες μπορούν με τη σειρά τους να αντιδράσουν με μοριακό οξυγόνο για την παραγωγή πολύ δραστικών κυτταροστατικών ενώσεων όπως υπεροξειδία, ρίζες υδροξυλίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Ο σχηματισμός ελευθέρων ριζών έχει ενοχοποιηθεί για την καρδιοτοξικότητα του doxorubicin. Ένα περαιτέρω σημείο δράσης του 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 του 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 το 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 βλεννογόμος, τα θυλάκια των τριχών) είναι επομένως οι πλέον ευαίσθητοι στις κυτταροτοξικές δράσεις του doxorubicin.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Το doxorubicin δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Δεδομένου ότι το φάρμακο είναι εξαιρετικά ερεθιστικό στους ιστούς, πρέπει να χορηγείται από ενδοαγγειακές οδούς (ενδοφλέβια ή ενδοαρτηριακά). Η ενδοκυτική χορήγηση έχει αποδειχθεί εφικτή. Με αυτή την οδό χορήγησης, η δίοδος του doxorubicin στη συστηματική κυκλοφορία είναι ελάχιστη.

Κατανομή: Το doxorubicin κατανέμεται ταχέως και σε μεγάλο βαθμό στα εξωαγγειακά διαμερίσματα, όπως φαίνεται από τον πολύ σύντομο (5 - μέχρι 10 λεπτά) αρχικό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα και από τον όγκο κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας που υπερβαίνει τα 20 μέχρι 30 L/kg. Ωστόσο, το doxorubicin δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε ανιχνεύσιμες ποσότητες. Η δέσμευση του doxorubicin από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 75% και δεν εξαρτάται από συγκεντρώσεις πλάσματος μέχρι και τα 2μM.

Μεταβολισμός: Το doxorubicin μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό, κυρίως από το ήπαρ. Ο κυριότερος μεταβολίτης του doxorubicin είναι η 13-OH-doxorubicinol, που παράγεται από αλδο-κετο αναγωγάσες και που εμφανίζει ορισμένο βαθμό κυτταροστατικής δράσης. Το doxorubicin και η 13-OH-doxorubicinol κυριαρχούν επίσης στα ούρα και στη χολή. Άλλοι μεταβολίτες που βρίσκονται σε ανιχνεύσιμες ποσότητες στο πλάσμα είναι τα άγλυκα τμήματα του doxorubicin και της 13-OH-doxorubicinol.

Αποβολή: Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα του doxorubicin στο πλάσμα ακολουθούν πολυεκθετική μείωση, με τελικό χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από 20 μέχρι 48 ώρες. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της 13-OH-doxorubicinol είναι όμοιος με εκείνον του doxorubicin. Η κάθαρση από το πλάσμα κυμαίνεται από 8 μέχρι 20 ml/λεπτό/kg και οφείλεται κυρίως στο μεταβολισμό και στη χολική απέκκριση. Αυτή η βραδεία αποβολή από το πλάσμα μπορεί να παραταθεί περαιτέρω σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η κάθαρση του doxorubicin πραγματοποιείται σε μεγάλο βαθμό από μεταβολική μετατροπή σε έναν αριθμό λιγότερο δραστικών ή αδρανών προϊόντων. Το 40 μέχρι 50% της χορηγηθείσης δοσολογίας ανακτάται στη χολή ή στα κόπρανα σε διάστημα επτά ημερών. Η νεφρική αποβολή είναι ελάχιστη και αποτελεί μόνο το 5% μέχρι 10% της χορηγηθείσης δόσης σε 5 ημέρες.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η LD50 του doxorubicin ήταν 21,9 και 12,5 mg/kg για ποντίκια και αρουραίους, αντίστοιχα και περίπου 2,0 mg/kg για σκύλους. Τα κυριότερα όργανα στόχος μετά από εφάπαξ δόση ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα και, ειδικά στους σκύλους, ο γαστρεντερικός σωλήνας. Τα τοξικά αποτελέσματα μετά από επανειλημμένη χορήγηση του doxorubicin διερευνήθηκαν σε αρουραίους, σε κουνέλια και σε σκύλους. Τα κυριότερα όργανα στόχος στα πειραματόζωα αυτά ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, τα νεφρά, το ήπαρ και τα γεννητικά όργανα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα. Όσον αφορά την καρδιά, από τις μελέτες οξείας, υποξείας τοξικότητας και καρδιοτοξικότητας αποδείχθηκε ότι το doxorubicin είναι καρδιοτοξικό σε όλα τα είδη πειραματόζωων που μελετήθηκαν. Το doxorubicin βρέθηκε γενοτοξικό στις περισσότερες από τις in vitro ή in vivo δοκιμασίες που διεξάχθηκαν, τοξικό στα γεννητικά όργανα και εμβρυοτοξικό σε αρουραίους και κουνέλια, και τερατογόνο σε αρουραίους. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σε σχέση με τη χορήγηση του doxorubicin σε πειραματόζωα κατά τη διάρκεια της περι- και μεταγεννητικής περιόδου. Το doxorubicin, όμοια με άλλες ανθρακυκλίνες και πολλά κυτταροτοξικά φάρμακα, βρέθηκε καρκινογόνο σε αρουραίους. Από μία τοπική μελέτη ασφάλειας σε σκύλους προκύπτει ότι η εξαγγείωση του φαρμάκου προκαλεί νέκρωση ιστών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

- α. Ενέσιμο διάλυμα:
Χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα
- β. Ενέσιμο λυόφιλο:
Λακτόζη μονοϋδρική

6.2 Ασυμβατότητες

Η επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα αλκαλικού pH πρέπει να αποφεύγεται επειδή θα προκαλέσει υδρόλυση του doxorubicin.

Το doxorubicin δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ηπαρίνη, κεφαλοθίνη ή νατριούχο φωσφορική δεξαμεθαζόνη δεδομένου ότι έχει αναφερθεί πως τα φάρμακα αυτά είναι χημικώς ασύμβατα (σχηματισμός ιζήματος). Το χρώμα του μεταβάλλεται από κόκκινο σε μπλε-μωβ κατά την προσθήκη αμινοφυλλίνης ή 5-φθοριοουρακίλης και αυτό είναι ένδειξη αποσύνθεσής του. Το doxorubicin δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα στην ίδια σύριγγα κατά τη διάρκεια της χορήγησης συνδυασμένης χημειοθεραπευτικής αγωγής.

6.3 Διάρκεια Ζωής

- α. Ενέσιμο διάλυμα: 36 μήνες
- β. Ενέσιμο λυόφιλο: 24 μήνες
Το ανασυσταμένο προϊόν διατηρείται μέχρι 8 ώρες από την παρασκευή του.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Ενέσιμο διάλυμα: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2-8°C) προστατευμένο από το φως. Η φύλαξη του ενέσιμου διαλύματος σε ψυγείο πιθανόν να προκαλέσει το σχηματισμό ζελατινώδους προϊόντος. Αυτό θα επανέλθει σε ελαφρώς ιξώδες, έως ευκίνητο διάλυμα μετά από δύο έως 4 ώρες το μέγιστο, σε κατάσταση ισορροπίας και σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου (15-25°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενέσιμο διάλυμα: Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 10 γυάλινα φιαλίδια των 5 ml/10 ml/25 ml/100 ml.
Ενέσιμο λυόφιλο: Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 10 γυάλινα φιαλίδια των 10 mg/50 mg κόνεως.

6.6 Οδηγίες χρήσης/Χειρισμού

Παρασκευή του διαλύματος: Το doxorubicin ενέσιμο λυόφιλο, για ενδοφλέβια χορήγηση, πρέπει να διαλυθεί σε φυσιολογικό ορό/ενέσιμο ύδωρ. Μετά την προσθήκη του διαλύτη, το φιαλίδιο πρέπει να ανακινήθει μέχρις ότου το φάρμακο διαλυθεί πλήρως. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου βρίσκεται κάτω από αρνητική πίεση για την ελαχιστοποίηση του σχηματισμού αερολυμάτων κατά τη διάρκεια της ανασύστασης. Θα πρέπει να ασκηθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την εισαγωγή της βελόνας στο φιαλίδιο. Θα πρέπει να αποφευχθεί η εισπνοή κάθε αερολύματος που παράγεται κατά τη διάρκεια της ανασύστασης.

Ενδοφλέβια χορήγηση: Το doxorubicin 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 περιφλεβικής 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 πρέπει να έχει εκπαιδευτεί στις σωστές τεχνικές για ανασύσταση και χειρισμό του φαρμάκου
- οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποκλείονται από την εργασία με το φάρμακο αυτό
- το προσωπικό που έρχεται σε επαφή με το doxorubicin πρέπει να φορά προστατευτικά ρούχα: ειδικά γυαλιά, ποδιά καθώς και γάντια και μάσκα μιας χρήσης
- Πρέπει να καθοριστεί ειδικός χώρος για ανασύσταση (κατά προτίμηση κάτω από σύστημα γραμμικής ροής). Η επιφάνεια του πάγκου εργασίας πρέπει να προστατεύεται από πλαστικοποιημένο, απορροφητικό χαρτί μιας χρήσης
- όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, χορήγηση ή καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, 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 έγχυση ή διαρροή 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 πρέπει, μετά τη χρήση τους, να αποτεφρώνονται όπως περιγράφεται πιο πάνω.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEMIPHARM Σ. Γ. ΝΤΕΤΣΑΒΕΣ & ΣΙΑ Ε.Ε.
Καποδιστρίου 42, 10432 Αθήνα,
Ελλάδα
Τηλέφωνο: 210 52 24 115

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- α. Ενέσιμο διάλυμα:
10764/06/14-5-2007 (10mg/5ml VIAL),
10765/06/14-5-2007 (20mg/10ml VIAL),
10767/06/14-5-2007 (50mg/25ml VIAL)
10768/06/14-5-2007 (200mg/100ml VIAL)

- β. Ενέσιμο λυόφιλο:
23340/12-12-2000 (10 mg/vial)
23341/12-12-2000 (50 mg/vial)
Ανανέωση Αδειών Κυκλοφορίας: 8507/6-2-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- α. Ενέσιμο διάλυμα: 1-6-1992
β. Ενέσιμο λυόφιλο: 17-7-1991

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

9-2010