

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxorubicin medac, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 2 mg dokсорubicyny chlorowodoru (*Doxorubicini hydrochloridum*).

Jedna fiołka 5 ml zawiera łącznie 10 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Jedna fiołka 10 ml zawiera łącznie 20 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Jedna fiołka 25 ml zawiera łącznie 50 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Jedna fiołka 75 ml zawiera łącznie 150 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Jedna fiołka 100 ml zawiera łącznie 200 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt zawiera sodu chlorek (3,5 mg sodu w 1 ml). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Produkt ma postać klarownego roztworu czerwonej barwy, praktycznie pozbawionego cząstek stałych.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Dokсорubicyna to cytotoksyczny produkt leczniczy przeznaczony do stosowania w następujących stanach nowotworowych:

- drobnokomórkowy rak płuca
- rak piersi
- nawrót raka jajnika
- leczenie ogólnoustojowe miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka pęcherza moczowego
- podawanie dopęcherzowe w profilaktyce powierzchownego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej
- leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe kostniakomięsaka
- zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych
- mięsak Ewinga
- choroba Hodgkina
- chłoniak nieziarniczny
- ostra białaczka limfatyczna
- ostra białaczka mieloblastyczna
- zaawansowany szpiczak mnogi
- zaawansowany rak endometrium lub nawrót tego raka
- guz Wilmsa

- zaawansowany rak brodawkowy lub pęcherzykowy tarczycy
- rak anaplastyczny tarczycy
- zaawansowany nerwiak zarodkowy (neuroblastoma)

Doksorubicynę często stosuje się w chemioterapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi o działaniu cytostatycznym.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie doksorubicyną powinno być rozpoczęte przez lekarza z dużym doświadczeniem w zakresie stosowania cytostatycznych produktów leczniczych lub po konsultacji z takim lekarzem.

Ze względu na ryzyko kardiomiopatii, która może zakończyć się zgonem przed każdym podaniem produktu leczniczego należy indywidualnie rozważyć korzyści i zagrożenia dla pacjenta.

### Podanie dożylnie

Podanie dożylnie:

Dawka doksorubicyny zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego pacjenta i wcześniejszego leczenia.

W celu zapobiegania kardiomiopatii zaleca się, by całkowita dawka skumulowana doksorubicyny podana w ciągu całego życia pacjenta nie przekraczała 450-550 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (dotyczy to również podobnych produktów leczniczych, np. daunorubicyny). W przypadku radioterapii obejmującej śródpiersie i (lub) serce u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca przed podaniem alkilujących produktów leczniczych lub przed skojarzonym zastosowaniem produktów leczniczych o działaniu kardiotoksycznym bądź u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (nadciśnienie tętnicze od > 5 lat, choroba wieńcowa, zastawkowa lub uszkodzenie mięśnia sercowego w wywiadzie, wiek > 70 lat), nie należy stosować całkowitej dawki skumulowanej większej niż 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała oraz należy monitorować czynność serca (patrz punkt 4.4).

Produkt jest podawany w infuzji igłą motylkową do jednej z dużych żył przez zestaw do wlewów dożylnych (układ grawitacyjny) w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze dekstrozy. Wlew wykonuje się przez 2-3 min. Taka technika ogranicza ryzyko zakrzepicy lub wynaczynienia, co mogłoby prowadzić do poważnego miejscowego zapalenia tkanki łącznej i martwicy.

Zalecana dawka, obliczona na podstawie powierzchni ciała, w monoterapii doksorubicyną wynosi 60 - 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na trzy tygodnie. W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeciwnowotworowymi dawkę doksorubicyny zmniejsza się do 30 - 40 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała i podaje raz na trzy tygodnie.

U pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać pełnej dawki (np. w przypadku immunosupresji, podeszłego wieku) dawka alternatywna wynosi 15 - 20 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz w tygodniu.

### Pacjenci po radioterapii

Pacjenci po radioterapii śródpiersia i okolic serca nie powinni otrzymywać całkowitej skumulowanej dawki doksorubicyny większej niż 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku może być konieczne zmniejszenie dawki.

### Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci

U dzieci należy zmniejszyć dawkę ze względu na zwiększone ryzyko kardiotoksyczności, szczególnie toksyczności opóźnionej. Należy spodziewać się działania mielotoksycznego o maksymalnym nasileniu po 10 – 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Maksymalna dawka skumulowana u dzieci wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

### Zaburzenie czynności wątroby

W przypadku zaburzenia czynności wątroby dawkę należy zmniejszyć zgodnie z poniższą tabelą:

| <b>Stężenie bilirubiny w surowicy</b> | <b>Retencja BSP</b> | <b>Zalecana dawka</b> |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| 20 - 50 $\mu\text{mol/l}$             | 9 - 15%             | 50% zwykłej dawki     |
| > 50 $\mu\text{mol/l}$                | Ponad 15%           | 25% zwykłej dawki     |

### Zaburzenie czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek z GFR mniejszym niż 10 ml/min należy podać 75% obliczonej dawki.

### Pacjenci otyli

W przypadku osób otyłych można rozważyć zmniejszenie dawki początkowej lub wydłużenie okresu pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4).

### Podanie dopęcherzowe

Podanie dopęcherzowe:

Doksorubicynę we wlewach dopęcherzowych można stosować w leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego oraz w celu zapobiegania nawrotom po resekcji przezcewkowej (TUR). Zalecana dawka w leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego wynosi 30 - 50 mg w 25 - 50 ml soli fizjologicznej w jednym wlewie dopęcherzowym. Optymalne stężenie wynosi około 1 mg/ml. Roztwór powinien pozostać w pęcherzu przez 1 - 2 godzin. W tym okresie pacjent powinien co 15 minut zmieniać pozycję o 90 stopni. W celu uniknięcia niepożądanego rozcieńczenia moczem, pacjent nie powinien nic pić przez 12 godzin przed podaniem wlewu dopęcherzowego (wytwarzanie moczu ulegnie wówczas zmniejszeniu do około 50 ml/h). Kurację można powtarzać w odstępie od 1 tygodnia do 1 miesiąca, w zależności od tego, czy wlewy są podawane profilaktycznie czy leczniczo.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek doksorubicyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne antracykliny albo antrachinony.

### Przeciwwskazania do podania dożylnego:

- trwale zahamowanie czynności szpiku kostnego lub ciężkie zapalenie jamy ustnej podczas poprzedniego leczenia cytotoksycznego i (lub) radioterapii;
- zakażenie uogólnione;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- ciężkie zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, zawał serca w wywiadzie, ostra zapalna choroba serca;
- dotychczasowe leczenie antracyklinami w maksymalnej łącznej dawce (patrz punkt 4.4);
- zwiększona skłonność do krwawień;
- karmienie piersią.

### Przeciwwskazania do podania dopęcherzowego:

- nowotwory inwazyjne penetrujące ścianę pęcherza moczowego (stopień zaawansowania większy niż T1);
- zakażenia układu moczowego;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- niekorzystne warunki cewnikowania (np. zwężenie cewki moczowej);
- krwiomocz;
- karmienie piersią.

Dawki nie należy podawać ponownie w przypadku istniejącego lub rozwijającego się zahamowania

czynności szpiku kostnego lub, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, które mogą poprzedzać objawy ostrzegawcze, np. pieczenie policzków. W takich przypadkach nie zaleca się podawania kolejnych dawek.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii, Doxorubicin medac powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie chemioterapii przeciwnowotworowej. Prawidłowe leczenie oraz postępowanie w razie powikłań można prowadzić wyłącznie, jeśli odpowiednie warunki do diagnostyki i leczenia są łatwo dostępne.

Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną należy wyleczyć objawy ostrej toksyczności po poprzednim leczeniu cytotoksycznym (np. zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość oraz uogólnione zakażenia).

Przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia doksorubicyną zaleca się następujące badania kontrolne (częstość wykonywania badań zależy od stanu ogólnego pacjenta, dawki i jednocześnie stosowanych produktów leczniczych):

- zdjęcie RTG płuc i klatki piersiowej oraz EKG;
- regularne monitorowanie czynności serca (LVEF, np. EKG, echokardiografia i badanie techniką MUGA);
- codzienna kontrola jamy ustnej i gardła w kierunku zmian błony śluzowej;
- badania krwi: hematokryt, trombocyty, obraz odsetkowy układu białokrwinkowego, aktywność AspAT, AlAT, LDH, stężenie bilirubiny i kwasu moczowego.

#### Kardiotoksyczność

Kardiotoksyczność to działanie toksyczne antracyklin, które może manifestować się w fazie wczesnej (ostrej) lub późnej (opóźnionej).

Wczesne (ostre) objawy toksyczności:

Wczesna kardiotoksyczność doksorubicyny obejmuje głównie tachykardię zatokową i (lub) zaburzenia EKG, np. nieswoiste zmiany odcinka ST-T. Opisywano również tachyarytmie, w tym przedwczesne pobudzenia komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię oraz blok przedsionkowo-komorowy i blok pęczka Hisa. Te objawy na ogół świadczą o ostrej, przemijającej toksyczności. Patologiczne spłaszczenie i poszerzenie zespołu QRS może świadczyć o kardiomiopatii wywołanej przez chlorowodurek doksorubicyny. Niewydolność serca rozpoznaje się z reguły, jeśli u pacjentów o prawidłowej początkowej wartości LVEF (50%) dojdzie do zmniejszenia wartości bezwzględnej o 10% lub zmniejszenia wartości początkowej o ponad 50% i w tym przypadku należy starannie rozważyć dalsze leczenie chlorowodorkiem doksorubicyny.

Późne (opóźnione) objawy toksyczne:

Objawy opóźnionej kardiotoksyczności zazwyczaj występują późno w trakcie leczenia doksorubicyną lub po 2-3 miesiącach od jego zakończenia. Opisywano również kardiotoksyczność w późniejszym okresie, po kilku miesiącach lub latach po zakończeniu kuracji. Objawy opóźnionej kardiomiopatii obejmują zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinowej niewydolności serca (CHF), w tym duszność, obrzęk płuc, obrzęki ortostatyczne, kardiomegalię i hepatomegalię, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk w opłucnej i cwałowy rytm serca. Opisywano również efekty podostre, np. zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego. Najpoważniejszym objawem kardiomiopatii po podaniu antracyklin jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca. Jej wystąpienie świadczy o skumulowanej toksyczności i ogranicza dawkę produktu leczniczego.

Czynność serca należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną, a następnie monitorować w trakcie leczenia, aby zminimalizować ryzyko ciężkiego zaburzenia czynności serca. Ryzyko zaburzeń czynności można zmniejszyć regularnie monitorując LVEF w trakcie leczenia oraz przerywając podawanie doksorubicyny natychmiast po wystąpieniu objawów. Właściwe metody ilościowej, powtarzalnej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują scyntyografię metodą MUGA lub echokardiografię. Zaleca się początkowe badanie czynności serca (EKG oraz MUGA lub echokardiografia), szczególnie u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka kardi toksyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF (MUGA lub echokardiografia), szczególnie w razie większych skumulowanych dawek antracyklin. Należy stosować jedną technikę diagnostyczną przez cały okres obserwacji.

Szacuje się, że prawdopodobieństwo zastoinowej niewydolności serca wynosi 1 do 2% dla skumulowanej dawki 300 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała i powoli wzrasta w miarę zbliżania się do skumulowanej dawki całkowitej 450 - 550 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Następnie ryzyko zastoinowej niewydolności serca znacznie wzrasta, dlatego nie zaleca się podawania skumulowanej dawki całkowitej większej niż 550 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Kardi toksyczność może również występować przy mniejszych skumulowanych dawkach doksorubicyny, jeśli stwierdzono dodatkowe czynniki ryzyka (choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami, wcześniejsza lub skojarzona radioterapia okolicy śródpiersia i (lub) osierdzia oraz skojarzone stosowanie produktów leczniczych o działaniu inotropowym ujemnym, w tym cyklofosfamidu i 5-fluorouracylu). W takich przypadkach należy uważnie kontrolować czynność serca.

U dzieci i młodzieży po podaniu doksorubicyny występuje zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnionej kardi toksyczności. U kobiet może występować większe ryzyko kardi toksyczności niż u mężczyzn. Zaleca się okresowe przeprowadzanie badań kontrolnych czynności serca w celu monitorowania tego działania.

Prawdopodobnie toksyczność doksorubicyny i innych antracyklin lub antracenodionów jest addycyjna.

Wykazano, że wcześniejsze zastosowanie digoksyny (250 µg na dobę, od 7 dni przed podaniem doksorubicyny) może chronić przed działaniem kardi toksycznym.

### Mielosupresja

Często występuje zahamowanie czynności szpiku kostnego, głównie linii leukocytarnej. Z tego powodu konieczne jest staranne kontrolowanie parametrów hematologicznych. Przy stosowaniu zalecanego schematu dawkowania leukopenia jest zwykle przemijająca. Maksymalne nasilenie objawów występuje na ogół po 10 – 14 dniach, a powrót do wartości prawidłowych po 21 dniach od podania produktu leczniczego. Podczas stosowania zalecanych dawek doksorubicyny należy spodziewać się leukopenii nawet do wartości 1000/mm<sup>3</sup>. Należy również kontrolować liczbę erytrocytów i płytek krwi ze względu na ryzyko niedokrwistości i małopłytkowości. Objawy kliniczne silnej mielosupresji obejmują gorączkę, zakażenia, posocznice lub bakteriemie, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Mielosupresja występuje częściej u pacjentów po przebytej rozległej radioterapii, z naciekami nowotworowymi kości, zaburzeniem czynności wątroby (jeśli nie zmniejszono dawki zgodnie z zaleceniem) oraz otrzymujących inne produkty lecznicze o działaniu mielosupresyjnym. Toksyczność hematologiczna może powodować konieczność zmniejszenia dawki lub odroczenia podawania doksorubicyny. Utrzymująca się ciężka mielosupresja może prowadzić do nadkażenia lub krwotoku. Ze względu na działanie mielosupresyjne produktu leczniczego konieczna jest ścisła kontrola parametrów hematologicznych.

U pacjentów otrzymujących doksorubicynę w skojarzeniu z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA obserwowano rzadkie przypadki wtórnej ostrej białaczki szpikowej poprzedzonej lub niepoprzedzonej fazą przedbiałaczkową. Występuje wówczas krótki okres utajenia (1-3 lata).

### Radioterapia

Należy obowiązkowo zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów po uprzedniej radioterapii, w trakcie radioterapii lub planujących radioterapię, ze względu na zwiększone ryzyko nasilenia miejscowych reakcji w polu napromieniania (ang. *recall phenomenon*) po podaniu doksorubicyny. W tym kontekście opisywano ciężką, niekiedy śmiertelną hepatotoksyczność (uszkodzenie wątroby). Uprzednie napromienianie śródpiersia nasila działanie kardiotoksyczne doksorubicyny. Nie można stosować dawki skumulowanej większej niż 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, szczególnie w takim przypadku.

### Immunosupresja

Doksorubicyna jest produktem leczniczym o silnym, przemijającym działaniu immunosupresyjnym. Należy stosować odpowiednią profilaktykę zakażeń wtórnych.

### Szczepienia

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z zaburzeniem odporności w wyniku stosowania chemioterapeutyków, w tym doksorubicyny, może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. U pacjentów otrzymujących doksorubicynę należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami. Można podać szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane drobnoustroje; niemniej odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona. Należy unikać kontaktu z osobami, które niedawno były szczepione przeciwko polio.

### Zwiększona toksyczność

Odnotowano, że doksorubicyna może zwiększać stopień toksyczności innego leczenia przeciwnowotworowego jak np. krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego po podaniu cyklofosfamidu, zapalenie błon śluzowych po radioterapii, hepatotoksyczność po podaniu 6-merkaptopuryny i toksyczność streptozocyny lub metotreksatu (patrz punkt 4.5).

### Zaburzenie czynności wątroby

Zaburzenie czynności wątroby nasila działanie toksyczne zalecanych dawek doksorubicyny. Przed ustaleniem indywidualnego dawkowania zaleca się ocenę czynności wątroby na podstawie typowych klinicznych badań laboratoryjnych, w tym oznaczenia aktywności AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, stężenia bilirubiny i próby z bromosulfoftaleiną. W razie potrzeby należy odpowiednio zmniejszyć dawkowanie (patrz punkt 4.2).

### Rakotwórczość, mutacje i zaburzenia funkcji rozrodczych

Działanie genotoksyczne i mutagenne doksorubicyny wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Doksorubicyna może wywoływać u kobiet zahamowanie krwawień miesięczkowych. Po zakończeniu leczenia owulacja i krwawienia miesięczkowe powracają, jednak może wystąpić przedwczesna menopauza.

Doksorubicyna ma działanie mutagenne i może indukować uszkodzenia chromosomów w komórkach rozrodczych człowieka. U leczonych pacjentów może wystąpić utrwalona oligospermia lub azospermia, jednak opisywano również powrót do prawidłowych wartości normospermii. To powikłanie może wystąpić po kilku latach od zakończenia leczenia.

### Stany w miejscu podania

Smugowaty rumień wzdłuż przebiegu żyły oraz nagłe zaczerwienienie twarzy mogą świadczyć o zbyt szybkim podaniu produktu leczniczego.

Uczucie kłucia lub pieczenia po dożylnym podaniu doksorubicyny może wskazywać na wynaczynienie. W takim wypadku należy natychmiast przerwać wlew, nawet jeśli po aspiracji z naczynia uzyskuje się krew, i wybrać inną żyłę do infuzji. Przypadkowe podanie okołonaczyniowe prowadzi do miejscowej martwicy i zakrzepowego zapalenia żył. Uczucie pieczenia w okolicy wprowadzenia igły do infuzji może wskazywać na podanie okołonaczyniowe. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję lub wstrzyknięcie; igłę należy pozostawić w miejscu na niedługi czas, a następnie po krótkiej aspiracji usunąć. W przypadku wynaczynienia należy rozpocząć dożylną infuzję deksrazoksanu nie później niż 6 godzin po wynaczynieniu

(dawkowanie i bardziej szczegółowe informacje, patrz ChPL deksrazoksanu). W przypadku, gdy stosowanie deksrazoksanu jest przeciwwskazane, zaleca się stosowanie dimetylosulfotlenku 99% (DMSO) miejscowo na obszar dwa razy większy niż obszar dotknięty (4 krople na 10 cm<sup>2</sup> pola powierzchni skóry) i czynność tę należy powtarzać trzy razy na dobę przez okres nie krótszy niż 14 dni. W razie konieczności należy rozważyć opracowanie (*debridement*) tego obszaru. Z uwagi na antagonistyczny mechanizm działania, obszar należy schłodzić po zastosowaniu DMSO (zwięźlenie światła naczyń vs rozszerzenie światła naczyń), np. w celu złagodzenia bólu. Nie należy stosować DMSO u pacjentów, którzy otrzymują deksrazoksan w leczeniu wynaczynienia spowodowanego przez antracykliny. Inne sposoby postępowania traktowane są w literaturze jako kontrowersyjne i nie mają potwierdzonej wartości.

Dokсорubicyny nie wolno podawać dooponowo, domięśniowo ani w długotrwałych wlewach dożylnych. Nie zaleca się wykonywania bezpośrednich wlewów dożylnych ze względu na ryzyko martwicy po ewentualnym przedostaniu się roztworu do tkanek. Jeśli stosowany jest cewnik do żyły centralnej, zaleca się wlew dokсорubicyny w 0,9% roztworze sodu chlorku.

### Inne

Zaleca się zachowanie ostrożności również w przypadku jednoczesnej lub wcześniejszej radioterapii śródpiersia lub okolicy serca lub po leczeniu innymi substancjami o działaniu kardi toksycznym.

Dokсорubicyna może wywoływać hiperurykemię wskutek nadmiernego katabolizmu puryn związanego z szybkim rozpadem komórek nowotworowych spowodowanym podaniem produktu leczniczego - zespół rozpadu nowotworu (patrz punkt 4.8). Po pierwszym leczeniu należy oznaczyć stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Powikłaniom zespołu rozpadu nowotworu można zapobiegać przez odpowiednie nawodnienie pacjenta, alkalizację moczu i profilaktyczne stosowanie allopurynolu.

### Sód

Produkt leczniczy zawiera 0,154 mmol (lub 3,54 mg) sodu na ml roztworu do infuzji, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Różne wielkości opakowań tego produktu leczniczego zawierają następujące ilości sodu:

|                |   |
|----------------|---|
| Fiolka 5 ml:   | Ta wielkość opakowania zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.                                  |
| Fiolka 10 ml:  | Ta wielkość opakowania zawiera 35,42 mg sodu, co odpowiada 1,77% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.   |
| Fiolka 25 ml:  | Ta wielkość opakowania zawiera 88,55 mg sodium, co odpowiada 4,43% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. |
| Fiolka 75 ml:  | Ta wielkość opakowania zawiera 265,65 mg sodu, co odpowiada 13,28% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. |
| Fiolka 100 ml: | Ta wielkość opakowania zawiera 354,20 mg sodu, co odpowiada 17,71% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. |

### Podanie dopecherzowe

Podanie dopecherzowe dokсорubicyny może wywoływać objawy chemicznego zapalenia pecherza moczowego (np. dyzuria, częste oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, pieczenie podczas oddawania moczu, krwiomocz, martwica ściany pecherza moczowego).

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku problemów z cewnikowaniem (np. niedrożność cewki moczowej wywołana przez naciekanie guza położonego w obrębie światła pecherza).

Wlewy dopecherzowe są przeciwwskazane w przypadku nowotworów penetrujących ścianę pecherza moczowego (stopień zaawansowania większy niż T1).

Nie należy podawać produktu leczniczego dopecherzowo w przypadku nowotworów penetrujących ścianę pecherza moczowego, zakażenia dróg moczowych lub stanów zapalnych pecherza moczowego.

Należy poinformować pacjenta, że mocz może mieć czerwonawe zabarwienie (szczególnie w pierwszym oddaniu moczu po leczeniu), jednak nie jest to powód do niepokoju.

Produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w 1 ml chlorowodoru doksorubicyny roztworu do infuzji. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie innych przeciwnowotworowych produktów leczniczych, np. antracyklin (daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna), cisplatyny, cyklofosfamidu, cyklosporyny, cytarabiny, dakarbazyny, daktynomycyny, fluorouracylu, mitomycyny C, taksanów, zwiększa ryzyko zastoinowej niewydolności serca powodowanej przez doksorubicynę. Jeśli doksorubicyna jest podawana bezpośrednio po paklitakselu w szybkim wlewie dożylnym, może to znacząco wpływać na eliminację doksorubicyny. W przypadku skojarzonego stosowania z paklitakselem obserwowano zmniejszenie klirensu doksorubicyny i częstsze przypadki neutropenii oraz zapalenia jamy ustnej.

W przypadku stosowania doksorubicyny z kardiologicznymi produktami leczniczymi (np. blokery kanałów wapniowych, werapamil) również obserwowano nasilenie działania kardiotoksycznego oraz zwiększenie maksymalnego stężenia doksorubicyny, okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i objętości dystrybucji. Podczas leczenia doksorubicyną zmniejsza się dostępność biologiczna digoksyny. W przypadku stosowania podobnych schematów leczenia skojarzonego konieczna jest staranna kontrola monitorowania czynności serca.

Stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z antracyklinami (np. doksorubicyną) powoduje duże ryzyko wystąpienia objawów kardiotoksyczności. Nie należy podawać trastuzumabu w skojarzeniu z antracyklinami, z wyjątkiem badań klinicznych z grupą kontrolną, w których monitoruje się czynność serca. U pacjentów otrzymujących antracykliny po zaprzestaniu leczenia innymi lekami kardiotoksycznymi, w szczególności lekami o długim okresie półtrwania, takimi jak trastuzumab, również może występować zwiększone ryzyko kardiotoksyczności. Opisywany okres półtrwania trastuzumabu jest różny. Substancja ta może utrzymywać się w krążeniu do 7 miesięcy. Dlatego, w miarę możliwości, lekarze powinni unikać leczenia opartego na antracyklinach przez okres do 7 miesięcy od zaprzestania stosowania trastuzumabu. W przypadku stosowania antracyklin przed zakończeniem tego okresu zaleca się ściśle monitorowanie czynności serca.

Doksorubicyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 (CYP450) i stanowi substrat dla białka transportującego glikoproteiny P (Pgp). Skojarzone stosowanie inhibitorów CYP450 i (lub) Pgp może prowadzić do zwiększenia stężenia doksorubicyny w osoczu, a tym samym zwiększenia toksyczności, natomiast jednoczesne stosowanie induktorów CYP450 (np. ryfampicyna i barbiturany) może powodować zmniejszenie stężenia doksorubicyny w osoczu i ograniczać skuteczność leczenia.

Cyklosporyna, jako inhibitor CYP3A4 i Pgp zwiększa AUC doksorubicyny i doksorubicynolu odpowiednio o 55% i 350%. Skojarzone stosowanie tych produktów leczniczych może wymagać modyfikacji dawkowania. Wykazano również, że cymetydyna powoduje zmniejszenie klirensu osocza i zwiększenie AUC doksorubicyny.

Opisywano zwiększenie częstości występowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid po leczeniu doksorubicyną.

Jednoczesne stosowanie doksorubicyny zmniejsza wchłanianie przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (np. karbomazepina, fenytoina, walproinian).

Ponieważ doksorubicyna jest szybko metabolizowana i wydalana głównie z żółcią, skojarzone stosowanie chemioterapeutyków o znanym działaniu hepatotoksycznym (np. merkaptopuryna, metotreksat, streptozocyna) może potencjalnie nasilać toksyczność doksorubicyny w efekcie zmniejszenia klirensu wątrobowego tego produktu leczniczego. Jeśli konieczne jest skojarzone stosowanie hepatotoksycznych produktów leczniczych, należy zmodyfikować dawkowanie doksorubicyny.



Obserwowano zaburzenia hematopoezy po skojarzonym stosowaniu doksorubicyny i substancji oddziaływujących na czynność szpiku kostnego (np. pochodne amidopiryny, antyretrowirusowe produkty lecznicze, chloramfenikol, fenytoina, sulfonamidy). Skojarzone stosowanie z progesteronem prowadzi do nasilenia neutropenii i małopłytkowości. Podczas skojarzonego stosowania amfoterycyny B i doksorubicyny może wystąpić silne działanie neurotoksyczne. Po jednoczesnym leczeniu doksorubicyną z rytonawirem opisywano zwiększone stężenie doksorubicyny.

Toksyczne działanie doksorubicyny może nasilać skojarzone stosowanie z innymi cytostatykami (np. cytarabiną, cysplatiną, cyklofosfamidem). W związku z leczeniem skojarzonym z cytarabiną zgłaszano występowanie martwicy jelita grubego z masywnym krwotokiem i ciężkimi zakażeniami.

Klozapina może zwiększać ryzyko i nasilenie hematologicznych objawów toksycznych doksorubicyny.

Doksorubicyna ma silne działanie radiouczulające (środek radiouczulający). Działanie nasilające efekty radioterapii (ang. *recall phenomenon*) może prowadzić do stanów zagrożenia życia. Każda poprzedzająca, jednoczesna lub następową radioterapia może nasilać kardiotoxyczność lub hepatotoxyczność doksorubicyny.

Doksorubicyna może powodować zaostrzenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego przez wcześniejsze leczenie cyklofosfamidem.

Doksorubicyna może zmniejszać dostępność biologiczną digoksyny.

Leczenie doksorubicyną może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy, a zatem konieczna może być modyfikacja dawkowania przeciwhiperurykemicznych produktów leczniczych.

W czasie chemioterapii doksorubicyną nie wolno stosować żywych szczepionek, ze względu na ryzyko uogólnionej choroby, która może prowadzić do śmierci. Ryzyko takie jest większe u pacjentów, u których ze względu na chorobę zasadniczą zastosowano czynniki immunosupresyjne. Pacjenci leczeni doksorubicyną powinni również unikać kontaktu z osobami niedawno szczepionymi przeciw polio.

Równoczesne podawanie heparyny i doksorubicyny może prowadzić do podwyższenia klirensu doksorubicyny. Ponadto mogą wytrącać się osady, co prowadzi do braku skuteczności działania obu tych produktów leczniczych (patrz punkt 6.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie należy podawać doksorubicyny kobietom w ciąży. Na ogół cytostatyki podaje się w ciąży wyłącznie, jeśli istnieją jednoznaczne wskazania, po starannym rozważeniu korzyści dla matki i ewentualnych zagrożeń dla płodu. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że doksorubicyna wykazuje działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni doksorubicyną unikali poczęcia dziecka w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia.

Mężczyźni i kobiety powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

##### Karmienie piersią

Opisywano, że doksorubicyna przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Ponieważ stosowanie doksorubicyny w okresie laktacji jest przeciwwskazane, na czas leczenia doksorubicyną należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

## Płodność

U kobiet doksorubicyna może powodować bezpłodność w trakcie leczenia. Mężczyźni przed rozpoczęciem leczenia mogą skorzystać z poradnictwa w zakresie kriokonserwacji (lub krioprezerwacji) nasienia ze względu na ryzyko nieodwracalnej niepłodności pod wpływem leczenia doksorubicyną.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ze względu na częste występowanie nudności i wymiotów, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Leczenie doksorubicyną często powoduje działania niepożądane, niekiedy na tyle poważne, że wymagają ścisłego monitorowania stanu pacjenta. Częstość i rodzaj działań niepożądanych zależy m.in. od dawki i szybkości podawania wlewu. Supresja szpiku kostnego jest ostrym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę, jednak najczęściej jest przemijająca. Objawy kliniczne silnej mielosupersji lub toksyczności hematologicznej po leczeniu doksorubicyną mogą obejmować gorączkę, zakażenia, posocznice lub bakterie, krwotoki, niedotlenienie tkanek lub zgon. Niemal u wszystkich pacjentów występują nudności i wymioty oraz wypadanie włosów.

W ramach każdej grupy układów narządów działania niepożądane uszeregowano według częstości (w pierwszej kolejności podano najczęstsze objawy). W ocenie działań niepożądanych zastosowano następujące kategorie częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

|  |                             |  |
|--|-----------------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Bardzo często<br>Często     | Zakażenie<br>Posocznica, bakterie  |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Rzadko                      | Wtórna ostra białaczka szpikowa (stosowanie w skojarzeniu z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA) (patrz punkt 4.4), zespół lizy nowotworu   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Bardzo często<br>Często     | Neutropenia<br>Depresja szpiku kostnego, leukopenia (patrz punkt 4.4)  |
|  | Częstość nieznana           | Małopłytkowość, niedokrwistość (patrz punkt 4.4)   |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | Rzadko                      | Reakcje anafilaktyczne   |
| Zaburzenia endokrynologiczne   | Częstość nieznana           | Uderzenia gorąca   |
| Zaburzenia oka   | Rzadko<br>Częstość nieznana | Zapalenie spojówek, łzawienie<br>Zapalenie rogówki   |
| Zaburzenia serca   | Często                      | Kardiotoksyczność tj. kardiomiopatia (2%; np. zmniejszenie LVEF, duszność), zmiany EKG (np. częstoskurcz zatokowy, zastoinowa niewydolność serca, tachyarytmie, częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok odnogi pęczka Hisa) |

|  |                   |   |
|--|-------------------|---|
|  | Częstość nieznana | Zaburzenia rytmu serca, ciężka niewydolność serca może wystąpić nagle, bez uprzednich zmian w zapisie EKG   |
| Zaburzenia naczyniowe  | Niezbyt często    | Stwardnienie żył  |
|  | Częstość nieznana | Zakrzepowe zapalenie żył, choroba zakrzepowozatorowa, wstrząs, krwotok  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Częstość nieznana | Skurcz oskrzeli, popromienne zapalenie płuc   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często            | Nudności, wymioty, jadłowstręt, biegunka. Zapalenie błony śluzowej najczęściej rozwija się od 5 do 10 dni po zakończeniu leczenia; zwykle pierwsze objawy obejmują uczucie pieczenia w jamie ustnej i gardle. Zmiany zapalne mogą dotyczyć pochwy, odbytnicy i przełyku i postępować do etapu nadżerek, powodując ryzyko wtórnego zakażenia. Objawy zazwyczaj ustępują w ciągu 10 dni. Zapalenie błony śluzowej może mieć ciężki przebieg u pacjentów po radioterapii błon śluzowych. |
|  | Niezbyt często    | Krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle brzucha, owrzodzenia i martwica jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku   |
|  | Częstość nieznana | Przebarwienie błony śluzowej  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Częstość nieznana | Hepatotoksyczność, przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4)   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Często            | Łysienie, hiperpigmentacja skóry, wysypka   |
|  | Niezbyt często    | Zaostrzenie reakcji skórnej po uprzedniej radioterapii  |
|  | Rzadko            | Pokrzywka, martwica tkanek, miejscowy odczyn rumieniowy wzdłuż przebiegu żyły, do której podano produktu leczniczego, hiperpigmentacja łożysk paznokci, onycholiza, wzrastanie fałdów skórnych (głównie u dzieci)   |
|  | Częstość nieznana | Niedotlenienie tkanek, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadwrażliwość na światło, świąd  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Często            | Dopęcherzowe podanie produktu leczniczego może powodować krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, miejscowe reakcje (chemiczne zapalenie pęcherza) manifestujące się np. objawami dyzurycznymi, częstym oddawaniem moczu, oddawaniem moczu w nocy, pieczeniem podczas mikcji, krwiomoczem, martwicą ściany pęcherza)  |
|  | Częstość nieznana | Uszkodzenie nerek, ostra niewydolność nerek; hiperurykemia (patrz punkt 4.4)  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | Częstość nieznana | Doksorubicyna może powodować bezpłodność w trakcie podawania produktu leczniczego. Wydaje się, że owulacja i miesiączkowanie są prawidłowe po zakończeniu leczenia, jednak istnieją jedynie ograniczone informacje na temat przywrócenia płodności u mężczyzn. Brak miesiączki, oligospermia, azospermia  |

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
|   |                   | (patrz punkt 4.4)   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Niezbyt często    | Odwodnienie   |
|   | Rzadko            | Reakcje anafilaktyczne, dreszcze, gorączka, zawroty głowy   |
|   | Częstość nieznana | Uczucie kłucia i pieczenia w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4), złe samopoczucie lub osłabienie, czerwone zabarwienie moczu   |
| Procedury medyczne i chirurgiczne           | Częstość nieznana | Wynacznienie produktu leczniczego może prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki podskórnej, tworzenia pęcherzy i miejscowej martwicy tkanek. Niekiedy konieczne jest leczenie chirurgiczne (w tym przeszczepy skóry) |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: +48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania najczęściej są wynikiem działania farmakologicznego doksorubicyny. Wykazano, letalne działanie doksorubicyny w pojedynczych dawkach 250 mg i 500 mg. Te dawki mogą również spowodować w ciągu 24 godzin ostre zwyrodnienie mięśnia sercowego i ciężką mielosupresję, przy czym skutki są najsilniejsze po 10-15 dniach od podania produktu leczniczego. Opóźniona niewydolność serca może wystąpić w okresie do sześciu miesięcy po przedawkowaniu. W tym czasie należy stosować leczenie wspomagające. Szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie i leczenie możliwych krwotoków lub wtórnych zakażeń po silnej, utrzymującej się mielosupresji. Należy rozważyć przetoczenie krwi i izolację pacjenta. Wykazano również, że hemoperfuzja bezpośrednio po przedawkowaniu może być skuteczną metodą leczenia.

Opóźniona niewydolność serca może wystąpić w okresie do sześciu miesięcy po przedawkowaniu. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów, a w razie objawów niewydolności serca należy zastosować typowe leczenie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: środki cytotoksyczne (antracykliny i związki pochodne)

Kod ATC: L01DB01

Doksorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym. Efekt przeciwnowotworowy wynika z działania cytotoksycznego, szczególnie interkalacji z nicią DNA, hamowaniu aktywności enzymatycznej topoiizomerazy II oraz tworzenia reaktywnych form tlenu (ROS). Te procesy zakłócają syntezę DNA. Interkalacja cząsteczki doksorubicyny prowadzi do zahamowania działania polimeraz RNA i DNA wskutek zaburzenia rozpoznawania zasad i swoistości sekwencji. Hamowanie działania topoiizomerazy II prowadzi do pęknięć jednej lub obu nici helisy DNA. Reakcja chemiczna pomiędzy DNA i reaktywnymi formami tlenu (np. rodnik hydroksylowy OH<sup>\*</sup>) prowadzi do rozbicia cząsteczki

DNA. Prowadzi to do powstawania mutacji i aberracji chromosomowych.

Wydaje się, że działanie toksyczne dokсорubicyny zachodzi głównie w obrębie aktywnych proliferacyjnie zdrowych tkanek. Dlatego uszkodzenia dotyczą głównie szpiku kostnego, przewodu pokarmowego i gruczołów płciowych.

Oporność jest istotną przyczyną niepowodzenia terapii dokсорubicyną i innymi antrycyklinami. Koncepcje zwalczania oporności komórkowej na dokсорubicynę obejmują stosowanie antagonistów wapnia (np. werapamilu), ponieważ głównym punktem uchwytu dla produktu leczniczego jest błona komórkowa. Werapamil hamuje powolny prąd wapniowy i może zwiększać wychwyty dokсорubicyny przez komórki. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że skojarzone stosowanie dokсорubicyny i werapamilu prowadzi do poważnych objawów toksyczności.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu dożylnym dokсорubicyna jest szybko eliminowana z krwioobiegu i dystrybuowana do tkanek, m.in. płuc, wątroby, serca, śledziony, węzłów chłonnych, szpiku kostnego i nerek. W tkance guza stężenie produktu leczniczego jest stałe, choć stosunkowo niskie.

Dokсорubicyna jest szybko metabolizowana w wątrobie. Głównym metabolitem jest dokсорubicynol, choć u znacznej części pacjentów powstaje również 7-deoksyaglikon dokсорubicyny oraz 7-deoksyaglikon dokсорubicynolu. Około 40 do 50% dawki wydalane jest z żółcią w ciągu 7 dni, z czego prawie połowa to substancja czynna w niezmienionej postaci. Jedynie około 5% dawki jest wydalane w moczu w czasie 5 dni. Dokсорubicynol, główny (czynny) metabolit, jest wydalany z żółcią i w moczu. Metabolit nie przenika przez barierę krew-mózg, natomiast przenika przez łożysko i przedostaje się do mleka matki. Proces eliminacji dokсорubicyny z krwioobiegu jest trójfazowy, a średnie okresy półtrwania poszczególnych faz wynoszą 12 minut, 3,3 godziny i ok. 30 godzin.

Objętość dystrybucji  $V_d$  wynosi 25 l, a 60-70% produktu leczniczego wiąże się z białkami osocza. Występują znaczne indywidualne różnice w zakresie biotransformacji produktu. Klirens nie zależy od wielkości dawki, ale jest większy u mężczyzn niż u kobiet.

Zaburzenia czynności wątroby spowalniają wydalanie, zwiększając retencję i kumulację produktu leczniczego w osoczu i tkankach. Na ogół zaleca się zmniejszenie dawki, choć nie stwierdzono wyraźnej zależności między wynikami prób wątrobowych, klirensem dokсорubicyny a toksycznością kliniczną. Ponieważ dokсорubicyna i jej metabolity są jedynie w niewielkim stopniu wydalane w moczu, nie stwierdzono zmian farmakokinetyki i działań toksycznych dokсорubicyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Wprawdzie dokсорubicyna jest jedynie częściowo wydalana przez nerki, jednak ciężkie zaburzenie czynności nerek może zmniejszać całkowitą eliminację i wymagać zmniejszenia dawki produktu leczniczego.

W badaniu obejmującym otyłych pacjentów (> 130% idealnej masy ciała) stwierdzono zmniejszenie klirensu dokсорubicyny i wydłużenie okresu półtrwania w porównaniu z grupą kontrolną o prawidłowej masie ciała. U otyłych pacjentów konieczna może być modyfikacja dawkowania.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach wykazano, że dokсорubicyna wpływa na płodność i wykazuje działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne oraz teratogenne. Inne dane sugerują działanie mutagenne dokсорubicyny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań  
Sodu chlorek  
Kwas solny (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie należy mieszać doksorubicyny z heparyną ze względu na ryzyko wytrącania się osadu ani z 5-fluorouracylem ze względu na możliwość degradacji. Należy unikać dłuższego kontaktu z jakimikolwiek roztworami o zasadowym pH, ponieważ wywołują hydrolizę produktu leczniczego.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

Fiolki: 2 lata

Fiolki otwarte:  
Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu fiolki.

Przygotowane roztwory do infuzji:

Trwałość fizykochemiczna roztworu 0,5 mg/ml w 0,9% roztworze sodu chlorku i 5% roztworze glukozy wynosi do 7 dni w temperaturze 2 - 8°C lub w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) w pojemnikach polietylenowych chronionych przed dostępem światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien zostać wykorzystany bezpośrednio po otwarciu opakowania. Jeżeli produkt nie został natychmiast zużyty, użytkownik jest odpowiedzialny za ustalenie okresu i warunków przechowywania przed użyciem. Zwykle zaleca się przechowywanie produktu przez okres nie dłuższy niż 24 h w temp. 2 - 8°C, chyba że roztwór przygotowano w kontrolowanych, walidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki z bezbarwnego szkła (szkło typu I) o nominalnej objętości 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml lub 100 ml. Korki z gumy chlorobutylowej powlekanej warstwą EFTE.

Oryginalne opakowanie zawiera 1 lub 5 fiolek po 5 ml / 10 ml / 25 ml / 75 ml / 100 ml każda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy przestrzegać instrukcji dotyczących obchodzenia się z cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Ze względu na właściwości toksyczne produktu zaleca się stosowanie następujących środków ostrożności:

- Personel powinien zostać przeszkolony w zakresie właściwej techniki postępowania.
- Kobiety w ciąży nie powinny uczestniczyć w przygotowywaniu lub podawaniu produktu leczniczego.
- Personel pracujący z dokсорubicyną powinien nosić odzież ochronną: okulary, fartuchy ochronne, rękawice jednorazowego użytku i maski oddechowe.
- Należy wydzielić pomieszczenie do przygotowywania roztworów (w miarę możliwości z systemem laminarnego przepływu powietrza). Powierzchnię roboczą należy zabezpieczyć jednorazową bibułą z podłożem z tworzywa sztucznego.
- Wszystkie przedmioty użyte do podawania produktu leczniczego lub sprzątnięcia, w tym rękawice, należy umieścić w workach na odpady niebezpieczne, przeznaczonych do spalania odpadów w wysokiej temperaturze (700°C).
- W razie kontaktu ze skórą należy przemyć skażone miejsce wodą z mydłem lub roztworem wodorowęglanu sodowego. Nie szorować skóry szczotką.
- W razie zakropienia do oczu wywinąć powieki i obficie przepłukiwać oczy wodą przez co najmniej 15 minut, a następnie zasięgnąć porady lekarza.
- Miejsce wycieku lub rozlania się preparatu należy przemyć rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (zawartość czynnego chloru 1%), a następnie w miarę możliwości pozostawić roztwór przez noc i rano spłukać wodą.
- Wszystkie materiały do czyszczenia należy usuwać w sposób opisany powyżej.
- Po każdym zdjęciu rękawic umyć ręce.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18042

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 marca 2013

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.08.2020