

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1.1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ: ADRIBLASTINA

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: Doxorubicin hydrochloride

Έκδοχα:

Κόνις: Λακτόζη μονοϋδρική, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας

Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

α. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 10 mg/VIAL

β. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα 50 mg/VIAL

1.4 Περιεκτικότητα

α. 10 mg/VIAL

β. 50 mg/VIAL

1.5 Περιγραφή-συσκευασία

α. BT x 1 VIAL + 1 AMP x 5 ML

β. BT x 1 VIAL

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Κυτταροστατικό

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Λ. Μεσογείων 243,

154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα

Τηλέφωνο: + 30 210 6785800

ΚΥΠΡΟΣ – ΤΟΠΙΚΟΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),

Τηλ.: +357 22 817690

1.8 Παρασκευαστής - Συσκευαστής

Actavis Italy SPA, Nerviano, Milano, Italy

2.ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

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 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 της 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 βλεννογόμος του γαστρεντερικού σωλήνα και ο στοματικός βλεννογόμος, τα θυλάκια των τριχών) είναι επομένως οι πλέον ευαίσθητοι στις κυτταροτοξικές δράσεις του doxorubicin.

2.2 Ενδείξεις

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

- καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησής του ως μέρος επικουρικού θεραπευτικού σχήματος σε γυναίκες με αποδεδειγμένη προσβολή των μασχαλιαίων λεμφαδένων μετά από χειρουργική εκτομή του πρωτογενούς καρκίνου του μαστού
- καρκίνο του πνεύμονα
- καρκίνο των ωοθηκών
- καρκίνο του μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης
- νευροβλάστωμα
- όγκος του Wilms
- σαρκώματα των μαλακών μορίων
- οστεοσάρκωμα
- οξεία λεμφοκυτταρική - λεμφοβλαστική λευχαιμία
- οξεία μυελογενή λευχαιμία
- Hodgkin και non-Hodgkin λεμφώματα
- καρκίνο του θυρεοειδούς
- χρόνιες λευχαιμίες
- πολλαπλούν μυέλωμα
- σάρκωμα Ewing
- ραβδομυοσάρκωμα
- καρκίνο του ενδομητρίου
- μη σεμινωματώδη καρκίνο των όρχεων
- καρκίνο του προστάτη
- καρκίνο του στομάχου
- πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικό καρκίνο
- καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου

2.3 Αντενδείξεις

Οι καταστάσεις στις οποίες οι ασθενείς δε θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο 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

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

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.* Θα 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 προδιαθέτει σε λοιμώξεις ή αιμορραγίες. Στις συνιστώμενες δοσολογίες και δοσολογικά σχήματα για τη θεραπεία συμπαγών όγκων, μπορεί να παρατηρηθεί έντονη λευκοπενία ($1.000/\text{mm}^3$ 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 από την 21η ημέρα. Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται τα επίπεδα των αιμοπεταλίων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. 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 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/100 mL	50%
3,1 – 5,0 mg/100 mL	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 doxorubicin 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 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% μέχρι 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, π.χ. trastuzumab) η καρδιοτοξικότητα από doxorubicin μπορεί να προκληθεί με χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στο μεσοθωράκιο. Οι ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβανομένου του doxorubicin δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες εκτός και αν η καρδιακή λειτουργία παρακολουθείται προσεκτικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες, ειδικά με αυτούς με μακρύ χρόνο ημιζωής όπως το trastuzumab, μπορεί να βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοτοξικότητας. Η ημιζωή του trastuzumab είναι περίπου 28,5 ημέρες και μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία έως 24 εβδομάδες. Συνεπώς, οι γιατροί πρέπει να αποφεύγουν, όποτε είναι δυνατόν, τη βασισμένη στις ανθρακυκλίνες θεραπεία για διάστημα έως 24 εβδομάδες. Εάν οι ανθρακυκλίνες χρησιμοποιούνται πριν από αυτό το χρόνο, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας.

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 doxorubicin κάτω από συνθήκες μειωμένης καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Για τα παιδιά και τους εφήβους υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας μετά από τη χορήγηση του doxorubicin. Ο κίνδυνος είναι πιο αυξημένος στις γυναίκες από ό,τι 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 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.

Ανοσοκατασταλτική δράση/Αυξημένη ευαισθησία σε Λοιμώξεις – Η χορήγηση ζώντων ή ζώντων-αδρανοποιημένων εμβολίων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ως αποτέλεσμα λήψης χημειοθεραπευτικών παραγόντων περιλαμβανομένου του doxorubicin, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν doxorubicin. Τα νεκρά ή αδρανοποιημένα

εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν. Παρά ταύτα, η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη.

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

Έχει βρεθεί ότι η συστηματική κάθαρση του doxorubicin μειώνεται σε παχύσαρκους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με πλήρεις δόσεις του φαρμάκου.

Σύνδρομο λύσης του όγκου - Το doxorubicin μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία, ως αποτέλεσμα εκτεταμένου μεταβολισμού πουρίνης που συνοδεύει την από το φάρμακο προκληθείσα ταχεία λύση νεοπλασματικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης του όγκου). Τα επίπεδα αίματος του ουρικού οξέος, το κάλιο, το φωσφορικό ασβέστιο και η κρεατινίνη πρέπει να αξιολογούνται μετά την αρχική θεραπεία. Η ενυδάτωση, η αλκαλοποίηση των ούρων και η χορήγηση αλλοπουρινόλης με σκοπό την αποτροπή της υπερουριχαιμίας μπορούν να ελαχιστοποιήσουν πιθανές επιπλοκές του συνδρόμου λύσης του όγκου. Το doxorubicin μπορεί να προσδώσει ερυθρό χρώμα στα ούρα για διάστημα μιας ή δύο ημερών μετά τη χορήγησή της. Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορηθούν ότι το γεγονός αυτό δεν αποτελεί αιτία για ανησυχία.

2.4.2 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 τερατογόνος 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 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 doxorubicin πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα πιθανά οφέλη της αγωγής θα πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά έναντι των πιθανών κινδύνων προς το έμβρυο. Δεδομένου του μεταλλαξιογόνου δυναμικού του doxorubicin, το φάρμακο είναι πιθανόν να προκαλέσει χρωμοσωματική βλάβη στα σπερματοζώαρια στον άνθρωπο. Επομένως, οι άνδρες 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 θα πρέπει να θηλάζουν λόγω του ενδεχόμενου για πρόκληση σοβαρής βλάβης στα βρέφη που θηλάζουν.

2.4.3 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

2.5 Ασυμβατότητες

Η επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα αλκαλικού pH θα 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 της μεταβάλλεται από κόκκινο σε μπλε-μωβ κατά την

προσθήκη αμινοφυλλίνης ή 5-φθοριοουρακίλης και αυτό είναι ένδειξη αποσύνθεσής της. Το doxorubicin δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα στην ίδια σύριγγα κατά τη διάρκεια της χορήγησης συνδυασμένης χημειοθεραπευτικής αγωγής.

Το doxorubicin δεν πρέπει να αναμιγνύεται με φθοριοουρακίλη (π.χ. στον ίδιο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης ή κατά την ενδοφλέβια έγχυση μέσω καθετήρα τριπλού αυλού), δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ότι αυτά τα φάρμακα δεν είναι συμβατά στο βαθμό που μπορεί να σχηματιστεί ίζημα. Εάν η ταυτόχρονη θεραπεία με doxorubicin και φθοριοουρακίλη είναι απαραίτητη, συνιστάται να γίνεται έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής μεταξύ της χορήγησης αυτών των φαρμάκων.

2.6 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το doxorubicin είναι ένα σημαντικό υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 CYP3A4 και CYP2D6 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP3A4, του CYP2D6 και/ή της P-gp (π.χ. βεραπαμίλη), που είχαν ως αποτέλεσμα αυξημένη συγκέντρωση και κλινική επίδραση του doxorubicin. Οι επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, St. John's Wort-βαλσαμόχορτο) και οι επαγωγείς της P-gp μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση του doxorubicin.

Η προσθήκη κυκλοσπορίνης στο doxorubicin μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) και για το doxorubicin και για το doxorubicinol, πιθανώς λόγω μίας μείωσης της κάθαρσης του μητρικού φαρμάκου και μίας μείωσης στο μεταβολισμό του doxorubicinol.

Βιβλιογραφικές αναφορές προτείνουν πως η προσθήκη κυκλοσπορίνης στο doxorubicin έχει ως αποτέλεσμα πιο έντονη και παρατεταμένη αιματολογική τοξικότητα από αυτή που έχει παρατηρηθεί με το doxorubicin μόνο του. Με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και doxorubicin έχουν επίσης περιγραφεί κώμα και επιληπτικές κρίσεις.

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 (μυοκάρδιο, βλεννογόνο, δέρμα και ήπαρ).

Το doxorubicin χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα και μπορεί να προκληθεί αθροιστική τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά στις επιδράσεις στο μυελό/αιματολογικό σύστημα και γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση του doxorubicin με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα τα οποία αναφέρονται σαν ενδεχομένως καρδιοτοξικά (π.χ. 5-φθοριοουρακίλη, 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 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 κόλου 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.

Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με sorafenib 400 mg, δύο φορές ημερησίως, σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε τόσο αύξηση (21% - 47%) στην AUC του doxorubicin, όσο και καμία αλλαγή. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη.

2.7 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.

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 μέχρι 5 λεπτών. Σκοπός της τεχνικής αυτής είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης ή περιφερικής εξαγγείωσης που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα, φυμαλλοποίηση και νέκρωση των ιστών. Δε 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 doxorubicin χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο είναι $60\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $10 - 20 \text{ mg}/\text{m}^2$. Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να συνοδεύεται από μειωμένη τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά στην καρδιά.

Όταν το doxorubicin χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους κυτταροστατικούς παράγοντες με ενδεχομένως αλληλοκαλυπτόμενες τοξικότητες, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο κυμαίνεται από 30 μέχρι $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

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.

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 $2,4 \text{ mg}/\text{kg}$ βάρους σώματος (που αντιστοιχεί σε περίπου $75 - 90 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 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 την 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 μέχρι 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 θα πρέπει να αλλάζει θέση περιστροφικά κάθε δεκαπέντε λεπτά. Σε γενικές γραμμές, το διάλυμα πρέπει να παραμένει εντός της κύστης για διάστημα 1 - 2 ωρών. Για αποφυγή ανεπιθύμητης αραιώσης 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 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.

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 θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο από γιατρούς με μεγάλη εμπειρία στην τεχνική αυτή.

Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Παρασκευή του διαλύματος: Το doxorubicin κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος, για ενδοφλέβια χορήγηση, πρέπει να διαλυθεί σε φυσιολογικό ορό/ενέσιμο ύδωρ. Μετά την προσθήκη του διαλύτη, το φιαλίδιο πρέπει να ανακινηθεί 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 μέχρι 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.

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 doxorubicin 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.

2.8 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

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.

2.9 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 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 doxorubicin 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.

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 (συμπεριλαμβανομένου 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 προηγουμένως 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 και ταχυαρρυθμίες όπως πρόωρες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, καθώς και κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αποκλεισμός σκέλους του δεματίου του His και ασυμπτωματική πτώση στο κλάσμα εξώθησης. Με την εξαίρεση της κακοήθους καρδιακής δυσρυθμίας, 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 doxorubicin. 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 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 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. Έχουν επίσης αναφερθεί υποξείες καταστάσεις, όπως περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα.

Γαστρεντερική Τοξικότητα: Βλεννογονίτιδα και υπερχρωμάτωση του στοματικού βλεννογόνου, (κυρίως στοματίτιδα, λιγότερο συχνά οισοφαγίτιδα) μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με doxorubicin. Οι κλινικές εκδηλώσεις της βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα καύσου, 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 προχωρήσει 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 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 δύο-τριών 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 doxorubicin. 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 ερυθματώδης 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 *Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση*. Μπορεί επίσης να προκληθεί φλεβοσκλήρυνση, ειδικά όταν το doxorubicin εγχύεται κατ’ επανάληψη σε μικρή φλέβα.

Στην περίπτωση περιφλεβικής εξαγγείωσης του φαρμάκου, παρατηρείται τοπικός πόνος, σοβαρή κυτταρίτιδα και νέκρωση ιστών.

Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αδιαθεσία/κόπωση, οφθαλμική τοξικότητα (επιπεφυκίτιδα, δακρύρροια) και υπερουριχαιμία, που μπορεί να εμφανισθεί 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. 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 στο σπερματικό υγρό. Μεταβολές στα επίπεδα των τρανσαμινασών μπορεί επίσης να παρατηρηθούν. Η χορήγηση του doxorubicin από την ενδοκυστική οδό μπορεί να προκαλέσει χημική κυστίτιδα και συστολή της ουροδόχου κύστης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Δεν εφαρμόζεται.

2.11 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται τόσο στην εξωτερική συσκευασία, όσο και στην ετικέτα του προϊόντος. Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης.

2.12 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Η κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα φυλάσσεται 48 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου. Το ανασυσταμένο προϊόν διατηρείται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 48 ώρες σε ψυγείο (2°-8° C).

Σύμφωνα με τη σωστή φαρμακευτική πρακτική, συνιστάται η φύλαξη του ανασυσταμένου φαρμάκου σε θερμοκρασία 2°-8° C, μακριά από φως και η χρησιμοποίησή του εντός 24 ωρών μετά την ανασύστασή του.

2.13 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

11/2017

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί 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 στο φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε 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 στο φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια 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. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Για την Ενδοκυστική οδό χορήγησης: Με ιατρική συνταγή και

Για την Ενδοφλέβια οδό χορήγησης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.