ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Adriblastina 10 mg/5 ml VIAL ενέσιμο διάλυμα
Adriblastina 50 mg/25 ml VIAL ενέσιμο διάλυμα
Adriblastina 10 mg/VIAL κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Adriblastina 50 mg/VIAL κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

α. Ενέσιμο διάλυμα: Υδροχλωρική δοξορουβικίνη 10 mg/5 ml VIAL, 50 mg/25 ml VIAL
β. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: Υδροχλωρική δοξορουβικίνη 10 mg/VIAL
γ. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα: Υδροχλωρική δοξορουβικίνη 50 mg/VIAL

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Έκδοχα με γνωστή δράση:
Το Adriblastina 10 mg/5 ml (2 mg/ml) ενέσιμο διάλυμα περιέχει 17,7 mg νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 5 ml.

Το Adriblastina 50 mg/25 ml (2 mg/ml) ενέσιμο διάλυμα περιέχει 88,5 mg νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 25 ml.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

α. Ενέσιμο διάλυμα
β. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
γ. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η δοξορουβικίνη 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, 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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Ενδοφλέβια χορήγηση

Δοσολογία
Η δοσολογία υπολογίζεται συνήθως με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Το δοσολογικό σχήμα της δοξορουβικίνης 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).

Θεραπεία συμπαγών νεοπλασμάτων
Όταν η δοξορουβικίνη χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο είναι 60-75 mg/m^2 επιφάνειας σώματος κάθε τρεις εβδομάδες. Το φάρμακο χορηγείται συνήθως σε άπαξ 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 της δοξορουβικίνης σε εβδομαδιαίο σχήμα έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματική όσο και το σχήμα κάθε 3 εβδομάδες. Η συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση είναι 10-20 mg/m^2. Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να συνοδεύεται από μειωμένη τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά στην καρδιά.
Όταν η δοξορουβικίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους κυτταροστατικούς παράγοντες με ενδεχομένως αλληλοκαλυπτόμενες τοξικότητες, η συνιστώμενη δόση ανά κύκλο κυμαίνεται από 30 μέχρι 60 mg/m^2.
Δεδομένου ότι η δοξορουβικίνη 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 της δοξορουβικίνης (βλ. παράγραφο 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 της δοξορουβικίνης είναι 2,4 mg/kg βάρους

σώματος (που αντιστοιχεί σε περίπου 75-90 mg/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.

Τρόπος χορήγησης

Παρασκευή του διαλύματος: Η δοξορουβικίνη κόνις για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος, για ενδοφλέβια χορήγηση, πρέπει να διαλυθεί σε φυσιολογικό ορό/ύδωρ για ενέσιμα. 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 δοθεί 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:
Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται η χορήγηση της δοξορουβικίνης να γίνεται από σωλήνα ενδοφλέβιας έγχυσης ελεύθερης ροής (ισότονο φυσιολογικό ορό ή διάλυμα γλυκόζης 5%) για διάστημα 3 μέχρι 5 λεπτών. Με τον τρόπο αυτό, μειώνεται ο κίνδυνος θρόμβωσης ή περιφλεβικής εξαγγείωσης και έτσι ελαχιστοποιείται η πιθανότητα πρόκλησης σοβαρής κυτταρίτιδας, φλυκταίνωσης και νέκρωσης των ιστών. Δεν συνιστάται απευθείας ένεση λόγω του κινδύνου εξαγγείωσης, η οποία μπορεί να προκληθεί ακόμη και με την παρουσία επαρκούς εμφάνισης αίματος κατά την αναρρόφηση της βελόνας.

Ενδοκυστική χορήγηση
Η δοξορουβικίνη χορηγούμενη 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.

Δοσολογία
Η συνιστώμενη δόση της δοξορουβικίνης 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.

Τρόπος χορήγησης
Μετά την ολοκλήρωση της ενστάλαξης, ο ασθενής θα πρέπει να αλλάζει θέση (πλευρά – 90^o) 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 πιει κανένα υγρό για δώδεκα ώρες πριν από την ενστάλαξη (αυτό θα περιορίσει την παραγωγή ούρων σε περίπου 50 ml/ώρα). Επίσης, ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να ουρεί μετά το τέλος της ενστάλαξης. 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 της δοξορουβικίνης μετά από ενδοκυστική χορήγηση είναι πολύ χαμηλή.

4.3 Αντενδείξεις

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

- επίμονη μυελοκαταστολή ή σοβαρή στοματίτιδα από προηγούμενες αγωγές με κυτταροτοξικά φάρμακα
- ύπαρξη γενικευμένων λοιμώξεων
- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- σοβαρές αρρυθμίες
- σοβαρή ανεπάρκεια του μυοκαρδίου,
- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες σε μέγιστες αθροιστικές δόσεις
- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή 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 και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Αιματολογική τοξικότητα.
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 τη δοξορουβικίνη, 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 ($1.000/mm^3$ ή χαμηλότεροι αριθμοί μπορεί να αναμένονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πλήρεις δόσεις δοξορουβικίνης), ωστόσο η λευκοπενία αυτή είναι συνήθως παροδική και φθάνει στο ναδίρ τις 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 δοξορουβικίνη.

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεδομένου ότι η δοξορουβικίνη 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%

Καρδιοτοξικότητα
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 δοξορουβικίνη 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 δοξορουβικίνη 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/m^2, αυξάνεται βραδέως μέχρι τη συνολική αθροιστική δόση των 450-550 mg/m^2. Πάνω από αυτό το επίπεδο, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΚΑ αυξάνεται απότομα και προτείνεται να μην υπερβαίνεται η συνολική αθροιστική δόση των 550 mg/m^2.
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 ουσιών, π.χ. τραστουζουμάμπης), η καρδιοτοξικότητα από δοξορουβικίνη μπορεί να προκληθεί με χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις (π.χ. συνολική αθροιστική δόση 400 mg/m^2 σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στο μεσοθωράκιο). Οι ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβανομένης της δοξορουβικίνης δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες, εκτός και αν η καρδιακή λειτουργία παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες, ειδικά με αυτούς με μακρείς χρόνους ημίσειας ζωής, όπως η τραστουζουμάμπη, μπορεί να βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοτοξικότητας. Ο αναφερόμενος χρόνος ημίσειας ζωής της τραστουζουμάμπης ποικίλλει. Η τραστουζουμάμπη μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία για έως και 7 μήνες. Συνεπώς, οι γιατροί θα πρέπει να αποφεύγουν τη βασισμένη στις ανθρακυκλίνες θεραπεία για έως και 7 μήνες μετά τη διακοπή της τραστουζουμάμπης όπου είναι δυνατόν. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς.
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 δοξορουβικίνη, 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 της δοξορουβικίνης. Ο κίνδυνος είναι πιο αυξημένος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Συνιστώνται περιοδικές αξιολογήσεις της καρδιακής λειτουργίας για την παρακολούθηση αυτής της επίδρασης.

Εξαγγείωση
Η εξαγγείωση της δοξορουβικίνης 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 της δοξορουβικίνης, 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 Επίδραση/Αυξημένη Ευαισθησία σε Λοιμώξεις:
Η χορήγηση ζώντων ή ζώντων-αδρανοποιημένων εμβολίων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ως αποτέλεσμα λήψης χημειοθεραπευτικών παραγόντων, περιλαμβανομένης της δοξορουβικίνης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν δοξορουβικίνη. Τα νεκρά ή ανδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν. Παρά ταύτα, η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη.

Σύνδρομο Λύσης Όγκου
Η δοξορουβικίνη 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.
Η δοξορουβικίνη μπορεί να προσδώσει ερυθρό χρώμα στα ούρα για διάστημα μίας ή δύο ημερών μετά τη χορήγησή της. Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορηθούν ότι το γεγονός αυτό δεν αποτελεί αιτία για ανησυχία.

Άλλα
Η δοξορουβικίνη μπορεί να ενισχύσει την τοξικότητα άλλων κυτταροστατικών αγωγών. Έχει αναφερθεί επιδείνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας που προκαλείται από κυκλοφωσφαμίδη, καθώς και αυξημένη ηπατοτοξικότητα της 6-μερκαπτοπουρίνης. Έχει επίσης αναφερθεί αύξηση στην τοξικότητα που προκαλείται από ακτινοβολία (μυοκάρδιο, βλεννογόνο, δέρμα και ήπαρ).
Έχει βρεθεί ότι η συστηματική κάθαρση της δοξορουβικίνης μειώνεται σε παχύσαρκους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με πλήρεις δόσεις του φαρμάκου.

Εμβρυοτοξικότητα
Η δοξορουβικίνη μπορεί να προκαλέσει γονοτοξικότητα. Απαιτείται μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια και για μια περίοδο μετά τη θεραπεία με δοξορουβικίνη. Οι ασθενείς που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρέπει να συμβουλευθούν να λάβουν γενετική συμβουλευτική εάν είναι κατάλληλη και διαθέσιμη (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα
Το Adriblastina 10 mg/5 ml (2 mg/ml) ενέσιμο διάλυμα περιέχει 17,7 mg νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 5 ml, που ισοδυναμεί με 0,9% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Το Adriblastina 50 mg/25 ml (2 mg/ml) ενέσιμο διάλυμα περιέχει 88,5 mg νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 25 ml, που ισοδυναμεί με 4,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η δοξορουβικίνη είναι ένα σημαντικό υπόστρωμα των ενζύμων 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 της δοξορουβικίνης. Οι επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, St. John's

Wort-βαλσαμόχορτο) και οι επαγωγείς της P-gp μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση της δοξορουβικίνης.

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης και δοξορουβικίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) για τη δοξορουβικίνη και τη δοξορουβικινόλη, πιθανώς λόγω μιας μείωσης της κάθαρσης του μητρικού φαρμάκου και μείωσης στο μεταβολισμό της δοξορουβικινόλης.
Βιβλιογραφικές αναφορές προτείνουν πως η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης και δοξορουβικίνης έχει ως αποτέλεσμα πιο έντονη και παρατεταμένη αιματολογική τοξικότητα από αυτή που έχει παρατηρηθεί με τη δοξορουβικίνη μόνη της. Με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και δοξορουβικίνης έχουν επίσης περιγραφεί κώμα και επιληπτικές κρίσεις.

Η δοξορουβικίνη χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα και μπορεί να προκληθεί αθροιστική τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά στις επιδράσεις στον μυελό/αιματολογικό σύστημα και τον γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση της δοξορουβικίνης με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα, τα οποία αναφέρονται ως ενδεχομένως καρδιοτοξικά (π.χ. 5-φθοριοουρακύλη, κυκλοφωσφαμίδη, σισπλατίνη, ταξάνες), καθώς και η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων καρδιοδραστικών ενώσεων (π.χ., αναστολείς διαύλων ασβεστίου) απαιτεί στενή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας.
Η δοξορουβικίνη μεταβολίζεται σε υψηλό βαθμό από το ήπαρ. Οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία που προκαλούνται από ταυτόχρονες αγωγές μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και/ή την τοξικότητα της δοξορουβικίνης.

Ο συνδυασμός δοξορουβικίνης με κυταραβίνη έχει προκαλέσει αιμορραγία, εξέλκωση και νέκρωση του βλεννογόνου του κόλου σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία.
Η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης της δοξορουβικίνης και/ή των μεταβολιτών της στο πλάσμα, όταν χορηγείται πριν τη δοξορουβικίνη. Ορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτή η ενέργεια είναι ήσσονος σημασίας, όταν η ανθρακυκλίνη χορηγείται πριν την πακλιταξέλη.
Κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με σοραφενίμπη 400 mg, δύο φορές ημερησίως, σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε είτε αύξηση (21%-47%) στην AUC της δοξορουβικίνης, είτε καμία αλλαγή. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Η ασφαλής χρήση της δοξορουβικίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει διαπιστωθεί. Η δοξορουβικίνη είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους. Είναι εμβρυοτοξική και μπορεί να προκαλέσει αποβολή σε κουνέλια. Σε περίπτωση που η δοξορουβικίνη 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.

<u>Γυναίκες Αναπαραγωγικής Ηλικίας/Αντισύλληψη σε Άνδρες και Γυναίκες</u>
Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής και για τουλάχιστον 6 μήνες και 10 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Οι άντρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλεύονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με δοξορουβικίνη και για τουλάχιστον 3 μήνες και 10 ημέρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η δοξορουβικίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Λόγω του ενδεχομένου σοβαρών αντιδράσεων στα θηλάζοντα βρέφη από τη δοξορουβικίνη οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με δοξορουβικίνη και για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά από την τελευταία δόση.

Γονιμότητα
Δεδομένου του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της δοξορουβικίνης, το φάρμακο είναι πιθανόν να προκαλέσει χρωμοσωματική βλάβη στα σπερματοζωάρια στον άνθρωπο. Τόσο οι άντρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητούν συμβουλές σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας πριν από την αγωγή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά η επίδραση της δοξορουβικίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί όσον αφορά τη θεραπεία με δοξορουβικίνη παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές (≥10%), Συχνές (≥1%, <10%), Όχι συχνές (≥0,1%, <1%), Σπάνιες (≥0,01%, <0,1%), Πολύ σπάνιες (<0,01%), και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας Ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη
Συχνές	Σηψαιμία
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Μη γνωστές	Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, Οξεία μυελογενής λευχαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Αναιμία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
Μη γνωστές	Αφυδάτωση, Υπερουριχαιμία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Μη γνωστές	Κερατίτιδα, Δακρύρροια αυξημένη
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Μη γνωστές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, Ταχυαρρυθμία, Σκελικός αποκλεισμός

Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Εμβολή
Μη γνωστές	Καταπληξία, Αιμορραγία, Θρομβοφλεβίτιδα, Φλεβίτιδα, Έξαψη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Φλεγμονή βλεννογόνου/Στοματίτιδα, Διάρροια, Έμετος, Ναυτία
Συχνές	Οισοφαγίτιδα, Κοιλιακό άλγος
Μη γνωστές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, Διαβρωτική γαστρίτιδα, Κολίτιδα, Δυσχρωματισμός του βλεννογόνου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, Αλωπεκία
Συχνές	Κνίδωση, Εξάνθημα, Υπέρχρωση δέρματος, Υπέρχρωση ονύχων
Μη γνωστές	Αντίδραση από φωτοευαισθησία, Υπερευαισθησία σε δέρμα που έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (recall phenomenon), Κνησμός, Διαταραχή δέρματος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Μη γνωστές	Χρωματουρία[α]
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Μη γνωστές	Αμηνόρροια, Αζωοσπερμία, Ολιγοσπερμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία, Εξασθένιση, Ρίγη
Συχνές	Αντίδραση στη θέση ένεσης
Μη γνωστές	Αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο, Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό, Τρανσαμινάσες μη φυσιολογικές, Σωματικό βάρος αυξημένο[β]

[α]Για μία έως δύο ημέρες μετά τη χορήγηση
[β]Αναφέρθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου που υποβάλλονταν σε συμπληρωματική θεραπεία που περιείχε δοξορουβικίνη (δοκιμή NSABP B-15)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: http://www.eof.gr Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με δοξορουβικίνη 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/m^2, 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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανθρακυκλίνες και σχετικές ουσίες, κωδικός ATC: L01DB01
Αν και είναι γνωστό ότι οι ανθρακυκλίνες μπορούν να παρέμβουν σε ορισμένες βιοχημικές και βιολογικές λειτουργίες εντός των ευκαρυωτικών κυττάρων, οι ακριβείς μηχανισμοί των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων της δοξορουβικίνης δεν έχουν διευκρινισθεί ακόμη πλήρως. Το φάρμακο, αφού διεισδύσει στο κύτταρο, δεσμεύεται κυρίως στη χρωματίνη. Από πειραματικές ενδείξεις προκύπτει ότι η δοξορουβικίνη 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 της δοξορουβικίνης 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 ΙΙ, προκαλώντας σοβαρές διαταραχές στην τριτογενή δομή του DNA. Το αποτέλεσμα αυτό παρατηρείται με συγκεντρώσεις φαρμάκου, οι οποίες έχουν βρεθεί εντός του κλινικά θεραπευτικού εύρους δόσεων. Είναι επίσης γνωστό ότι η δοξορουβικίνη εμπλέκεται σε αντιδράσεις οξείδωσης/αναγωγής: ορισμένες από τις εξαρτώμενες από το NADPH κυτταρικές αναγωγάσες μπορούν να ανάγουν τη δοξορουβικίνη σε ελεύθερες ρίζες ημικινόνης, οι οποίες μπορούν με τη σειρά τους να αντιδράσουν με μοριακό οξυγόνο για την παραγωγή πολύ δραστικών κυτταροστατικών ενώσεων όπως υπεροξείδια, ρίζες υδροξυλίου και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Ο σχηματισμός ελευθέρων ριζών έχει ενοχοποιηθεί για την καρδιοτοξικότητα της δοξορουβικίνης. Ένα περαιτέρω σημείο δράσης της δοξορουβικίνης μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης: το φάρμακο μπορεί να δεσμευθεί στα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και να επηρεάσει διάφορες λειτουργίες. Η κυτταροτοξική δράση της δοξορουβικίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα οποιουδήποτε από τους μηχανισμούς που έχουν ήδη αναφερθεί ή μπορεί να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί.
Από μελέτες κινητικής των κυττάρων προκύπτει ότι η δοξορουβικίνη εμφανίζει δράση σε ολόκληρο τον κυτταρικό κύκλο, συμπεριλαμβανομένης και της μεσόφασης. Ταχέως πολλαπλασιαζόμενοι ιστοί, όπως οι νεοπλασματικοί ιστοί (αλλά επίσης και ο μυελός των οστών, ο βλεννογόνος του γαστρεντερικού σωλήνα και ο στοματικός βλεννογόνος, τα

θυλάκια των τριχών) είναι επομένως οι πλέον ευαίσθητοι στις κυτταροτοξικές δράσεις της δοξορουβικίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Κατανομή
Η δοξορουβικίνη 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, η δοξορουβικίνη δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε ανιχνεύσιμες ποσότητες. Η δέσμευση της δοξορουβικίνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 75% και δεν εξαρτάται από συγκεντρώσεις πλάσματος μέχρι και τα 2 μM.

Βιομετασχηματισμός
Η δοξορουβικίνη μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό, κυρίως από το ήπαρ. Ο κυριότερος μεταβολίτης της δοξορουβικίνης είναι η 13-OH- δοξορουβικινόλη, που παράγεται από αλδο-κετο αναγωγάσες και εμφανίζει ορισμένο βαθμό κυτταροστατικής δράσης. Η δοξορουβικίνη και η 13-OH-δοξορουβικινόλη κυριαρχούν επίσης στα ούρα και τη χολή. Άλλοι μεταβολίτες που βρίσκονται σε ανιχνεύσιμες ποσότητες στο πλάσμα είναι τα άγλυκα τμήματα της δοξορουβικίνης και της 13-OH-δοξορουβικινόλης.

Αποβολή
Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της δοξορουβικίνης στο πλάσμα ακολουθούν πολυεκθετική μείωση, με τελικό χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από 20 μέχρι 48 ώρες. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της 13-OH-δοξορουβικινόλης είναι όμοιος με εκείνον της δοξορουβικίνης. Η κάθαρση από το πλάσμα κυμαίνεται από 8 μέχρι 20 ml/λεπτό/kg και οφείλεται κυρίως στον μεταβολισμό και τη χολική απέκκριση. Αυτή η βραδεία αποβολή από το πλάσμα μπορεί να παραταθεί περαιτέρω σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η κάθαρση της δοξορουβικίνης 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 τα 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 δεδομένα για την ασφάλεια

Η LD_{50} της δοξορουβικίνης 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 άπαξ δόση ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα και, ειδικά στους σκύλους, ο γαστρεντερικός σωλήνας. Τα τοξικά αποτελέσματα μετά από επανειλημμένη χορήγηση της δοξορουβικίνης 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 στην καρδιά, από τις μελέτες οξείας, υποξείας τοξικότητας και καρδιοτοξικότητας αποδείχθηκε ότι η δοξορουβικίνη είναι καρδιοτοξική σε όλα τα είδη πειραματόζωων που μελετήθηκαν. Η δοξορουβικίνη βρέθηκε γενοτοξική στις περισσότερες από τις *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασίες που διεξάχθηκαν, τοξική στα γεννητικά όργανα, εμβρυοτοξική σε αρουραίους και κουνέλια και τερατογόνος σε αρουραίους. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σε σχέση με τη χορήγηση της

δοξορουβικίνης σε πειραματόζωα κατά τη διάρκεια της περι- και μεταγεννητικής περιόδου. Η δοξορουβικίνη, όμοια με άλλες ανθρακυκλίνες και πολλά κυτταροτοξικά φάρμακα, βρέθηκε καρκινογόνος σε αρουραίους. Από μία τοπική μελέτη ασφάλειας σε σκύλους προκύπτει ότι η εξαγγείωση του φαρμάκου προκαλεί νέκρωση ιστών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

α. Ενέσιμο διάλυμα:
Χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ
β. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:
Κόνις: Λακτόζη μονοϋδρική, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας
Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα
γ. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα:
Λακτόζη μονοϋδρική, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας

6.2 Ασυμβατότητες

Η επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα αλκαλικού pH θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή θα προκαλέσει υδρόλυση της δοξορουβικίνης.
Η δοξορουβικίνη 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. Η δοξορουβικίνη δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα στην ίδια σύριγγα κατά τη διάρκεια της χορήγησης συνδυασμένης χημειοθεραπευτικής αγωγής.
Η δοξορουβικίνη 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 δοξορουβικίνη και φθοριοουρακίλη είναι απαραίτητη, συνιστάται να γίνεται έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής μεταξύ της χορήγησης αυτών των φαρμάκων.

6.3 Διάρκεια ζωής

α. Ενέσιμο διάλυμα: 2 χρόνια σε ψυγείο (2°C – 8°C).
β. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: 3 χρόνια σε θερμοκρασία ≤ 25°C.
Το ανασυσταμένο προϊόν διατηρείται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 48 ώρες σε ψυγείο (2°C – 8°C).
γ. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα: 3 χρόνια σε θερμοκρασία ≤ 25°C. Το ανασυσταμένο προϊόν διατηρείται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 48 ώρες σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Σύμφωνα με τη σωστή φαρμακευτική πρακτική, συνιστάται η φύλαξη του φαρμάκου σε ψυγείο (2°C – 8°C), μακριά από φως και η χρησιμοποίησή του εντός 24 ωρών μετά την ανασύστασή του.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

α. Ενέσιμο διάλυμα: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). 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 τέσσερις ώρες το μέγιστο, σε κατάσταση ισορροπίας και σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου (15°C-25°C).

β. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Το ανασυσταμένο προϊόν διατηρείται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 48 ώρες σε ψυγείο (2°C – 8°C).
γ. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Το ανασυσταμένο προϊόν διατηρείται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 48 ώρες σε ψυγείο (2°C – 8°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

Γυάλινο φιαλίδιο
• 1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα 10 mg/5 ml υδροχλωρικής δοξορουβικίνης, με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, επικαλυμμένο με τεφλόν. Πώμα από αλουμινίο με ενσωματωμένο δίσκο από πολυπροπυλένιο.
• 1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα 50 mg/25 ml υδροχλωρικής δοξορουβικίνης, με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, επικαλυμμένο με τεφλόν των 50 mg/25 ml. Πώμα από αλουμινίο με ενσωματωμένο δίσκο από πολυπροπυλένιο.

Ή

• 1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα 10 mg/5 ml υδροχλωρικής δοξορουβικίνης, κλεισμένο με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου, με επίστρωση σιλικόνης και σφραγισμένο με πώμα (ή κάλυμμα) από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πάνω μέρος. Κάθε φιαλίδιο είναι συσκευασμένο σε ένα διαφανές πλαστικό περίβλημα.

• 1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα 50 mg/25 ml υδροχλωρικής δοξορουβικίνης, κλεισμένο με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου, με επίστρωση σιλικόνης και σφραγισμένο με πώμα (ή κάλυμμα) από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πάνω μέρος. Κάθε φιαλίδιο είναι συσκευασμένο σε ένα διαφανές πλαστικό περίβλημα.

Φιαλίδιο από πολυπροπυλένιο
• 1 φιαλίδιο από πολυπροπυλένιο, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα 10 mg/5 ml υδροχλωρικής δοξορουβικίνης, κλεισμένο με ελαστικό πώμα αλοβουτυλίου, με επίστρωση σιλικόνης και σφραγισμένο με πώμα (ή κάλυμμα) από αλουμίνιο, με πλαστικό, εύκολα αποσπώμενο πάνω μέρος.
• 1 φιαλίδιο από πολυπροπυλένιο, που περιέχει ενέσιμο διάλυμα 50 mg/25 ml υδροχλωρικής δοξορουβικίνης, κλεισμένο με ελαστικό πώμα αλοβουτυλίου, με επίστρωση σιλικόνης και σφραγισμένο με πώμα (ή κάλυμμα) από αλουμίνιο, με πλαστικό εύκολα αποσπώμενο πάνω μέρος.

ΚΟΝΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ
1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει 10 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο. Πώμα από αλουμινίο με ενσωματωμένο δίσκο από πολυπροπυλένιο. Στη συσκευασία περιλαμβάνεται 1 φύσιγγα που περιέχει 5 ml ενέσιμου ύδατος.

ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ
1 άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει 50 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο. Πώμα από αλουμινίο με ενσωματωμένο δίσκο από πολυπροπυλένιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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 τη δοξορουβικίνη 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 τα μάτια πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με πλύσιμο με άφθονο νερό ή με σαπούνι και νερό ή με διάλυμα διττανθρακικού νατρίου για τουλάχιστον 15 λεπτά. Στη συνέχεια, απαιτείται ιατρική εκτίμηση.
- Κάθε έκχυση ή διαρροή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με αραιό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (1% διαθέσιμο χλώριο), κατά προτίμηση με εμποτισμό και στη συνέχεια ξέπλυμα με νερό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

α. Ενέσιμο διάλυμα: 10 mg/5 ml: 41113/10/31-5-2011, 50 mg/25 ml: 41115/10/31-5-2011
β. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: 10 mg/vial: 41106/10/31-5-2011
γ. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα 50 mg/vial: 41110/10/31-5-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

α. Ενέσιμο διάλυμα:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιανουαρίου 1991
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011
β. Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Μαΐου 1974
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011
γ. Κόνις για ενέσιμο διάλυμα:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουνίου 1988
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2023