

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Sindroxocin 10 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju Sindroxocin 50 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

doksorubicinklorid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, vidjeti dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Sindroxocin i za što se koristi?
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Sindroxocin?
3. Kako se Sindroxocin primjenjuje?
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sindroxocin?
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Sindroxocin i za što se koristi?**

- Sindroxocin je otopina za injekciju koja sadrži djelatnu tvar doksorubicin. Pripada skupini lijekova koji se zovu citotoksični lijekovi i primjenjuju se za kemoterapiju. Ovaj lijek uzrokuje usporavanje i prestanak rasta stanica koje se aktivno dijele, kao što su stanice raka, i povećava vjerojatnost njihovog umiranja. Liječenje ovim lijekom uništava stanice raka više nego normalne, zdrave stanice. Može se primjenjivati i u odraslih i u djece.
- Sindroxocin se koristi u liječenju različitih vrsta raka, ili sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Način na koji se primjenjuje ovisi o vrsti raka koji se liječi.
- Sindroxocin se pokazao osobito korisnim u liječenju raka dojke i pluća. Osim toga, ovaj lijek se može primjenjivati za liječenje raka krvotvornog tkiva kao što su maligni limfomi, leukemija i multipli mijelom.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Sindroxocin?**

##### **Nemojte primjenjivati Sindroxocin:**

- ako ste alergični na doksorubicin, druge slične lijekove nazvane antraciklini ili antracenedioni ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate smanjen broj krvnih stanica, jer ovaj lijek može još više smanjiti njihov broj.
- ako ste ranije bili liječeni doksorubicinom ili sličnim antitumorskim lijekovima kao što su idarubicin, epirubicin ili danorubicin jer prethodno liječenje ovim lijekovima može povećati rizik od nuspojava Sindroxocina.
- ako ste imali problema sa srcem, ili se trenutno liječite od nekog srčanog poremećaja.
- ako imate teške probleme s jetrom.

**Sindroxocin se ne smije primijeniti putem katetera (tanke savitljive cjevčice) u mokraćni mjehur ako imate:**

- tumor koji raste kroz stjenku mjehura
- infekciju mokraćnog sustava
- upalu mokraćnog mjehura
- probleme s uvođenjem katetera

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego Vam se primjeni ovaj lijek. Prije nego što počnete uzimati, Sindroxocin obavezno obavijestite svog liječnika:

- ako ste se cijepili ili ćete se uskoro cijepiti.

### **Drugi antitumorski lijekovi**

Ako ste neposredno prije ili istodobno s lijekom Sindroxocin dobili druge antitumorske lijekove, osobito u visokim dozama, veća je vjerojatnost da ćete imati tegobe. Imat ćete se vremena oporaviti od učinaka antitumorskog lijeka prije nego što počnete liječenje ovim lijekom. Liječnik će Vas pažljivo nadzirati tijekom i nakon liječenja (vidjeti dio 3).

### **Drugi lijekovi i Sindroxocin**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To se osobito odnosi na sljedeće:

- **ciklosporin**, koji može pojačati učinke Sindroxocina.
- lijekovi koji se koriste za liječenje problema sa srcem koji se nazivaju **blokatori kalcijevih kanala**,
- lijek **sorafenib** koji se primjenjuje za liječenje raka jetre koji se ne može kirurški odstraniti i uznapredovalog raka bubrega.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

#### Trudnoća

Izbjegavajte trudnoću dok se Vi ili Vaš partner liječite ovim lijekom. Ako ste spolno aktivni, savjetujemo Vam da koristite učinkovite metode kontracepcije kako biste spriječili trudnoću tijekom liječenja, bez obzira jeste li muško ili žensko. Ovaj lijek može uzrokovati urođena oštećenja, stoga morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste trudni.

#### Dojenje

Prije početka liječenja ovim lijekom trebate prekinuti dojenje jer se ovaj lijek izlučuje u mlijeko i postoji mogućnost da naškodi Vašem djetetu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nema posebnih mjera opreza. Možete upravljati vozilima i strojevima ako osjećate da ste se potpuno oporavili nakon bolničkog liječenja.

### **Ostala upozorenja**

Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat. Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti) i, iznimno, stezanje u plućima (bronhospazam) i otežano disanje.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. ne sadrži natrij.

## **3. Kako se Sindroxocin primjenjuje?**

Sindroxocin se primjenjuje uz strogi nadzor liječnika s iskustvom u primjeni ovog oblika liječenja.

Sindroxocin će Vam obično dati liječnik ili medicinska sestra putem infuzije u venu ili putem katetera u mokraćni mjehur. Vaš liječnik će ovisno o Vašem stanju odlučiti koju dozu lijeka će primijeniti i koliko dana ćete dobivati lijek. Redovito će Vas pratiti i tijekom i nakon liječenja.

Doza se određuje prema Vašoj bolesti, visini i tjelesnoj težini. Iz visine i tjelesne težine liječnik će procijeniti površinu Vašeg tijela i na temelju toga potrebnu dozu lijeka.

Premda će ponekad biti dovoljan jedan ciklus liječenja, puno češće će Vam liječnik savjetovati daljnje cikluse za tri ili četiri tjedna. Možda će trebati više ciklusa liječenja prije nego se bolest stavi pod kontrolu i Vi se počnete bolje osjećati.

#### **Redoviti liječnički pregledi tijekom liječenja ovim lijekom**

Tijekom liječenja liječnik će Vam redovito kontrolirati:

- Krv: provjeriti je li došlo do sniženja broja krvnih stanica
- Funkciju srca: može se pojaviti oštećenje srca kada se daju visoke doze ovog lijeka. To se možda neće otkriti nekoliko tjedana, pa su zato potrebne redovite kontrole tijekom ovog razdoblja.
- Jetra: pomoću krvnih pretraga, liječnik će provjeriti da li ovaj lijek utječe štetno na rad jetre.
- Razine mokraćne kiseline u krvi: ovaj lijek može povisiti razine mokraćne kiseline u krvi što može izazvati giht. Ako su razine mokraćne kiseline previsoke, možda ćete dobiti drugi lijek.

#### **Ako primite više Sindroxocina nego što ste trebali**

Budući da se liječenje lijekom Sindroxocin provodi pod strogim nadzorom liječnika, malo je vjerojatno da ćete primiti veću dozu od potrebne.

Visoke doze mogu pogoršati nuspojave kao što su ranice u ustima ili mogu sniziti broj bijelih krvnih stanica (koje štite od infekcije) i krvnih pločica (koji pomažu u zgrušavanju krvi) u krvi. Ako se to dogodi, možda ćete trebati primiti antibiotike ili transfuziju krvi. Ranice u ustima mogu se liječiti kako bi bile manje neugodne dok ne zacijele.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće razviti kod svakoga.

**ODMAH obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, navedenih u nastavku:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Vrućica i znakovi infekcije. Ovo mogu biti znakovi sniženog broja bijelih krvnih stanica (koje štite od infekcije).
- Umor, zaduha, pospanost, bljedoća kože. Ovo mogu biti znakovi sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemija).
- Stvaranje modrica i krvarenja. Ovo mogu biti znakovi sniženog broja krvnih pločica (stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi).

**Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Vrućica, ubrzan rad srca, ubrzano disanje. Ovo mogu biti znakovi bakterijske infekcije krvi (sepsa)
- Nedostatak daha i oticanje gležnjeva. Ovo mogu biti znakovi zatajenja srca
- Nepravilno kucanje srca, uz ubrzanje pulsa

**Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- Začepljenje krvnih žila ugruškom, što može biti opasno po život.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Umor, gubitak apetita i tjelesne težine, povišena tjelesna temperatura. Ovo mogu biti simptomi raka koštane srži (leukemije)
- Teška alergijska reakcija pod nazivom anafilaksija koja može biti opasna po život. Uključuje simptome poput svrbeža, kihanja, curenja nosa, mučnine, grčeva u truhu, proljeva, osjećaja

gušenja ili otežano disanje, lupanje srca i vrtoglavicu; oticanje kože, posebno na očnim kapcima, usnama, licu i jeziku

- Upala rožnice oka
- Srčani blok
- Upala vena koju karakterizira bol, oticanje i crvenilo kože, stvaranje ugrušaka u venama, krvarenja koja mogu dovesti do šoka.
- Krvarenje u probavnom sustavu, upala sluznice želuca, upala sluznice crijeva
- Osjetljivost kože na sunce, osip na koži, crvenilo, svrbež

#### **Druge moguće nuspojave koje se mogu javiti uz primjenu ovog lijeka:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Smanjen apetit
- Upala sluznice, proljev, povraćanje, mučnina
- Crvenilo slično opeklinama, oticanje, osjećaj pečenja, ljuštenje kože ili mjehurići na šakama i stopalima
- Ispadanje kose je uobičajeno i može biti vrlo izraženo. Kosa obično ponovo izraste po završetku terapije.
- Groznica, opća slabost, malaksalost, zimica
- Poremećaji na EKG-u (to je zapis električnog rada Vašeg srca)
- Povišene vrijednosti enzima jetre (što se utvrđuje analizom krvi)
- Povećanje tjelesne težine

**Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Upala spojnice oka koja obično prouzrokuje crvenilo i suženje očiju (konjunktivitis)
- Upala jednjaka, bol u trbuhu
- Koprivnjača, osip, povećana pigmentacija kože i noktiju
- Reakcija na koži na mjestu primjene lijeka

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Dehidracija i povišena razina mokraćne kiseline u urinu, što se može otkriti laboratorijskim pretragama
- Prekomjerno stvaranje suza
- Naleti vrućine
- Promjena boje sluznice usne šupljine
- Crvena boja urina (koja je normalna i povezana s bojom lijeka)
- Izostanak menstruacije, poremećaj broja spermija (djelomično ili potpuno smanjenje)
- Opća slabost i malaksalost

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### **5. Kako čuvati Sindroxocin?**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Fizikalno-kemijska stabilnost rekonstituirane otopine (0,9% NaCl i voda za injekcije): 24 sata uz čuvanje pri temperaturi do 25°C odnosno 48 sati uz čuvanje pri temperaturi od 2-8°C.

Fizikalno-kemijska stabilnost rekonstituirane otopine nakon daljnjeg razrjeđivanja s 0,9% NaCl (0,180 mg/ml i 0,006 mg/ml): 24 sata uz čuvanje pri 2-8°C ili pri temperaturi do 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se odmah koristiti osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se odmah ne koristi, za vrijeme čuvanja i uvjete prije primjene odgovoran je korisnik.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Sindroxocin sadrži?**

- Djelatna tvar je doksorubicin. Jedna bočica s praškom za otopinu za injekciju ili infuziju sadrži 10 ili 50 mg doksorubicinklorida.
- Drugi sastojci su metilparahidroksibenzoat, laktoza, bezvodna.

### **Kako Sindroxocin izgleda i sadržaj pakiranja?**

Bezbojna staklena bočica od 10 ml koja sadrži 10 mg doksorubicinklorida u zaštitnom plastičnom omotu.

Bezbojna staklena bočica od 30 ml koja sadrži 50 mg doksorubicinklorida u zaštitnom plastičnom omotu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

#### **Nositelj odobrenja**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjordur  
Island

#### **Proizvođač**

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.  
11 Ion Mihalache blvd. Sektor 1  
Bukurešt  
Rumunjska  
i  
Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur 10  
20014 Nerviano (Milano)  
Italija

#### **Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Tel.: + 385 1 37 20 000

#### **Način i mjesto izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u prosincu 2024.**

## SLJEDEĆE INFORMACIJE NAMIJENJENE SU SAMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

### **Sindroxocin 10 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju**

### **Sindroxocin 50 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju**

doksorubicinklorid

**VAŽNO:** Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka prije propisivanja.

Slično kao kod svih potencijalno toksičnih tvari, potreban je poseban oprez pri rukovanju doksorubicinom prije, tijekom i nakon pripreve otopine.

Pripravu infuzijskih otopina koje sadrže citotoksične tvari treba obavljati za to posebno osposobljeno osoblje koje poznaje lijek koji se koristi, u uvjetima koji osiguravaju zaštitu okoliša i osoblja koje njime rukuje. Obavezno treba osigurati posebno mjesto za tu svrhu. Zabranjeno je pušenje te konzumiranje pića i hrane u tom području.

### **Doziranje i primjena**

Ukupna doza doksorubicina po ciklusu razlikuje se obzirom na njegovu primjenu unutar određenog režima liječenja.

Preporučuje se lijek primijeniti pomoću infuzijskog sustava kroz koji fiziološka otopina slobodno teče, nakon potvrde da je igla ispravno umetnuta u venu. Ovom tehnikom smanjuje se na minimum rizik od tromboze ili perivenske ekstravazacije koja može dovesti do ozbiljnog celulitisa, stvaranja vezikula i nekroze tkiva. Ne preporučuje se primjena direktne bolus injekcije zbog rizika od ekstravazacije, do koje može doći čak i u slučaju dostatnog povratka krvi nakon aspiracije iglom.

### ***Uobičajene doze***

#### **Intravenska primjena**

Ako se primjenjuje kao monoterapija, preporučena standardna početna doza doksorubicina po ciklusu za odrasle iznosi 60-75 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine. Ukupna početna doza po ciklusu može se dati kao jednokratna doza ili podijeljena tijekom tri uzastopna dana ili podijeljena u doze koje se daju prvi i osmi dan terapije. U slučaju normalnog oporavka od toksičnog učinka lijeka (osobito supresije koštane srži i stomatitisa), svaki ciklus liječenja može se ponoviti svaka 3 do 4 tjedna.

Ako se primjenjuje u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima slične toksičnosti, doza doksorubicina se mora svaka tri tjedna smanjiti na 30-60 mg/m<sup>2</sup>.

Ako se doza izračunava na temelju tjelesne težine, dokazano je da primjena doksorubicina u jednokratnoj dozi svaka tri tjedna uvelike smanjuje neugodan toksični učinak, mukozitis. Međutim, neki i dalje smatraju da doza podijeljena tijekom tri uzastopna dana (0,4-0,8 mg/kg ili 20-25 mg/m<sup>2</sup> svakog dana) ostvaruje bolji učinak čak i uz cijenu pojačane toksičnosti. Ako se doza izračunava na temelju tjelesne težine, potrebno je svaka tri tjedna primijeniti jednokratnu dozu od 1,2-2,4 mg/kg.

#### **Intravezikalna primjena**

Doksorubicin primijenjen u mokraćni mjehur može se koristiti u liječenju površinskih tumora mokraćnog mjehura ili kao profilaksa za smanjenje recidiva tumora nakon transuretralne resekcije. Intravezikalna primjena nije prikladna za liječenje invazivnih tumora koji su penetrirali u mišićni sloj stijenke mokraćnog mjehura. Preporučuje se primijeniti infuziju od 30-50 mg lijeka u 25-50 ml fiziološke otopine. Optimalna koncentracija je oko 1 mg/ml. Doksorubicin se pomoću katetera uvodi u mokraćni mjehur gdje se zadržava 1 do 2 sata. U tom vremenskom razdoblju, bolesnika treba okretati za 90° svakih 15 minuta kako bi se postigao što bolji kontakt između sluznice mokraćnog mjehura i otopine. Kako bi se izbjeglo razrjeđivanje otopine mokraćom, bolesnika treba upozoriti da ne uzima tekućinu 12 sati prije primjene. Bolesnici mogu nastaviti liječenje u tjednim ili mjesečnim intervalima ovisno je li primjena terapijska ili profilaktična.

Nakon primjene bolesnika treba savjetovati da mokri.

#### ***Oštećenje funkcije jetre***

Ako je funkcija jetre oštećena, dozu doksorubicina treba smanjiti u skladu sa sljedećom tablicom:

**Razina bilirubina u serumu**20,51 – 51,28  $\mu\text{mol/l}$ > 51,28  $\mu\text{mol/l}$ **Preporučena doza**

50% uobičajene doze

25% uobičajene doze

Doksorubicin se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre.

**Oštećenje funkcije bubrega**

Kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem (GFR < 10 ml/min), potrebno je primijeniti 75% uobičajene doze.

**Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, druge antracikline ili antracenedione.

Intravenska primjena:

- dugotrajna mijelosupresija
- teško oštećenje jetre
- teška insuficijencija miokarda
- nedavni infarkt miokarda
- teške srčane aritmije
- prethodno liječenje najvišom kumulativnom dozom doksorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina i/ili drugih antraciklina i antracenediona.

Intravezikalna primjena:

- invazivni tumori koji su penetrirali mjehur (iznad T1)
- infekcija mokraćnog sustava
- upala mokraćnog mjehura
- otežano uvođenje urinarnog katetera (npr. kod velikih intravezikalnih tumora)
- hematurija.

**Posebna upozorenja**

Primjena doksorubicina dozvoljena je samo uz nadzor liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova.

Bolesnici se moraju oporaviti od akutne toksičnosti prethodnog citotoksičnog liječenja (kao što je stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizirana infekcija) prije početka liječenja doksorubicinom.

Kod pretilih bolesnika doksorubicin se slabije izlučuje iz organizma (tj. >130% idealne tjelesne težine).

**Mjere opreza pri uporabi**

Tijekom svakog ciklusa liječenja s doksorubicinom, bolesnik se mora pažljivo i učestalo nadzirati.

**Srčana funkcija**

Prije početka liječenja doksorubicinom treba procijeniti srčanu funkciju te je treba pratiti tijekom cijelog liječenja kako bi se smanjio rizik od teškog srčanog oštećenja. Rizik se može smanjiti redovitim praćenjem funkcije lijeve srčane klijetke (LVFE) tijekom liječenja, te na prvi znak oštećenja funkcije odmah prekinuti primjenu doksorubicina.

Čimbenici rizika za kardiotoksičnost uključuju aktivnu ili prikrivenu kardiovaskularnu bolest, prethodnu ili istodobnu radioterapiju područja sredoprsja (medijastinuma) i osrčja (perikarda), prethodno liječenje drugim antraciklinima ili antracenedionima te istodobnu primjenu lijekova koji mogu suprimirati kontraktilnost srca ili kardiotoksičnih lijekova (primjerice trastuzumaba).

Srčana funkcija mora se pažljivo nadzirati u bolesnika koji primaju visoke kumulativne doze i onih u kojih su prisutni čimbenici rizika. Međutim, do kardiotoksičnosti uzrokovane doksorubicinom može doći i pri nižim kumulativnim dozama te neovisno o prisutnosti srčanih čimbenika rizika. Pri

utvrđivanju maksimalne kumulativne doze doksorubicina, potrebno je voditi računa o istodobnoj primjeni potencijalno kardiotoksičnog lijeka.

Vrlo je vjerojatno da je toksičnost doksorubicina i drugih antraciklina ili antracenediona aditivna.

### **Hematološka toksičnost**

Doksorubicin može izazvati mijelosupresiju. Potrebno je procijeniti hematološki profil prije i tijekom svakog ciklusa liječenja doksorubicinom, uključujući diferencijalnu sliku bijelih krvnih stanica. Najčešći pokazatelji hematološke toksičnosti doksorubicina su reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) ovisne o dozi, te predstavljaju najčešći oblik akutne, o dozi ovisne toksičnosti.

Leukopenija i neutropenija dostižu najnižu vrijednost između 10. i 14. dana od početka primjene lijeka; broj leukocita/neutrofila se normalizira u većini slučajeva 21. dan. Mogu se također pojaviti trombocitopenija i anemija. Kliničke posljedice teške mijelosupresije uključuju vrućicu, infekcije, sepsu/septikemiju, septički šok, krvarenje (hemoragiju), hipoksiju tkiva ili smrt.

### **Sekundarna leukemija**

Sekundarna leukemija, s ili bez predleukemijske faze, zabilježena je u bolesnika liječenih antraciklinima. Sekundarna leukemija je češća ako se ovi lijekovi primjenjuju u kombinaciji s anti-tumorskih lijekovima koji oštećuju DNK, kada je bolesnik prethodno dobivao jaku citotoksičnu terapiju ili ako su doze antraciklina povećavane. Te leukemije mogu imati razdoblje latencije od 1 do 3 godine.

### **Kancerogenost, mutagenost i poremećaj plodnosti**

Doksorubicin se pokazao genotoksičnim i mutagenim u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Doksorubicin tijekom primjene može izazvati neplodnost u žena i amenoreju. Čini se da se ovulacija i menstruacija vraćaju nakon prestanka liječenja, iako može doći do prijevremene menopauze.

Doksorubicin je mutagen i može izazvati oštećenje kromosoma u ljudskim spermatozoidima. Oligospermija ili azospermija mogu biti trajne; ipak, prijavljeno je da se broj spermija u nekim slučajevima vratio na normalne razine. To se može dogoditi nekoliko godina nakon završetka liječenja. Muškarci koji se liječe doksorubicinom moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

### **Funkcija jetre**

Glavni put eliminacije doksorubicina je hepatobilijarni sustav. Ukupni bilirubin u serumu mora se odrediti prije i tijekom liječenja doksorubicinom. Bolesnici s povišenim bilirubinom mogu imati sporiji klirens lijeka uz povećanu ukupnu toksičnost. U ovih bolesnika preporučuju se niže doze. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smiju primati doksorubicin.

### **Ostalo**

Doksorubicin može potencirati toksičnost drugih antitumorskih lijekova. Zabilježeno je pogoršanje hemoragičkog cistitisa uzrokovanog ciklofosfamidom te povećanje hepatotoksičnosti 6 merkaptopurina. Također je zabilježena toksičnost uzrokovana zračenjem (miokard, sluznice, koža i jetra).

Kao i kod drugih citotoksičnih lijekova, i kod doksorubicina zabilježeni su sporadični slučajevi tromboflebitisa i tromboembolije uključujući plućnu emboliju (u nekim slučajevima s fatalnim ishodom).

### **Sindrom lize tumora**

Doksorubicin može uzrokovati hiperuricemiju zbog intenzivnog katabolizma purina koja se javlja zbog brze lize neoplastičnih stanica uzrokovane lijekom. Nužno je odrediti razinu mokraćne kiseline u krvi te kalija, kalcijevog fosfata i kreatinina. Moguće komplikacije mogu se svesti na najmanju moguću mjeru hidracijom, alkalizacijom mokraće i profilaksom alopurinolom.



### **Interakcije**

Doksorubicin se većinom primjenjuje u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima. Primjena doksorubicina u kombinaciji s drugim potencijalno kardioksičnim lijekovima, kao i istodobna primjena kardioaktivnih lijekova (npr. blokatora kalcijevih kanala) zahtjeva praćenje srčane funkcije tijekom liječenja. Promjene funkcije jetre uzrokovane ovakvim kombinacijama lijekova mogu utjecati na metabolizam, farmakokinetiku, terapijsku djelotvornost i/ili toksičnost doksorubicina.

Paklitaksel može izazvati povećanje koncentracije doksorubicina i/ili njegovih metabolita u plazmi ako se primijeni prije doksorubicina. Neki podaci ukazuju na to da je povećanje manje kada se doksorubicin primijeni prije paklitaksela.

### **Trudnoća i dojenje**

Doksorubicin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to prijeko potrebno.

Doksorubicin ima štetan farmakološki učinak na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče. Ovaj lijek se uobičajeno ne bi smio primjenjivati bolesnicama koje su trudne ili majkama koje doje.

### **Nuspojave**

Visoke doze doksorubicina su sigurno primijenjene velikom broju neliječenih pacijenata koji su bolovali od različitih čvrstih tumora te su uzrokovale nuspojave koje se ne razlikuju od onih koji se pojavljuju pri uobičajenim dozama, uz izuzetak teške reverzibilne neutropenije ( $<500$  neutrofila/mm<sup>3</sup> za  $<7$  dana) koja se pojavljuje kod većine pacijenata. Samo je mali broj pacijenata trebao hospitalizaciju i suportivnu terapiju zbog ozbiljne infekcije s komplikacijama, pri visokim dozama.

### **Predožiranje**

Dokazano je da pojedinačne doze doksorubicina od 250 mg i 500 mg mogu biti smrtonosne. Te doze mogu uzrokovati akutnu degeneraciju miokarda unutar 24 sata i tešku mijelosupresiju unutar 10-15 dana. Liječenje je suportivno, kako bi se bolesniku omogućilo da prebrodi taj period, a u suportivne mjere treba uključiti transfuzije krvi i protektivnu izolaciju bolesnika.

Do odgođenog zatajivanja srca može doći do šest mjeseci nakon predožiranja. Stanje bolesnika stoga treba pažljivo nadzirati te ako se pojave znakovi zatajivanja srčane funkcije, treba ih liječiti konvencionalnim načinima.

### **Informacije vezane uz postupak pripreme**

Smiju se koristiti samo preporučena otapala: voda za injekcije ili izotonična fiziološka otopina.

Sadržaj Sindroxocin bočice treba razrijediti s 5 ml, odnosno 25 ml izotonične fiziološke otopine ili vode za injekcije.

Sadržaj bočice je pod negativnim tlakom kako bi se smanjilo stvaranje aerosola tijekom pripreve otopine; osobita pažnja je potrebna pri umetanju igle u bočicu; treba izbjegavati udisanje aerosola koji nastaje prilikom pripreve otopine doksorubicina.

Stabilnost rekonstituirane otopine (0,9% NaCl i voda za injekcije): 24 sata uz čuvanje pri temperaturi do 25°C odnosno 48 sati uz čuvanje pri temperaturi od 2-8°C.

Stabilnost rekonstituirane otopine nakon daljnjeg razrjeđivanja s 0,9% NaCl (0,180 mg/ml i 0,006 mg/ml): 24 sata uz čuvanje pri 2-8°C ili pri temperaturi do 25°C.

Prije upotrebe molimo da napravite vizualnu kontrolu. Može se koristiti samo čista otopina, bez čestica.

Lijek je predviđen za samo jednokratnu primjenu. Višak otopine treba odmah na prikladan način zbrinuti.

Bilo koja količina pripremljene otopine u kojoj se nalaze tragovi precipitata ne smije se više koristiti i mora se uništiti u skladu s propisima o odlaganju toksičnog otpada (vidjeti dolje).

### **Mjere sigurnosti**

Preporučaju se sljedeće mjere sigurnosti zbog toksičnosti tvari:

- Osoblje mora dobro poznavati tehnike pripreme i rukovanja.
- Trudnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje radi s doksorubicinom mora nositi zaštitnu odjeću, zaštitne naočale, jednokratne rukavice i masku.
- Za pripremu lijeka treba osigurati poseban prostor (ako je moguće sa sustavom laminarnog protoka). Radna površina se mora zaštititi jednokratnim, plastificiranim i upijajućim papirom.
- Svi predmeti koji se koriste za pripremu, primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se pohraniti u vrećice za visoko rizične otpatke radi spaljivanja na visokoj temperaturi.
- Prosipanje ili curenje se mora očistiti razrijeđenom otopinom natrijevog hipoklorita (1% aktivnog klora), najbolje prvo nanijeti otopinu, a potom oprati vodom.
- Svi materijali korišteni za čišćenje moraju se pohraniti na prethodno opisani način.
- U slučaju dodira s kožom, zahvaćeno područje temeljito oprati sapunom i vodom ili otopinom natrijevog bikarbonata. Nikako ne trljati kožu s četkom za čišćenje.
- U slučaju kontakta s očima, podignite kapak i oko obilnije isperite vodom tijekom najmanje 15 minuta. Nakon toga se obratite liječniku.
- Uvijek operite ruke nakon skidanja rukavica.

### **Inkompatibilnosti**

Treba izbjegavati dulji kontakt s bilo kojom otopinom koja ima alkalni pH zbog toga što može doći do hidrolize lijeka. Doksorubicin se ne smije miješati s heparinom zbog precipitiranja, a isto tako se ne preporučuje miješanje doksorubicina s drugim lijekovima.

Doksorubicin se može koristiti u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima, ali se ne preporučuje njegovo miješanje s drugim lijekom.

Doksorubicin se ne smije miješati s fluorouracilom (npr. u istoj vrećici za intravensku infuziju ili na Y spoju intravenske infuzijske linije) budući je prijavljeno kako su ovi lijekovi inkompatibilni u tolikoj mjeri da može nastati precipitat. Ako je neophodno istodobno liječenje doksorubicinom i fluorouracilom, preporučeno je intravensku liniju ispirati između primjene ovih lijekova.

### **Zbrinjavanje otpada**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sve materijale koji se koriste pri pripravi, primjeni i čišćenju, uključujući rukavice, potrebno je ukloniti sukladno standardnim bolničkim postupcima za citotoksične tvari.

### **Rok valjanosti**

4 godine.

### **Čuvanje**

Čuvati u originalnom pakiranju.

Fizikalno-kemijska stabilnost rekonstituirane otopine (0,9% NaCl i voda za injekcije): 24 sata uz čuvanje pri temperaturi do 25°C odnosno 48 sati uz čuvanje pri temperaturi od 2-8°C.

Fizikalno-kemijska stabilnost rekonstituirane otopine nakon daljnjeg razrjeđivanja s 0,9% NaCl (0,180 mg/ml i 0,006 mg/ml): 24 sata uz čuvanje pri 2-8°C ili pri temperaturi do 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se odmah koristiti osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se odmah ne koristi, za vrijeme čuvanja i uvjete prije primjene odgovoran je korisnik.

### **Pakiranje**

Bezbojna staklena bočica od 10 ml koja sadrži 10 mg doksorubicinklorida u zaštitnom plastičnom omotu.

Bezbojna staklena bočica od 30 ml koja sadrži 50 mg doksorubicinklorida u zaštitnom plastičnom omotu.