

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju ili infuziju sadrži 10 ili 50 mg doksorubicinklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Lijek sadrži 2 mg metilparahidroksibenzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju ili infuziju.
Crveno-narančasti, suho zamrznuti, sterilni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Doksorubicin je antimetotički i citotoksični lijek. Doksorubicin uspješno dovodi do regresije niza neoplazmi, uključujući akutne leukemije, limfome, sarkome mekih tkiva i osteogene sarkome, zloćudne bolesti u djece te solidne tumore odraslih, osobito karcinom dojke i pluća.

Doksorubicin se često koristi u kombiniranim kemoterapijskim režimima liječenja s drugim citotoksičnim lijekovima. Doksorubicin se ne smije primjenjivati kao antibakterijski lijek.

4.2 Doziranje i način primjene

Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.

Intravenska primjena

Ukupna doza doksorubicina po ciklusu razlikuje se obzirom na njegovu primjenu unutar određenog režima liječenja (npr. ako se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima) te s obzirom na indikaciju.

Otopina se daje pomoću infuzijskog sustava kroz koji fiziološka otopina slobodno teče, nakon potvrde da je igla ispravno umetnuta, ne manje od 3 minute i ne više od 10 minuta po injekciji. 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 (vidjeti dio 4.4).

Doza se obično izračunava na temelju površine tijela. Kada se primjenjuje kao monoterapija, preporučena standardna početna doza doksorubicina po ciklusu za odrasle iznosi 60-75 mg/m² 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/m².

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/m² 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.

Primjena doksorubicina u tjednom režimu liječenja pokazala se jednako učinkovitom kao i primjena tijekom 3 tjedna. Preporučena doza iznosi 20 mg/m² tjedno, iako se zabilježen učinak i s dozom od 16 mg/m². Tjednom primjenom smanjuje se kardiotoksični učinak.

Dozu također treba smanjiti u djece, pretilih bolesnika i starijih osoba.

U bolesnika koji su prethodno liječeni ili u onih s neoplastičnom infiltracijom koštane srži potrebno je razmotriti primjenu nižih početnih doza ili dulje intervale između ciklusa (vidjeti dio 4.4).

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 stjenke 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	Preporučena doza
20,51 – 51,28 μmol /l	50% uobičajene doze
> 51,28 μmol/l	25% uobičajene doze

Doksorubicin se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3 Kontraindikacije).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, 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 (vidjeti dio 4.4).

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.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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 pretelih bolesnika doksorubicin se slabije izlučuje iz organizma (tj. >130% idealne tjelesne težine) (vidjeti dio 4.2).

Srčana funkcija

Kardiotoksičnost predstavlja rizik liječenja antraciklinima koja se može očitovati u obliku ranih (tj. akutnih) ili kasnih (tj. odgođenih) učinaka.

Rani (akutni) kardiotoksični učinci

Rana kardiotoksičnost doksorubicina uglavnom se očituje kao sinusna tahikardija i/ili EKG abnormalnosti kao što su nespecifične promjene ST-T segmenta. Također su zabilježene tahiaritmije, uključujući prijevremene ventrikularne kontrakcije i ventrikularnu tahikardiju, bradikardiju kao i atrioventrikularni blok i blok grane snopa. Ovi poremećaji obično ne znače da će doći do razvoja kasne (odgođene) kardiotoksičnosti i rijetko su od kliničkog značaja te u pravilu ne zahtijevaju prekid liječenja doksorubicinom.

Kasni (tj. odgođeni) kardiotoksični učinci: Odgođena kardiotoksičnost se obično razvija u kasnijim fazama liječenja doksorubicinom ili unutar 2 do 3 mjeseca nakon završetka liječenja, no može se pojaviti i nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon završetka liječenja. Odgođena kardiomiokardiopatija očituje se smanjenom istisnom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF) i/ili znakovima i simptomima kongestivnog zatajenja srca (KZS) kao što je dispneja, plućni edem, edemi, kardiomegalija i hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralni izljev i galopni ritam. Također su zabilježeni subakutni učinci kao što je perikarditis/miokarditis. Po život opasno kongestivno zatajenje srca najteži je oblik antraciklinom izazvane miokardiopatije i predstavlja oblik o dozi ovisne kumulativne toksičnosti.

Prije početka liječenja doksorubicinom treba procijeniti srčanu funkciju te je treba pratiti tijekom cijelog liječenja kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih srčanih oštećenja. Rizik se može smanjiti redovitim praćenjem funkcije lijeve srčane klijetke (LVFE) tijekom liječenja, te na prvi znak oštećenja funkcije odmah prekinuti primjenu doksorubicina. Prikładne kvantitativne metode za ponovljenu procjenu srčane funkcije (procjena LVFE) uključuju ekvilibrijsku radionuklidnu ventrikulografiju (tzv. multiple-gated acquisition scan - MUGA) ili ehokardiografiju (ECHO). Preporučuje se napraviti osnovne srčane pretrage kao što je EKG ili čak MUGA scan ili ECHO pregled, naročito u bolesnika s povećanim rizikom od kardiotoksičnosti. Nužno je ponoviti MUGA i ECHO test funkcije LVFE, osobito pri primjeni viših, kumulativnih doza antraciklina. Tehnika koja je korištena pri prvom pregledu mora se koristiti i u nastavku liječenja.

Vjerojatnost pojavljivanja kongestivnog zatajenja srca (KSZ), iznosi oko 1% do 2% za kumulativnu dozu od 300 mg/m², koja se polako povećava na ukupnu kumulativnu dozu od 450-550 mg/m². Nakon toga se rizik od KZS-a naglo povećava te se ne preporučuje povećanje doze iznad maksimalne kumulativne doze od 550 mg/m².

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

Antraciklini, uključujući doksorubicin, se ne smiju primjenjivati u kombinaciji s drugim kardiotoksičnim lijekovima, osim ako se srčana funkcija pomno ne nadzire. Bolesnici koji primaju antracikline nakon prekida liječenja drugim kardiotoksičnim lijekovima, osobito onima dugog poluvijeka, poput trastuzumaba, mogu također biti izloženi povećanom riziku za razvoj kardiotoksičnosti. Poluvijek trastuzumaba iznosi približno 28-38 dana, a lijek se može zadržati u cirkulaciji i do 27 tjedana. Stoga liječnici, kada je to moguće, trebaju izbjegavati terapiju koja se temelji na antraciklinima do 27 tjedana nakon prestanka liječenja trastuzumabom. Ako se antraciklini primjenjuju prije isteka tog razdoblja, preporučuje se poman nadzor srčane funkcije.

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.

Djeca i adolescenti izloženi su povećanom riziku za razvoj kasne kardiotoksičnosti nakon primjene doksorubicina. Rizik može biti veći u bolesnica nego u bolesnika. Preporučuju se periodičke kontrole srčane funkcije kako bi se nadzirao ovaj učinak.

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, sa ili bez predleukemijske faze, zabilježena je u bolesnika liječenih antraciklinima. Sekundarna leukemija je češća ako se ovi lijekovi primjenjuju u kombinaciji s anti-tumorskim 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 (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smiju primati doksorubicin (vidjeti dio 4.3).

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 izazvati hiperuricemiju zbog intenzivnog katabolizma purina koja se javlja zbog brze lize neoplastičnih stanica uzrokovane lijekom (sindrom lize tumora). Nakon početka liječenja nužno je odrediti razine mokraćne kiseline u krvi, kalija, kalcijevog fosfata i kreatinina. Moguće komplikacije sindroma lize tumora mogu se svesti na najmanju moguću mjeru hidracijom, alkalizacijom mokraće i profilaksom alopurinolom.

Cijepljenje

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji su imunokompromitirani uslijed liječenja kemoterapeutikama, uključujući doksorubicin, može za posljedicu imati ozbiljne ili smrtonosne infekcije. U bolesnika koji primaju doksorubicin treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivom. Neživa ili inaktivirana cjepiva se mogu primjenjivati, no odgovor na takva cijepljenja će možda biti umanjen.

Dodatna upozorenja i mjere opreza pri intravezikalnoj primjeni

Primjena doksorubicina u mokraćni mjehur može uzrokovati simptome kemijskog cistitisa (dizurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, neugodan osjećaj u predjelu mokraćnog mjehura, nekroza stjenke mjehura) te konstrikciju mokraćnog mjehura. Potreban je poseban oprez vezano uz poteškoće s kateterizacijom (npr. opstrukcija uretre zbog masivnog intravezikalnog tumora). Intravezikalna primjena je kontraindicirana kod tumora koji su penetrirali mjehur (iznad T1).

Intravezikalna primjena se ne smije koristiti kod bolesnika s: invazivnim tumorom koji su penetrirali stjenku mjehura; infekcijom mokraćnog sustava; ili upalom mokraćnog mjehura.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat. Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti) i, iznimno, bronhospazam.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Visoka doza ciklosporina povećava razine doksorubicina u serumu i njegovu mijelotoksičnost.

Doksorubicin se većinom primjenjuje u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima. Aditivna toksičnost se može prije svega pojaviti u obliku učinaka na koštanu srž/hematoloških i gastrointestinalnih učinaka (vidjeti dio 4.4). Primjena doksorubicina u kombinaciji s drugim

potencijalno kardiotoksičnim lijekovima, kao i istodobna primjena kardioaktivnih lijekova (npr. blokatora kalcijevih kanala) zahtjeva praćenje srčane funkcije tijekom liječenja. Promjene u funkciji jetre uzrokovane ovakvim kombinacijama lijekova mogu utjecati na metabolizam doksorubicina, farmakokinetiku, terapijsku učinkovitost i/ili toksičnost.

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.

U jednom je kliničkom ispitivanju opaženo povećanje AUC-a doksorubicina za 21% kada se primjenjivao sa sorafenibom u dozi od 400 mg dva puta na dan. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Doksorubicin ima štetan farmakološki učinak na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče.

Zbog moguće embriotoksičnosti doksorubicina, ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to prijeko potrebno. Ako žena prima doksorubicin tijekom trudnoće ili zatrudni za vrijeme primanja lijeka, treba je upoznati s mogućim opasnostima po fetus. Žene u generativnoj dobi moraju tijekom liječenja koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Doksorubicin se izlučuje u majčino mlijeko. Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja doksorubicinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije zabilježen negativni učinak.

4.8 Nuspojave

Zabilježene nuspojave u vezi s liječenjem doksorubicinom navedene su u nastavku prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava, odnosno prema MedDRA-i. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 10\%$), često ($\geq 1\%$, $< 10\%$), manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rijetko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), vrlo rijetko ($< 0,01\%$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcija
Često	Sepsa
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Akutna limfocitna leukemija, akutna mijelocitna leukemija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Leukopenija i neutropenija (vidjeti dio 4.4), anemija (vidjeti dio 4.4.), trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit
Nepoznato	Dehidracija, hiperuricemija
Poremećaji oka	

Često	Konjunktivitis
Nepoznato	Keratitis, pojačano izlučivanje suza
Srčani poremećaji	
Često	Kongestivno zatajivanje srca (vidjeti dio 4.4), sinusna tahikardija (vidjeti dio 4.4)
Nepoznato	Atrioventrikularni blok (vidjeti dio 4.4), tahiaritmija, blok grane atrioventrikularnog snopa
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Embolija
Nepoznato	Šok (vidjeti dio 4.4), krvarenje (vidjeti dio 4.4), tromboflebitis (vidjeti dio 4.4), flebitis, navala vrućine
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Upala sluznice/stomatitis, proljev, povraćanje, mučnina
Često	Ezofagitis, bol u abdomenu
Nepoznato	Gastrointestinalno krvarenje, erozivni gastritis, kolitis, promjena boje sluznice usne šupljine
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Sindrom šaka-stopalo, alopecija ^c
Često	Urtikarija, osip, hiperpigmentacija kože, hiperpigmentacija noktiju
Nepoznato	Reakcija fotosenzitivnosti, lokalna reakcija kože u području zračenja, pruritus, poremećaj kože
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Kromaturija ^a
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Nepoznato	Amenoreja, azoospermija, oligospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Pireksija, astenija, zimica
Često	Reakcija na mjestu infuzije ^d
Nepoznato	Opća slabost
Pretrage	
Vrlo često	Smanjenje ejakcijske frakcije, abnormalan elektrokardiogram, promjene u razinama transaminaza, povećanje tjelesne težine ^b
^a U trajanju od jedan ili dva dana nakon primjene ^b Prijavljeno u bolesnica s ranim karcinomom dojke koje primaju adjuvantnu terapiju koja sadrži doksorubicin (ispitivanje NSABP B-15) ^c zabilježen je i prekid rasta dlaka na bradi, no dlake ponovno počinju uobičajeno rasti nakon prekida liječenja ^d Opasnost od tromboflebitisa na mjestu primjene može se svesti na minimum ako se slijedi gore preporučeni postupak primjene lijeka (vidjeti dio 4.2). Osjećaj bockanja ili pečenja na mjestu primjene lijeka može biti znak manje ekstrapozicije pa treba prekinuti infuziju i primijeniti lijek u drugu venu	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)

4.9 Predoziranje

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 te tešku mijelosupresiju (uglavnom leukopeniju i trombocitopeniju), čiji su znakovi najizraženiji i najuočljiviji 10-15 dana od primjene lijeka. Liječenje je suportivno, kako bi se bolesniku omogućilo da prebrodi taj period, a u suportivne mjere treba uključiti transfuziju krvi i protektivnu izolaciju bolesnika.

Akutno predoziranje doksorubicinom ima za posljedicu toksični učinak na gastrointestinalni sustav (uglavnom mukozitis). To se obično javlja neposredno nakon primjene lijeka no u većine bolesnika dolazi do oporavka unutar tri tjedna.

Do odgođenog zatajivanja srca može doći do šest mjeseci nakon predoziranja. Stanje bolesnika treba pažljivo nadzirati, a ako se pojave znakovi zatajenja srca, treba ih liječiti konvencionalnim načinima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, antraciklini i srodne tvari
ATK oznaka: L01DB01

Doksorubicin je antitumorski lijek. Tumorske stanice se vjerojatno uništavaju tijekom lijekom induciranih promjena sinteze nukleinske kiseline premda mehanizam djelovanja još nije u potpunosti razjašnjen.

Pretpostavljeni mehanizam djelovanja uključuje:

Interkalacija DNK (koja dovodi do inhibicije sinteze DNK, RNK i proteina), stvaranje vrlo reaktivnih slobodnih radikala i superoksida, kelacija dvovalentnih kationa, inhibicija Na/K ATP-aze i vezanje doksorubicina na određene dijelove staničnih membrana (osobito na membranske lipide, spektrin i kardiolipin).

Najviše koncentracije lijeka zadržavaju se u plućima, jetri, slezeni, bubrezima, srcu, tankom crijevu i koštanoj srži. Doksorubicin ne prelazi krvno-moždanu barijeru.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene lijeka, krivulja eliminacije doksorubicina iz plazme je trifazična, uz poluvijek od 12 minuta, 3,3 sata i 30 sati. Relativno dug terminalni poluvijek eliminacije odražava distribuciju doksorubicina u duboka tkiva. Samo oko 33 do 50% fluorescentno odnosno tricijem obilježenog lijeka (odnosno degradacijskih produkata) zadržava se u mokraći, žuči i stolici do 5 dana nakon intravenske primjene lijeka. Čini se da se ostatak doksorubicina i degradacijskih produkata zadržava duže vrijeme u tjelesnim tkivima.

U bolesnika s karcinomom doksorubicin se reducira u adriamicinol koji je djelatni citotoksični lijek. Čini se da je ovo smanjenje katalizirano citoplazmatskim NADPH-ovisnim aldo-keto reduktazama koje se nalaze u svim tkivima i imaju značajnu ulogu u određivanju cjelokupne farmakokinetike doksorubicina.

Mikrosomalne glikozidaze prisutne u većini tkiva cijepaju doksorubicin i adriamicinol na inaktivne aglikone. Aglikoni potom prolaze O-demetilaciju nakon čega slijedi konjugacija u sulfatne ili glukoronidne estere, te izlučivanje u žuč.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih informacija, osim onih koji su već predstavljene u okviru ovog Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Metilparahidroksibenzoat
Laktoza, bezvodna.

6.2 Inkompatibilnosti

Doksorubicin se ne smije miješati s heparinom zbog precipitiranja, a isto tako se ne preporučuje miješanje doksorubicina s drugim lijekovima. 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 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.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti neotvorene bočice je 4 godine.

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.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 10 ml koja sadrži 10 mg doksorubicinklorida u zaštitnom plastičnom omotu, u kutiji.

Prozirna staklena bočica od 30 ml koja sadrži 50 mg doksorubicinklorida u zaštitnom plastičnom omotu, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine za injekciju ili infuziju

Sadržaj Sindroxocin bočice potrebno je rekonstituirati 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 doksorubicina.

Preporučuju 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.
- 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.

Mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno propisima za postupanje s opasnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Island

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sindroxocin 10 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju: HR-H-738497600
Sindroxocin 50 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju: HR-H-584620676

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. rujan 2010./26. studeni 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Siječanj 2017.