REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doxorubicină Accord 2 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conţine clorhidrat de doxorubicină 2 mg.

Un flacon de 5 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conţin clorhidrat de doxorubicină 10 mg.
Un flacon de 10 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conţin clorhidrat de doxorubicină 20 mg.
Un flacon de 25 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conţin clorhidrat de doxorubicină 50 mg.
Un flacon de 50 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conţin clorhidrat de doxorubicină 100 mg.
Un flacon de 100 ml Doxorubicină Accord 2 mg/ml conţin clorhidrat de doxorubicină 200 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut: conţine sodiu 3,5 mg/ml (0,15 mmol).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Soluţie limpede, de culoare roşie, cu pH 2,5-3,5 şi cu osmolalitate 270-320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Doxorubicină Accord este indicat în următoarele neoplazii:

- Cancer de plămâni cu celule mici (CPCM)
- Cancer mamar
- Cancer ovarian în stadiu avansat
- Intravezical, pentru cancer de vezică urinară
- Neoadjuvant şi adjuvant în tratamentul osteosarcomului
- Adjuvant în sarcomul de ţesuturi moi, la adulţi
- Sarcom Ewing
- Boală Hodgkin
- Limfom non-hodgkinian
- Leucemie limfatică acută
- Leucemie mieloblastică acută
- Mielom multiplu avansat
- Carcinom endometrial avansat sau recurent

- Tumoră Wilms
- Cancer tiroidian papilar/folicular avansat
- Cancer tiroidian anaplastic.

Doxorubicină Accord este utilizat frecvent în scheme de chimioterapie în asociere, împreună cu alte medicamente citotoxice.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doxorubicină Accord trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat şi cu multă experienţă în administrarea tratamentului citotoxic. De asemenea, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie şi frecvent în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Din cauza riscului de apariţie a **cardiomiopatiei,** adesea letală, trebuie evaluate riscurile şi beneficiile pentru fiecare pacient înainte de fiecare administrare.

Doxorubicină Accord se administrează intravenos şi intravezical şi nu trebuie administrat pe cale orală, subcutanată, intramusculară sau intratecală. Doxorubicina poate fi administrată intravenos în bolus în câteva minute, sub formă de perfuzie scurtă de până la o oră, sau în perfuzie continuă, timp de până la 96 de ore.

Soluţia se administrează prin intermediul unui tub de perfuzie cu soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluţie perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), în decurs de 3-10 minute. Această metodă scade la minim riscul de dezvoltare a tromboflebitei şi extravazării perivenoase, care determină apariţia celulitei locale severe, apariţia de vezicule şi necroza ţesuturilor. O injecţie directă intravenoasă nu este recomandată, datorită riscului de extravazare, care poate să apară chiar şi în prezenţa aspiraţiei prin ac a sângelui eliminat.

Administrarea intravenoasă
Doza de Doxorubicină Accord depinde de schema terapeutică, starea generală şi de tratamentul anterior al pacientului. Schema de tratament cu clorhidrat de doxorubicină poate varia în funcţie de indicaţie (tumori solide sau leucemia acută) şi conform utilizării sale în schemele de tratament specific (ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice, sau ca parte a procedurilor multidisciplinare care includ asocierea chimioterapiei cu intervenţia chirurgicală, radioterapie şi tratament hormonal).

Monoterapie
Doza se calculează de obicei în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m^2). Pe această bază se recomandă o doză de 60-75 mg/m^2 la fiecare trei săptămâni în cazul în care doxorubicina este utilizată ca monoterapie.

Terapie combinată
Dacă Doxorubicină Accord este administrat în asociere cu alte medicamente citostatice cu toxicitate adăugată, cum ar fi o doză mare de ciclofosfamidă i.v. sau compuşi înrudiţi ai antraciclinei cum sunt daunorubicină, idarubicină şi/sau epirubicină, doza de doxorubicină trebuie scăzută la 30-60 mg/m^2 la fiecare 3 - 4 săptămâni.

La pacienţii care nu pot primi întreaga doză (de exemplu în caz de imunosupresie, vârstnici), o doză alternativă de tratament este 15-20 mg/m^2 pe săptămână.

Administrarea intravezicală
Doxorubicină Accord poate fi administrat prin instilare intravezicală în tratamentul cancerului superficial al vezicii urinare şi pentru a preveni recidiva tumorii după rezecţie transuretrală (RTU), la pacienţii cu risc crescut de recidivă. Doza recomandată de Doxorubicină Accord pentru tratamentul intravezical local al tumorilor superficiale ale vezicii urinare este de 30-50 mg administrată în 25-50 ml soluţie injectabilă de

clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin instilare. Concentraţia optimă este de aproximativ 1 mg/ml. În general, soluţia trebuie să rămână în vezica urinară timp de 1-2 ore. Pe parcursul acestei perioade, pacientul trebuie întors la 90° la fiecare 15 minute. Pentru a evita diluarea nedorită cu urină, pacientul nu trebuie să bea nimic timp de 12 de ore înainte de tratament (astfel se scade producţia de urină la aproximativ 50 ml/h). Instilarea poate fi repetată, la un interval cuprins între o săptămână şi o lună, dependent de tipul tratamentului, terapeutic sau profilactic.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică:
Deoarece clorhidratul de doxorubicină se elimină în principal pe cale hepatică şi biliară, eliminarea medicamentului poate fi scăzută la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau cu obstrucţie biliară şi astfel pot apare reacţii adverse severe.

Recomandările generale de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică se bazează pe concentraţia serică a bilirubinei:

Bilirubinemie	Doza recomandată
1,2-3,0 mg/100 ml	50%
3,1-5,0 mg/100 ml	25%

Doxorubicina este contraindicată la pacienţii cu tulburare severă a funcţiei hepatice (vezi pct. 4.3).

Pacienţi cu risc de insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală (RFG < 10 ml/min) trebuie administrată numai 75% din doza recomandată.

În scopul evitării cardiomioapatiei se recomandă ca doza maximă cumulativă totală de 450-550 mg/m^2 să nu fie depăşită (incluzând utilizarea altor medicamente înrudite cum este daunorubicina). Pacienţii cu boală cardiacă concomitentă, care urmează radioterapia mediastinală şi/sau cardiacă, pacienţii trataţi anterior cu medicamente alchilante şi pacienţii cu risc crescut (cu hipertensiune arterială de mai mult de 5 ani, cu leziuni coronariene, valvulare sau miocardice, sau pacienţii cu vîrsta peste 70 ani) nu trebuie să depăşească doza maximă totală de 400 mg/m^2, iar funcţia cardiacă a acestor pacienţi trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4).

Doza la copii
Doza pentru copii poate fi necesar să fie redusă; vă rugăm să vă referiţi la protocoalele pentru tratament şi la literatura de specialitate.

Pacienţi obezi şi pacientii cu infiltraţie neoplazică la nivelul măduvei osoase
La pacienţii obezi şi la pacientii cu infiltraţie neoplazică la nivelul măduvei osoase poate fi necesară o doză iniţială redusă sau un interval prelungit de administrare a dozei (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Contraindicaţii pentru administrarea intravenoasă:
- Hipersensibilitate la antracendione sau alte antracicline
- Mielosupresie marcată persistentă şi/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice şi/sau radioterapie
- Tratamentul anterior cu doxorubicină şi/sau alte antracicline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) şi antracendione (vezi pct. 4.4)
- Infecţie generalizată

- Insuficienţă hepatică severă
- Aritmii severe, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).

Contraindicaţii pentru administrarea intravezicală:
- Tumori invazive care au penetrat peretele vezicii urinare (dincolo de T_1)
- Inflamaţia vezicii urinare
- Hematurie
- Introducerea cu dificultate a cateterului (de exemplu în tumori intravezicale mari)
- Alăptarea (vezi pct. 4.6)
- Hipersensibilitate la alte antracicline sau antracendione (vezi pct. 4.4)
- Infecţii ale tractului urinar

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Doxorubicină Accord trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specialist cu experienţă în terapia citotoxică care se administrează i.v. sau intravezical. Clorhidratul de doxorubicină poate să potenţeze toxicitatea altor terapii antineoplazice. Un control atent al posibilelor complicaţii clinice trebuie efectuat, în special la pacienţii vârstnici, la pacienţii cu antecedente de boală cardiacă sau cu supresia măduvei hematopoetice, sau la pacienţii care anterior au fost trataţi cu antracicline, sau trataţi prin iradiere mediastinală.

Tratamentul iniţial cu doxorubicină necesită o atentă observaţie a pacientului şi analize de laborator extensive. De aceea, se poate recomanda ca pacienţii să fie să fie spitalizaţi cel puţin în timpul primei faze de tratament. Doxorubicina poate cauza infertilitate în timpul administrării medicamentului.

Înaintea începerii tratamentului cu doxorubicină, pacienţii trebuie să nu mai aibă toxicităţile acute ale tratamentului citotoxic anterior (cum sunt stomatite, neutropenie, trombocitopenie şi infecţii generalizate).

Înaintea sau în timpul tratamentului cu doxorubicină sunt recomandate următoarele examene de monitorizare (frecvenţa acestor examinări depinde de starea generală a pacientului, doza şi medicaţia administrată concomitent):
- radiografii pulmonare şi toracice şi ECG
- monitorizarea periodică a funcţiei cardiace (FEVS, de exemplu, ECG, UCG şi scanare AGMU)
- inspecţie zilnică a cavităţii orale şi faringelui pentru modificări ale mucoasei
- analize sanguine: hematocrit, număr trombocite, formula leucocitară, AST, ALT, LDH, bilirubină, acid uric.

<u>Controlul tratamentului</u>
Înainte de începerea tratamentului, se recomandă controlul funcţiei hepatice prin utilizarea testelor convenţionale, cum sunt AST, ALT, ALP şi bilirubina, precum şi a funcţiei renale (vezi pct. 4.4).

<u>Controlul funcţiei ventriculare stângi</u>
Pentru optimizarea stării cardiace a pacientului trebuie efectuată investigaţia FEVS prin ecografie sau scintigrafie cardiacă. Acest control trebuie efectuat înaintea începerii tratamentului şi după fiecare doză cumulativă de aproximativ 100 mg/m^2 (vezi pct. 4.4).

<u>Funcţia cardiacă</u>
Cardiotoxicitatea este un risc al tratamentului cu antraciclină care poate fi manifestat prin evenimente timpurii (de exemplu acute) sau evenimente tardive (de exemplu întârziate).

*Evenimente timpurii (de exemplu acute):*Toxicitatea timpurie a doxorubicinei constă în principal în tahicardie sinusală şi/sau anomalii ECG cum sunt modificări nespecifice ale undei ST-T. De asemenea, au fost raportate tahiaritmii, inclusiv contracţii ventriculare premature şi tahicardie ventriculară, bradicardie, precum şi bloc atriventricular şi de ramură. Aceste simptome indică în general toxicitate acută tranzitorie. De obicei, aceste efecte nu indică apariţia ulterioară a cardiotoxicităţii întârziate, şi în general nu constituie un motiv de întrerupere a tratamentului cu doxorubicină. Turtirea şi lărgirea complexului QRS peste limitele normale poate indica cardiomiopatia indusă de clorhidratul de doxorubicină. Ca regulă, la pacienţii cu valoare iniţială FEVS normală (=50%), o scădere a valorii absolute cu 10% sau scăderea sub 50% indică difuncţie cardiacă, şi în astfel de situaţie tratamentul cu clorhidrat de doxorubicină trebuie evaluat cu atenţie.

Evenimente tardive (de exemplu întârziate): Toxicitatea cardiacă tardivă se dezvoltă de obicei mai târziu în cursul tratamentului cu doxorubicină, sau în termen de 2-3 luni după terminarea tratamentului, dar au fost, de asemenea, raportate şi apariţia de evenimente tardive, de la câteva luni până la ani după terminarea tratamentului. Cardiomiopatia tardivă se manifestă prin scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) şi/sau semne şi simptome de insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) cum sunt dispnee, edem pulmonar, edem dependent, cardiomegalie şi hepatomegalie, oligurie, ascită, revărsat pleural şi ritm galopant. De asemenea, au fost raportate efecte subacute cum sunt pericardită/miocardită. Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) care pune viaţa în pericol este cea mai severă formă a cardiomiopatiei induse de antraciclină şi reprezintă toxicitatea medicamentului care limitează doza cumulativă.

Funcţia cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienţii să înceapă tratamentul cu doxorubicină şi trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariţiei insuficienţei cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficienţă cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcţiei cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multipla (AGMU) sau ecocardiografie (ECO). Evaluarea cardiacă iniţială prin ECG şi ori prin scanare AGMU ori prin ECO este recomandată la pacienţii cu factori de risc pentru cardiotoxicitate crescută. Determinări repetate ale FEVS prin AGMU sau ECO trebuie efectuate, în mod special cu doze mari, cumulative de antraciclină. Tehnica utilizată iniţial pentru evaluare trebuie să fie aceeaşi pentru toate evaluările ulterioare.

Probabilitatea dezvoltării ICC, estimată în jur de 1%-2% la doza cumulativă de 300 mg/m^2 creşte încet până la doza cumulativă totală de 450-550 mg/m^2. După aceasta, riscul dezvoltării ICC creşte vertiginos şi este recomandat să nu se depăşească doza cumulativă maximă de 550 mg/m^2.

Factorii de risc pentru toxicitate cardiacă includ boala cardiovasculară activă sau latentă, radioterapie anterioară sau concomitentă în zona mediastinală/pericardică, terapia anterioară cu alte antracicline sau antracendione și utilizarea concomitentă de medicamente cu capacitatea de a suprima contractilitatea cardiacă sau de substanțe cardiotoxice (de exemplu, trastuzumab) și vârsta peste 70 de ani. Antraciclinele, inclusiv doxorubicina, nu trebuie administrate concomitent cu alți agenți cardiotoxici, cu excepția cazului în care funcția cardiacă a pacientului este atent monitorizată (vezi pct. 4.5). Pacienții tratați cu antracicline după oprirea terapiei cu alți agenți cardiotoxici, în special cei cu timp de înjumătățire lung, cum este trastuzumab, pot prezenta, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta cardiotoxicitate. Timpul de înjumătățire raportat al trastuzumabului este variabil. Trastuzumab poate persista în circulație până la 7 luni. Prin urmare, medicii trebuie să evite utilizarea terapiei pe bază de antracicline timp de până la 7 luni după oprirea tratamentului cu trastuzumab, atunci când este posibil. Dacă acest lucru nu este posibil, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

Funcția cardiacă trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cărora li se administrează doze cumulate mari și la cei cu factori de risc. Cu toate acestea, cardiotoxicitatea indusă de doxorubicină poate apărea la doze cumulate mai mici, indiferent dacă sunt sau nu prezenți factori de risc cardiac.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, beneficiul tratamentului ulterior trebuie evaluat cu atenție, în raport cu riscul potențial.

Copii şi adolescenţi
Copiii şi adolescenţii prezintă risc crescut de apariţie a cardiotoxicităţii întârziate în urma administrării de doxorubicină. Este posibil ca adolescenţii şi copiii de sex feminin să prezinte un risc mai crescut decât cei de sex masculin. Se recomandă efectuarea periodică a evaluărilor cardiace ulterioare pentru monitorizarea acestui efect.

Este probabil ca toxicitatea doxorubicinei şi a altor antracicline sau antracendione să fie aditivă.

Funcţia hepatică
Doxorubicina este eliminată în principal prin intermediul sistemului hepato-biliar. Bilirubinemia totală trebuie evaluată înainte şi în timpul tratamentului cu doxorubicină, iar doza trebuie redusă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Pacienţii cu bilirubinemie crescută pot avea o eliminare mai lentă a medicamentului, cu creşterea toxicităţii generale. La aceşti pacienţi sunt recomandate doze mai mici (vezi pct. 4.2).

Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu trebuie tratați cu doxorubicină (vezi pct. 4.3).

Toxicitate hematologică și a măduvei osoase
La fel ca alți agenți citotoxici, doxorubicina poate produce mielosupresie. Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte şi în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând numărul total de leucocite și formula leucocitară, numărul de globule roșii și de trombocite. Leucopenia şi/sau granulocitopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicităţii hematologice a doxorubicinei şi reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. Leucopenia și neutropenia pot fi severe (și sunt în general mai severe în cazul schemelor terapeutice cu doze mari). Leucopenia şi neutropenia apar între 10-14 zile după administrarea medicamentului; în cele mai multe cazuri, numărul leucocitelor/neutrofilelor revine la normal până în ziua 21 la pacienții cu capacitate normală de regenerare a măduvei osoase. Dacă apare o suprimare severă a măduvei osoase, poate fi necesar un suport adecvat al măduvei osoase (pot fi necesare celule stem periferice și/sau factori de stimulare a coloniilor [CSF]). De asemenea, pot apare trombocitopenia şi anemia. Consecinţele clinice ale mielosupresiei severe includ febră, infecţii, sepsis/septicemie, şoc septic, hemoragie, hipoxie tisulară sau deces. Antibioticele cu utilizare intravenoasă trebuie administrate imediat dacă apare neutropenie febrilă.

Leucemie secundară
Leucemia secundară cu sau fără fază preleucemică a fost raportată la pacienţii trataţi cu antracicline (incluzând doxorubicină). Leucemia secundară este mai frecventă când astfel de medicamente sunt administrate în asociere cu alte antineoplazice care afectează sinteza de ADN, când pacienţii au fost intens pretrataţi cu medicamente citotoxice sau când dozele de antracicline au fost mărite. Aceste leucemii pot avea o perioadă de latenţă de 1-3 ani.

Administrare intravezicală
Administrarea intravezicală a doxorubicinei poate produce simptome de cistită chimică (de exemplu disurie, frecvenţă crescută de urinare, nocturie, strangurie, hematurie, necroza peretelui vezicii urinare). Este necesară atenţie specială în cazul unor probleme de cateter (de exemplu obstrucţie uretrală cauzată de invazia tumorii intravezicale). Administrarea intravezicală este contraindicată pentru tumorile care au penetrat vezica urinară (peste T1).

Utilizarea căii intravezicale de administrare nu trebuie încercată la pacienţii cu tumori invazive care au penetrat peretele vezicii urinare, cu infecţii ale tractului urinar, condiţii inflamatorii ale vezicii urinare.

Extravazare:

Injectarea greşită perivenoasă determină necroză locală şi tromboflebită. O senzaţie de arsură la locul de administrare indică administrarea perivenoasă. Dacă apare extravazarea, perfuzia sau injecţia trebuie imediat oprită; acul trebuie menţinut la locul său pentru un timp scurt şi apoi îndepărtat după aspirare scurtă. În cazul extravazării se începe perfuzia intravenoasă cu dexrazoxan, nu mai târziu de 6 ore după extravazare (vezi Rezumatul Caracteriscilor Produsului pentru dexrazoxan pentru dozare şi informaţii suplimentare). În cazul în care dexrazoxan este contraindicat, se recomandă aplicarea locală a dimetilsulfoxid 99% (DMSO), pe o zonă dublă faţă de mărimea zonei afectate (4 picături la 10 cm^2 suprafaţă de piele) şi repetarea acestei aplicări de trei ori pe zi pentru o perioadă de cel puţin 14 zile. Dacă este necesară poate fi considerată debridarea. Datorită mecanismului antagonist, zona trebuie răcită după aplicarea DMSO (vasoconstricţie faţă de vasodilatare), de exemplu pentru a reduce durerea. Nu se utilizează DMSO la pacienţii care primesc dexrazoxan pentru tratarea extravazării indusă de antraciclină. Alte măsuri au fost tratate controversiv în literatură şi nu au o valoare definită.

Radioterapia

Toxicitatea indusă de radiaţii (miocard, mucoase, piele şi ficat) a fost de asemenea raportată. Este obligatorie atenţia specială la pacienţii anterior trataţi cu radioterapie, care urmează concomitent radioterapia sau care au planificat să urmeze radioterapie. Aceşti pacienţi prezintă risc special pentru reacţii locale în zona radiată (fenomenul de recădere) dacă este utilizat clorhidratul de doxorubicină. În legătură cu aceasta, a fost raportată hepatotoxicitate (afectarea ficatului), uneori letală. Iradierea anterioara a zonei mediastinale creşte cardiotoxicitatea doxorubicinei. În acest caz special, doza cumulativă de 400 mg/m^2 nu trebuie depăşită.

Carcinogeneză și mutageneză, afectarea fertilității (vezi pct. 4.6)

Doxorubicina poate avea efecte genotoxice. Doxorubicina poate determina infertilitate în timpul administrării medicamentului. La femei, doxorubicina poate determina amenoree. Deşi după încetarea tratamentului, ovulaţia şi menstruaţia par să revină la normal, menopauza prematură poate să apară.

Doxorubicina a fost dăunătoare pentru organele aparatului reproducător masculin în studiile la animale, ducând la atrofie testiculară, degenerare difuză a tubilor seminiferi și hipospermie.

Doxorubicina este mutagenă şi poate induce anomalii cromozomiale la spermatozoizii umani. Oligospermia sau azoospermia poate fi permanentă; cu toate acestea, în unele cazuri s-a raportat că numărul de spermatozoizi revine la nivelurile normospermice. Acest lucru poate apărea după mai mulţi ani de la terminarea tratamentului. Bărbaţii care urmează un tratament cu doxorubicină trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace.

Toxicitate embriofetală

Doxorubicina poate provoca genotoxicitate. Sunt necesare măsuri de contracepție eficiente, atât pentru bărbați, cât și pentru femei, în timpul tratamentului cu doxorubicină și pentru o perioadă după oprirea acestuia. Pacienții care doresc să aibă copii după oprirea tratamentului trebuie sfătuiți să solicite consiliere genetică, dacă este necesar, dacă aceasta este disponibilă (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Toxicitate gastrointestinală

Mucozitele (în principal stomatite, mai rar esofagite) pot apărea la pacienţi în timpul tratamentului cu doxorubicină. Semnele și simptomele clinice ale mucozitei includ durere sau senzație de iritație, eritem, eroziuni/ulcerații (adesea pe întreaga zonă laterală a limbii și pe mucoasa sublinguală), sângerări și infecții. Stomatita apare, în general, la scurt timp după administrarea medicamentului și, în cazuri severe, se poate manifesta în decurs de câteva zile cu ulcerații ale mucoasei, dar de obicei s-a remis în jurul celei de a treia săptămâni de tratament. Pot apărea greață, vărsături și, ocazional, diaree și dureri abdominale. Cazurile severe de vărsături și diaree pot provoca deshidratare.

Greața și vărsăturile pot fi prevenite sau atenuate prin administrarea unui tratament antiemetic adecvat.

Ulcerația și necroza colonului, și în special a cecului, au fost descrise la pacienții cu leucemie acută non-limfoblastică, tratați cu un ciclu de 3 zile de doxorubicină în asociere cu citarabină. Acestea pot provoca hemoragii sau infecții severe, uneori letale.

Terapii antineoplazice
Doxorubicina poate să potenţeze toxicitatea altor terapii antineoplazice. S-a raportat exacerbarea cistitei hemoragice indusă de ciclofosfamidă şi creşterea hepatotoxicităţii 6-mercaptupurinei. Ca şi în cazul altor medicamente citotoxice, la utilizarea doxorubicinei au fost raportate fenomene tromboflebitice şi tromboembolice incluzând embolism pulmonar (fatal în unele cazuri) (vezi pct. 4.8).

Vaccinuri
Acest medicament nu este recomandat în general în asociere cu vaccinurile vii atenuate.
Contactul cu persoanele vaccinate recent împotriva poliomielitei trebuie evitat. Administrarea vaccinurilor vii sau vii-atenuate la pacienţii imunocompromişi din cauza medicamentelor utilizate în chimioterapie, inclusiv a doxorubicinei, poate determina infecţii grave sau fatale. Pot fi administrate vaccinuri cu virusuri moarte sau inactivate; totuşi, răspunsul la aceste vaccinuri poate fi diminuat.

Altele
Eliberarea sistemică a doxorubicinei este redusă la pacienţii obezi (de exemplu >130% greutate corporală ideală); acești pacienți trebuie monitorizați strict în cazul unui tratament cu doză completă (vezi pct. 4.2).

Sindromul de liză tumorală:
Doxorubicina poate induce hiperuricemia, ca o consecinţă a catabolismului purinic extensiv care acompaniază liza rapidă indusă de medicament a celulelor tumorale (sindromul de liză tumorală) (vezi pct. 4.8). Concentraţiile de acid uric din sânge, de potasiu, fosfat de calciu şi creatinină trebuie să fie evaluate după tratamentul iniţial. Hidratarea, alcalinizarea urinei şi profilaxia cu alopurinol pentru prevenirea hiperuricemiei pot minimaliza complicaţiile potenţiale ale sindromului de liză tumorală.

Clorhidratul de doxorubicină poate produce colorarea roşiatică a urinei. Pacientul trebuie atenţionat că acest lucru nu reprezintă niciun risc pentru sănătate.

Doza nu trebuie repetată în cazul prezenţei sau apariţiei mielosupresiei sau ulceraţiei bucale. Ultima poate fi precedată de senzaţii de arsură bucală premonitorii şi repetarea dozei în prezenţa acestui simptom nu este recomandată.

Reacții cutanate și reacții de hipersensibilitate:
Alopecia și întreruperea creșterii bărbii apar frecvent. Această reacție adversă este de obicei reversibilă, cu creșterea completă a întregului păr în două până la trei luni de la terminarea terapiei.

Pot apărea și eritem facial tranzitoriu, hiperpigmentare a pielii și unghiilor, fotosensibilitate și hipersensibilitate a pielii iradiate (radiodermită).

Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea în cazuri rare. Urticaria și anafilaxia au fost raportate la pacienții tratați cu doxorubicină; semnele sau simptomele acestor reacții pot varia de la erupții cutanate și prurit la febră, frisoane și șoc. De asemenea, a fost raportat „sindromul mână-picior” (eritrodisestezie palmoplantară sau eritem acral).

Sodiu
Acest medicament conține 0,15 mmol (3,5 mg) sodiu per ml. De luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu conțiunut de sodiu controlat. Diferitele mărimi de ambalaj ale acestui medicament conțin următoarele cantități de sodiu:

Flacon de 5 ml	Această mărime de ambalaj conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.
Flacon de 10 ml	Această mărime de ambalaj conține 35,42 mg sodiu, echivalent cu 1,77% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.
Flacon de 25 ml.	Această mărime de ambalaj conține 88,55 mg sodiu, echivalent cu 4,43% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.
Flacon de 50 ml	Această mărime de ambalaj conține 177,10 mg sodiu, echivalent cu 8,85% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.
Flacon de 100 ml	Această mărime de ambalaj conține 354,20 mg sodiu, echivalentul a 17,71% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Toxicitatea cardiacă a doxorubicinei este intensificată de utilizarea anterioară sau concomitentă a altor antracicline, sau a altor medicamente cu potenţial cardiotoxic (de exemplu 5-fluorouracil, ciclofosfamidă sau paclitaxel) sau a medicamentelor care afectează funcţia cardiacă (cum sunt medicamentele blocante ale canalelor de calciu). Când doxorubicina este administrată împreună cu medicamentele mai sus menţionate, funcţia cardiacă trebuie urmărită cu atenţie.

Utilizarea trastuzumab în asociere cu antracicline (cum ar fi doxorubicina) este asociată cu un risc cardiotoxic crescut. Trastuzumab și antraciclinele nu trebuie utilizate concomitent în mod curent, cu excepția studiilor clinice bine controlate, cu monitorizarea funcției cardiace (vezi pct. 4.4).

Hepatotoxicitatea doxorubicinei poate fi crescută prin alte tratamente hepatotoxice (de exemplu 6-mercaptopurină).

Doxorubicina se metabolizează prin citocromul P-450 (CYP450) şi este un substrat pentru transportorul glicoproteina P. Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP450 şi/sau glicoproteina P poate determina concentraţii plasmatice crescute de doxorubicină şi, ca atare, toxicitate crescută. Dimpotrivă, administrarea concomitentă cu inductorii CYP450, cum sunt rifampicina, barbituricele și sunătoarea poate scade concentraţiile plasmatice de doxorubicină, rezultând, astfel o scădere a eficacităţii.

Ciclosporina, un inhibitor al CYP450 şi al glicoproteinei P a crescut ASC a doxorubicinei cu 55% şi respectiv ASC a doxorubicinolului cu 350%. Asocierea poate necesită ajustarea dozei. S-a demonstrat de asemenea că cimetidina scade clearance-ul plasmatic şi creşte ASC a doxorubicinei. Literatura publicată sugerează că adăugarea ciclosporinei la doxorubicină are ca rezultat o toxicitate mai severă și mai prelungită decât toxicitatea doxorubicinei în monoterapie. Coma și/sau crizele de epilepsie au fost, de asemenea, descrise.

Paclitaxelul administrat la puţin timp înainte de doxorubicină poate determina scăderea clearance-ului plasmatic şi creşterea concentraţiilor plasmatice de doxorubicină. Unele date indică faptul că această interacţiune este mai puţin pronunţată în cazul în care doxorubicina este administrată înainte de paclitaxel.

Absorbţia medicamentelor antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, valproat) este scăzută după administrarea concomitentă de clorhidrat de doxorubicină.

Barbituricele pot determina clearance-ul plasmatic accelerat al doxorubicinei, în timp ce administrarea concomitentă a fenitoinei poate determina scăderi ale concentraţiilor plasmatice de fenitoină. După administrarea concomitentă a doxorubicinei şi ritonavirului au fost raportate concentraţii plasmatice crescute de doxorubicină.

Efectele toxice ale terapiei cu doxorubicină pot fi crescute în asociere cu alte citostatice (de exemolu citarabină, cisplatină, ciclofosfamidă). Necrozele intestinului gros cu hemoragie masivă şi infecţii severe pot apare în asociere cu terapiile asociate cu citarabină.

Clozapina poate creşte riscul şi severitatea toxicităţii hematologice a doxorubicinei.

Nefrotoxicitatea marcată a amfotericinei B poate apare în timpul terapiei cu doxorubicină.

Deoarece doxorubicina este rapid metabolizată şi eliminată predominant pe cale biliară, administrarea concomitentă a medicamentelor chimioterapice hepatotoxice cunoscute (de exemplu mercaptopurină, metotrexat, streptozocin) poate creşte potenţial toxicitatea doxorubicinei, ca un rezultat al eliminării hepatice reduse a medicamentului. Dacă tratamentul concomitent cu medicamente hepatotoxice este obligatoriu, dozarea doxorubicinei trebuie modificată.

Doxorubicina este un agent de radiosensibilizare potent ("radiosensibilizant") şi fenomenul de recădere indus de acesta poate pune viaţa în pericol. Orice radioterapie anterioară, concomitentă sau ulterioară poate creşte toxicitatea cardiacă sau toxicitatea hepatică a doxorubicinei. Aceasta se aplică, de asemenea, la terapiile concomitente cu medicamente cardiotoxice sau hepatotoxice.

Doxorubicina poate produce exacerbări ale cistitei hemoragice cauzată de tratamentul anterior cu ciclofosfamidă.

Tratamentul cu doxorubicină poate determina concentraţii crescute de acid uric în plasmă şi, de aceea, poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor care scad concentraţia acidului uric.

Doxorubicina poate scădea biodisponibilitatea orală a digoxinei.

În timpul tratamentului cu doxorubicină, pacienţii nu trebuie vaccinaţi activ şi, de asemenea, trebuie să evite contactul cu persoanele vaccinate recent cu vaccinul polio.

Într-un studiu clinic, a fost observată o creştere cu 21% a ASC a doxorubicinei la administrarea de sorafenib în doză de 400 mg de două ori pe zi. Semnificaţia clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

Utilizarea concomitentă de doxorubicină și warfarină poate fi însoțită de un risc crescut de valori mari ale INR și de sângerare consecutivă. Poate fi necesară o reducere a dozei de warfarină, cu o monitorizare atentă a INR.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Pe baza modului de acțiune citostatic, se suspectează că doxorubicina provoacă malformații congenitale atunci când este administrată în timpul sarcinii. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).
Doxorubicină Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu doxorubicină.

Femei cu potențial fertil/Contracepție la bărbați și femei
Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză. Bărbaţii cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiţi să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu doxorubicină şi timp de cel puţin 4 luni după ultima doză (vezi pct. 4.4).

Alăptarea
S-a raportat că doxorubicina este excretată în laptele uman matern. Nu poate fi exclus un risc pentru sugar. Deoarece utilizarea clorhidratului de doxorubicină în timpul alăptării este contraindicată, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu doxorubicină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea
Deoarece doxorubicina este genotoxică, poate avea un efect dăunător asupra fertilității. Bărbații tratați cu doxorubicină sunt sfătuiți să solicite consiliere cu privire la crioconservarea (sau crioprezervarea) spermei înainte de tratament, din cauza posibilității de infertilitate ireversibilă indusă de terapia cu doxorubicină.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi a folosi utilaje

Din cauza apariţiei frecvente a greţei şi vărsăturilor, conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor trebuie descurajată.

4.8 Reacţii adverse

Tratamentul cu doxorubicină cauzează adesea reacţii adverse, iar unele dintre aceste reacţii sunt suficient de grave pentru a atrage după sine monitorizarea atentă a pacientului. Frecvenţa şi tipul de reacţii adverse sunt influenţate de viteza de administrare şi de doză. Supresia medulară este o reacţie adversă care duce la limitarea imediată a dozei, dar care este de obicei tranzitorie. Consecinţele clinice ale toxicităţii hematologice/ hematopoietice ale doxorubicinei pot fi febră, infecţii, sepsis/septicemie, şoc septic, hemoragii, hipoxie tisulară sau deces. Greaţa şi vărsăturile, precum şi alopecia sunt observate la aproape toţi pacienţii.

Următoarele reacţii adverse au fost raportate în asociere cu tratamentul cu doxorubicină:

Frecvenţele sunt definite utilizând următoarea convenţie:
Foarte frecvente (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 şi <1/10)
Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)
Rare (≥1/10000 şi <1/1000)
Foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul reacțiilor adverse	
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție
Frecvente	Sepsis
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)	
Rare	Leucemie mieloidă acută secundară în asociere cu medicamente antineoplazice care afectează ADN-ul (vezi pct. 4.4), sindrom de liză tumorală
Cu frecvenţă necunoscută	Leucemie limfocitară acută, leucemie mieloidă acută
Tulburări hepatobiliare	

Cu frecvenţă necunoscută	Hepatotoxicitate, creștere tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Tulburări hematologice şi limfatice	
Foarte frecvente	Leucopenie, neutropenie, anemie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvenţă necunoscută	Reacție anafilactică
Tulburări metabolice şi de nutriţie	
Foarte frecvente	Apetit alimentar redus
Cu frecvenţă necunoscută	Deshidratare, hiperuricemie
Tulburări oculare	
Frecvente	Conjunctivite
Cu frecvenţă necunoscută	Keratite, lăcrimare crescută
Tulburări cardiace	
Foarte frecvente	Cardiotoxicitate
Frecvente	Insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie sinusală
Cu frecvenţă necunoscută	Bloc atrioventricular, tahiaritmie, bloc de ramură
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Embolism
Cu frecvenţă necunoscută	Șoc, hemoragie, tromboflebită, flebită, bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Inflamație a mucoaselor/stomatite, diaree, vărsături, greață
Frecvente	Esofagite, durere abdominală
Cu frecvenţă necunoscută	Hemoragie gastrointestinală, gastrite erozive, colite, modificări ale culorii mucoaselor
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, alopecie
Frecvente	Urticarie, erupții cutanate tranzitorii, hiperpigmentare a pielii, hiperpigmentare a unghiilor
Cu frecvenţă necunoscută	Reacție de fotosensibilitate, hipersensibilitate a pielii iradiate (radiodermie), prurit, tulburări cutanate
Tulburări renale și ale căilor urinare	

Frecvente	Reacții locale (cistite induse chimic) pot să apară în cazul tratamentului intravezical
Cu frecvenţă necunoscută	Cromaturie[a], insuficiență renală acută
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
Cu frecvenţă necunoscută	Bronchospasm
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	
Cu frecvenţă necunoscută	Amenoree, azoospermie, oligospermie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie, astenie, frisoane
Frecvente	Reacție la nivelul locului de perfuzare
Cu frecvenţă necunoscută	Stare generală de rău
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scădere a fracției de ejecție, electrocardiogramă anormală, valori serice anormale ale transaminazelor, creștere în greutate[b]
[a] Timp de 1-2 zile după administrare [b] Raportat la pacienții cu neoplasm mamar precoce la care s-a administrat tratament adjuvant cu doxorubicină (studiul NSABP B-15)	

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut al doxorubicinei poate determina mielosupresie (în special leucopenie şi trombocitopenie), care de obicei apare la 10 până la 15 zile după supradozare, şi alterări cardiace acute care pot apărea în decurs de 24 de ore. Tratamentul include antibiotice administrate intravenos, transfuzia de granulocite şi trombocite, izolarea pacientului spre a preveni contractarea infecţiilor, şi tratamentul efectelor cardiace. Trebuie avută în vedere mutarea pacientului într-o cameră sterilă şi utilizarea unui factor de creştere hematopoietică.
Supradozajul acut al doxorubicinei va determina, de asemenea, efecte toxice gastrointestinale (în principal mucozită). În general, aceasta apare curând după administrarea medicamentului, însă majoritatea pacienţilor îşi revin în decurs de trei săptămâni.
Supradozajul cronic, cu doza cumulativă ce depăşeşte 550 mg/m^2 creşte riscul de cardiomiopatie şi poate determina insuficienţa cardiacă congestivă (ICC).

Insuficienţa cardiacă poate apărea la administrarea de alte antracicline până la şase luni după supradozare. Pacienţii trebuie ţinuţi sub observaţie atentă, iar în caz de apariţie a insuficienţei cardiace, trebuie trataţi în mod convențional cu preparate digitalice, diuretice, vasodilatatoare periferice și inhibitori ECA.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antracicline şi substanţe înrudite, codul ATC: L01DB01.

Doxorubicina este un antibiotic din grupa antraciclinelor. Mecanismul de acţiune nu este complet elucidat. Se postulează că, clorhidratul de doxorubicină îşi exercită acţiunea antineoplazică prin mecanisme de acţiune citotoxice, în special intercalarea în ADN, inhibarea enzimei topoizomerază II şi formarea speciilor reactive de oxigen (SRO). Toate acestea au un efect de eliminare a sintezei ADN: intercalarea moleculei de doxorubicină determină inhibarea tuturor polimerazelor ARN şi ADN, ceea ce determină perturbări în recunoaşterea bazei şi specificitatea secvenţei. Inhibarea enzimei topoizomerază II produce rupturi ale lanţului unic sau dublu din ADN. Ruperea ADN rezultă de asemenea din reacţia chimică cu speciile reactive de oxigen cum este radicalul hidroxil OH*. Consecinţele sunt mutaţiile şi aberaţiile cromozomice.

Specificitatea toxicităţii doxorubicinei pare să fie legată primar de activitatea proliferativă a ţesutului normal. Astfel, măduva hematopoietică, tractul gastro-intestinal şi gonadele sunt principalele ţesuturi afectate.

O cauză importantă a eşecului tratamentului cu doxorubicină şi alte antracicline o reprezintă dezvoltarea rezistenţei. În încercarea de a învinge rezistenţa celulară la doxorubicină, a fost luată în consideraţie utilizarea blocanţilor canalelor de calciu cum este verapamil, deoarece ţinta primară este membrana celulară. Verapamilul inhibă canalele de transport lent al calciului şi poate creşte recaptarea celulară a doxorubicinei. Asocierea doxorubicinei cu verapamil determină efecte cardiotoxice severe.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
După administrarea de doxorubicină sub formă de perfuzie i.v. continuă (peste 48 până la 96 de ore sau mai mult de 21 de zile), concentrațiile plasmatice maxime sunt în general reduse în raport cu durata perfuziei.

La instilarea intravezicală, doxorubicina pătrunde în straturile superficiale ale mucoasei vezicale. Concentrațiile plasmatice rămân, de obicei, sub 2 ng/ml.

Distribuţie
După administrarea intravenoasă, doxorubicina este rapid eliminată din sânge şi distribuită în mare măsură în ţesuturi, incluzând plămânii, ficatul, inima, splina, nodulii limfatici, măduva hematopoietică şi rinichii. Volumul de distribuţie este de aproximativ 25 l . Gradul de legare de proteine în plasmă este de aproximativ 60-70 %.

Doxorubicina nu traversează bariera hemato-encefalică, deşi concentraţii mari pot fi atinse în prezenţa metastazelor cerebrale sau a diseminării cerebrale leucemice. Doxorubicina este rapid distribuită în lichidul ascitic, unde atinge concentraţii mai mari decât cele plasmatice. Doxorubicina este excretată în laptele matern uman.

Metabolizare și eliminare

Eliminarea doxorubicinei din plasmă este tri-fazică, cu un timp de înjumătăţire mediu de 12 minute (distribuţie), 3,3 ore şi de aproximativ 30 de ore. Doxorubicina este metabolizată rapid, în ficat. Principalul metabolit doxorubicinol este farmacologic activ. Alţi metaboliţi sunt aglicon deoxirubicina, glucuronida şi sulfoconjugatul. Aproximativ 40-50 % din doză este excretată prin bilă, în decurs de 7 zile, din care aproximativ jumătate este eliminată nemodificată, iar restul ca metaboliţi. Doar 5 % din doza administrată este eliminată în urină.

Grupe speciale de pacienți
Deoarece eliminarea doxorubicinei este în principal hepatică, insuficienţa hepatică determină eliminarea mai lentă li, consecutiv, retenţie mărită şi acumulare în plasmă şi ţesuturi. Se recomandă în general reducerea dozei.

Deşi excreţia renală este o cale minoră de eliminare pentru doxorubicină, insuficienţa renală severă poate afecta eliminarea totală şi necesită reducerea dozei.

Într-un studiu efectuat la pacienţi obezi (>130% din greutatea corporală ideală), eliminarea doxorubicinei a fost redusă, iar timpul de înjumătăţire crescut comparativ cu grupul de control cu greutate corporală normală. La pacienţii obezi poate fi necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu cancer, doxorubicina este redusă la adriamicinol, care este un agent citotoxic activ. Această reducere pare a fi catalizată de aldo-ceto reductaze citolasmatice nadph-dependente care se găsesc în toate țesuturile și joacă un rol important în determinarea farmacocineticii generale a doxorubicinei.

Glicozidozele microzomale prezente în majoritatea țesuturilor scindează doxorubicina și adriamicinolul în agliconi inactivi. Agliconii pot suferi apoi 0-demetilare, urmată de conjugarea cu sulfiți sau esteri ai glucuronidelor și excreția în bilă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Studiile la animale din literatura de specialitate arată că doxorubicina afectează fertilitatea, este embrio- şi fetotoxică şi teratogenă. Alte date arată că doxorubicina este mutagenă.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Clorură de sodiu
Acid clorhidric 0,1 M (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Doxorubicina nu trebuie amestecată cu heparină, deoarece se poate forma un precipitat şi nu trebuie amestecată cu 5-fluorouracil deoarece se poate produce degradarea. Trebuie evitat contactul prelungit cu orice soluţie cu pH alcalin, deoarece rezultă hidroliza medicamentului.

Datorită lipsei informaţiilor detaliate despre compatibilitate şi miscibilitate, doxorubicina nu trebuie amestecată cu alte medicamente decât celer menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere: 18 luni

După prima deschidere: Medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

După diluare:
S-a demostrat stabilitatea chimică şi fizică a soluţiei diluate cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluţie injectabilă de glucoză 5% timp de până la 28 de zile dacă este păstrată la temperatura de 2-8˚C şi până la 7 zile dacă este păstrată la temperatura camerei, protejată de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se administrează imediat, durata şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului şi în mod normal nu trebuie să depăşească 24 ore la 2-8ºC, cu excepţia cazului în care diluarea a avut loc în condiţii aseptice controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra în ambalajul de carton pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Pentru 5 ml,
Concentratul pentru soluţie perfuzabilă este ambalat în flacoane tubulare a 5 ml, din sticlă incoloră tip I, prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic şi sigilate cu capsă din aluminiu, acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 10 ml,
Concentratul pentru soluţie perfuzabilă este ambalat în flacoane tubulare a 10 ml, din sticlă incoloră tip I, prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic şi sigilate cu capsă din aluminiu, acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 25 ml,
Concentratul pentru soluţie perfuzabilă este ambalat în flacoane turnate a 30 ml, din sticlă incoloră tip I, prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic şi sigilate cu capsă din aluminiu, acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 50 ml,
Concentratul pentru soluţie perfuzabilă este ambalat în flacoane tubulare a 50 ml, din sticlă incoloră tip I, prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic şi sigilate cu capsă din aluminiu, acoperită cu un disc colorat roz.

Pentru 100 ml,
Concentratul pentru soluţie perfuzabilă este ambalat în flacoane turnate a 100 ml, din sticlă incoloră tip I, prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutilic şi sigilate cu capsă din aluminiu, acoperită cu un disc colorat roz.

Mărimi de ambalaj:
Cutie cu un flacon a 5 ml
Cutie cu un flacon a 10 ml
Cutie cu un flacon a 25 ml
Cutie cu un flacon a 50 ml
Cutie cu un flacon a 100 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Doxorubicina este un medicament citotoxic care trebuie prescris, preparat şi administrat numai de către profesionişti care au fost instruiţi pentru utilizarea în siguranţă a preparatului. Următoarele instrucţiuni trebuie urmate pentru manipularea, prepararea şi eliminarea doxorubicinei.

Preparare

1. Personalul trebuie instruit pentru manipularea în condiţii tehnice bune a medicamentelor citotoxice.
2. Femeile gravide care fac parte din personalul medical trebuie excluse de la lucrul cu acest medicament.
3. Personalul care manipulează doxorubicina trebuie să poarte echipament de protecţie: ochelari de protecţie, halate, mănuşi de unică folosinţă şi măşti.
4. Toate materialele utilizate pentru administrare sau curăţare, inclusiv mănuşile de unică folosinţă trebuie plasate în pungi de eliminare pentru produse de mare risc pentru incinerare la temperatură ridicată (700ºC).
5. Toate materialele de curăţare trebuie eliminate aşa cum s-a indicat anterior.
6. Spălaţi întotdeauna mâinile după îndepărtarea mănuşilor de unică folosinţă.

Contaminare

1. În cazul contactului cu pielea sau mucoasele, zona expusă trebuie să fie bine spălată cu apă şi săpun sau cu soluţie de bicarbonat de sodiu. Oricum, pielea nu trebuie frecată cu peria. O cremă cu acţiune blândă poate fi utilizată pentru pentru tratarea înţepăturilor tranzitorii ale pielii.
2. În cazul contactului cu ochii, întoarceţi pleoapele şi clătiţi din abundenţă ochii afectaţi cu apă sau cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), timp de cel puţin 15 minute. Apoi consultaţi un oftalmolog pentru evaluare medicală.
3. În cazul vărsării sau scurgerii, inactivarea medicamentului se obţine cu soluţie de hipoclorit de sodiu 1% sau pur şi simplu cu tampon fosfat (pH>8), până când soluţia este îndepărtată. Utilizaţi o cârpă/un burete păstrat în zona desemnată. Se spală de două ori cu apă. Puneţi toate cârpele într-o pungă de plastic şi sigilaţi-o pentru incinerare.

Administrare

Administrarea intravenoasă a doxorubicinei trebuie efectuată cu multă atenţie şi este recomandat ca medicamentul să se administreze prin intermediul unui tub de perfuzie cu soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluţie perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), în decurs de 2-15 minute. Această metodă scade la minim riscul de dezvoltare a tromboflebitei şi extravazării perivenoase, care determină apariţia celulitei locale severe, apariţia de vezicule şi necroza ţesuturilor şi, de asemenea, permite spălarea venei după administrare.

Medicamentul neutilizat precum şi toate materialele care au fost utilizate pentru diluare şi administrare trebuie să fie distruse în conformitate cu procedurile standard de operare ale spitalului prevăzute pentru medicamentele antineoplazice, conform legislaţiei în vigoare pentru eliminarea reziduurilor toxice.

Eliminare

Doar pentru utilizare unică. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Respectaţi ghidurile pentru manipularea medicamentelor citotoxice.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa,
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

10647/2018/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnori a autorizaţiei: Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024